“十二五”国家重点图书出版规划项目

Practice of Internal Medicine

14th Edition

第14版

实用内科学

下册

复旦大学上海医学院
《实用内科学》编委会
主编 陈灏珠 林果为 王吉耀





人民卫生出版社
PEOPLE'S MEDICAL PUBLISHING HOUSE

《实用内科学》各版次出版情况

序号	书名	版次	作者	出版时间	备注
1	实用内科学	第1版	上海医学院内科学院林兆耆等	1952.9	人民卫生出版社前身——华东医务生活社出版
2	实用内科学	第2版	上海医学院内科学院、编辑委员会	1953.6	
3	实用内科学	第3版	上海第一医学院内科学院、编辑委员会	1954.3	
4	实用内科学	第4版	上海第一医学院实用内科学编辑委员会	1957.12	
5	实用内科学	第5版	上海第一医学院实用内科学编辑委员会	1959.9（普及本） 1961.10	
6	实用内科学	第6版	上海第一医学院《实用内科学》编辑委员会编写组	1973.9	
7	实用内科学（上下）	第7版	上海第一医学院《实用内科学》编辑委员会 主编 林兆耆 戴自英	1981.5	
8	实用内科学（上下）	第8版	上海医科大学《实用内科学》编辑委员会 主编 戴自英	1986.12	
9	实用内科学（上下）	第9版	上海医科大学《实用内科学》编辑委员会 主编 戴自英	1993.1	
10	实用内科学（上下）	第10版	上海医科大学《实用内科学》编委会 主编 陈灏珠	1997.7	
11	实用内科学（上下）	第11版	复旦大学医学院（原上海医科大学）《实用内科学》编委会 主编 陈灏珠	2001.10	
12	实用内科学（上下）	第12版	复旦大学上海医学院《实用内科学》编委会 主编 陈灏珠	2005.5	
13	实用内科学（上下）	第13版	复旦大学上海医学院《实用内科学》编委会 主编 陈灏珠 林果为	2009.9	
14	实用内科学（上下）	第14版	复旦大学上海医学院《实用内科学》编委会 主编 陈灏珠 林果为 王吉耀	2013.8	

《实用内科学》获奖情况

获奖时间	获奖版次	获奖项目
1982年	第7版	全国优秀科技图书奖·一等奖
1996年	第9版	卫生部科学技术进步奖·一等奖
1998年	第10版	国家科技进步奖·二等奖
1998年	第10版	第11批全国优秀畅销书奖（科技类）
2001年	第11版	2001年度全国优秀畅销书奖（科技类）
2003年	第11版	2003年度全国优秀畅销书奖（科技类）
2006年	第12版	2006年度全行业优秀畅销品种奖（科技类）

Practice of Internal Medicine

14th Edition

第14版

实用内科学

下 册

■ 复旦大学上海医学院

■ 《实用内科学》编委会

■ 主　　编　陈灏珠 林果为 王吉耀

■ 副 主 编　潘孝彰（常务）　翁心华　王卫平
葛均波　顾　勇　高　鑫　邹和建
白春学　丁小强

人民卫生出版社

全书概览

PRACTICE OF INTERNAL MEDICINE

目　录

下　册

第十六篇　循环系统疾病

第一章　总　　论

葛均波　陈灏珠　施海明

循环系统由心脏、血管和调节血液循环的神经体液等组成。其功能是为全身组织器官运输血液，通过血液将氧、营养物质、酶和激素等供给组织，并将组织代谢废物运走，以保证人体进行正常新陈代谢。此外，循环系统尚有内分泌功能。循环系统疾病也称心血管疾病，包括上述所有器官的疾病，在内科疾病中占较大比重，属常见病，且较严重，其中以心脏病最为多见，明显地影响患者的劳动力，导致较高的病死率和病残率。因此，积极防治和研究循环系统疾病，对保障人民健康和维护社会生产力有重要意义。

【循环系统疾病的流行病学】

20世纪初，引起人类死亡的主要疾病是感染性疾病，随着经济发展和医学的进步，感染性疾病逐步得到控制。心血管疾病（包括脑血管意外）的死亡人数自20世纪50年代起已经超过了肿瘤、结核、腹泻和肺炎所引起的死亡总和，成为发达国家的"第一杀手"。在心血管疾病中，高血压和冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）是最常见的病种，随着寿命的延长，心力衰竭在增多，它们都严重危害人类健康。

在我国，随着经济建设的发展，卫生事业的进步，人民生活水平的改善，平均寿命的延长，饮食习惯的改变，心血管疾病的患病率和死亡率也持续升高。对部分城市的调查显示：20世纪50年代心血管病死亡率为47.2/10万，在死因构成比中占6.61%，列第五位；60年代为36.05/10万，占6.72%，列第五位；70年代为115.74/10万，占19.49%，列第二位；80年代为119.34/10万，占21.49%，成为第一位。20世纪90年代以来的统计资料显示，虽然城市和农村的疾病构成有一定差异，但无论城乡，心血管疾病的病死率均占首位。近年来，既往临床最常见的风湿性心脏病（风心病）在减少，人群中的患病率明显下降，冠心病则逐渐成为最常见的心脏病。表16-1-1显示复旦大学附属中山医院和华山医院20世纪5个年代住院心脏病患者病种的变化，可见慢性非感染性疾病如冠心病、高血压和心肌病等在增多；与感染有关的风湿性心脏病、肺源性心脏病和梅毒性心脏病则在减少，但与病毒感染有关的心肌炎却在增加。

【循环系统的解剖生理特点】

心脏、大血管及其分支直至交织如网的毛细血管，构成循环的管道系统。毛细血管网遍布全身各部位的器官和组织中。循环系统的运输功能是通过心脏的泵血功能来维持。

（一）心脏（heart）　处于循环系统的中心，由左、右心房和左、右心室四个心腔，以及左、右房室瓣和半月瓣四个瓣膜组成（图16-1-1）。其有节律地收缩和舒张，如同泵一样推动血液循环：将自腔静脉回流来的含氧量低的血液（血氧饱和度66%～88%）泵入肺动脉；又将自肺静脉回流来的在肺泡壁毛细血管氧合后含氧量高的血液（血氧饱和度95%～100%）泵入主动脉，供应全身脏器。心脏泵血源于心肌细胞的舒缩。构成心脏重量一半以上的是圆柱状的心肌细胞，其中心房肌细胞较小，心室肌细胞较大。心房和心室肌细胞有横纹并分叉，细胞外为功能复杂的细胞膜（肌膜），内有束状肌原纤维（图16-1-2）。肌膜凹陷形成管状结构（横管），横管延伸于细胞外间隙与细胞内部。一些肌细胞可有几个细胞核。丰富的线粒体散布在肌原纤维间和紧靠肌膜下，其功能是产生三磷酸腺苷（ATP）以满足维持心脏舒缩功能和离子梯度的能量需要。心肌舒缩的基本单位是组成肌原纤维的肌节（见图16-1-2）。肌节由粗细两种肌丝交错排列构成：粗肌丝为肌凝蛋白，位于肌节中央；细肌丝为肌动蛋白，位于肌节的两旁，并与肌凝蛋白部分重叠。在肌动蛋白上还有两种调节蛋白——肌钙蛋白与原肌凝蛋

表 16-1-1　5 个年代住院心脏病患者病种构成比的变化

心脏病病种	1990～1999 年			1980～1989 年			1969～1979 年			1958～1968 年			1948～1957 年		
	例数	构成比(%)	顺位	例数	构成比(%)	顺位	例数	构成比(%)	顺位	例数	构成比(%)	顺位	例数	构成比(%)	顺位
冠心病	5548	39.18	1	1928	26.80	1	1521	26.03	2	954	15.71	2	256	6.78	5
原因不明性心律失常	2668	18.84	2	701	9.74	5	208	3.56	6	143	2.35	7	24	0.63	11
风湿性心脏病	1451	10.25	3	1743	24.23	2	1733	29.95	1	2663	43.8	1	1901	50.30	1
心肌炎	1127	7.96	4	779	10.83	4	391	6.69	5	80	1.32	9	25	0.66	10
高血压心脏病	970	6.85	5	328	4.56	6	204	3.49	7	422	6.95	5	670	17.70	2
原发性高血压	609	4.30	7												
原发性心肌病	709	5.01	6	228	3.17	7	143	2.45	8	10	0.16	13	2	0.05	16
先天性心脏病	319	2.25	8	963	13.38	3	994	17.01	3	709	11.67	3	83	2.20	6
肺源性心脏病	253	1.79	9	179	2.49	8	437	7.50	4	616	10.14	4	270	7.10	4
心包炎	197	1.39	10	167	2.32	9	90	1.54	9	132	2.17	8	66	1.71	8
细菌性心内膜炎(无器质性心脏病)	98	0.69	11	35	0.49	11	5	0.09	14	5	0.08	14	1	0.02	18
二尖瓣脱垂综合征	69	0.49	12	7	0.10	15									
老年退行性心瓣膜病变	37	0.26	13												
原发性肺动脉高压	28	0.20	14												
甲状腺性心脏病	24	0.17	15	52	0.72	10	14	0.24	12	48	0.79	11	77	2.01	7
肾源性心脏病	22	0.16	16	12	0.17	14	47	0.80	10	53	0.87	10	32	0.84	9
贫血性心脏病	3	0.02	17	11	0.24	12	10	0.17	13	48	0.79	11	21	0.55	12
心脏神经官能症	3	0.02	17							4	0.07				
产后心脏病	3	0.02	17	4	0.06	17	3	0.05	16	2	0.03	15	14	0.37	13
梅毒性心脏病	2	0.01	18	14	0.19	13	40	0.68	11	182	3.00	6	323	8.50	3
心脏肿瘤	2	0.01	18	5	0.07	16									
心脏外伤				5	0.07	16	4	0.07	15	1	0.02	16	6	0.15	14
妊娠毒血症性心脏病										1	0.02	16	5	0.13	15
维生素 B_1 缺乏性心脏病										1	0.02	16	2	0.05	16
其他	10	0.14		21	0.30										
合计	14152	100.0		7182	100.0		5844	100.0		6074	100.0		3778	100.0	

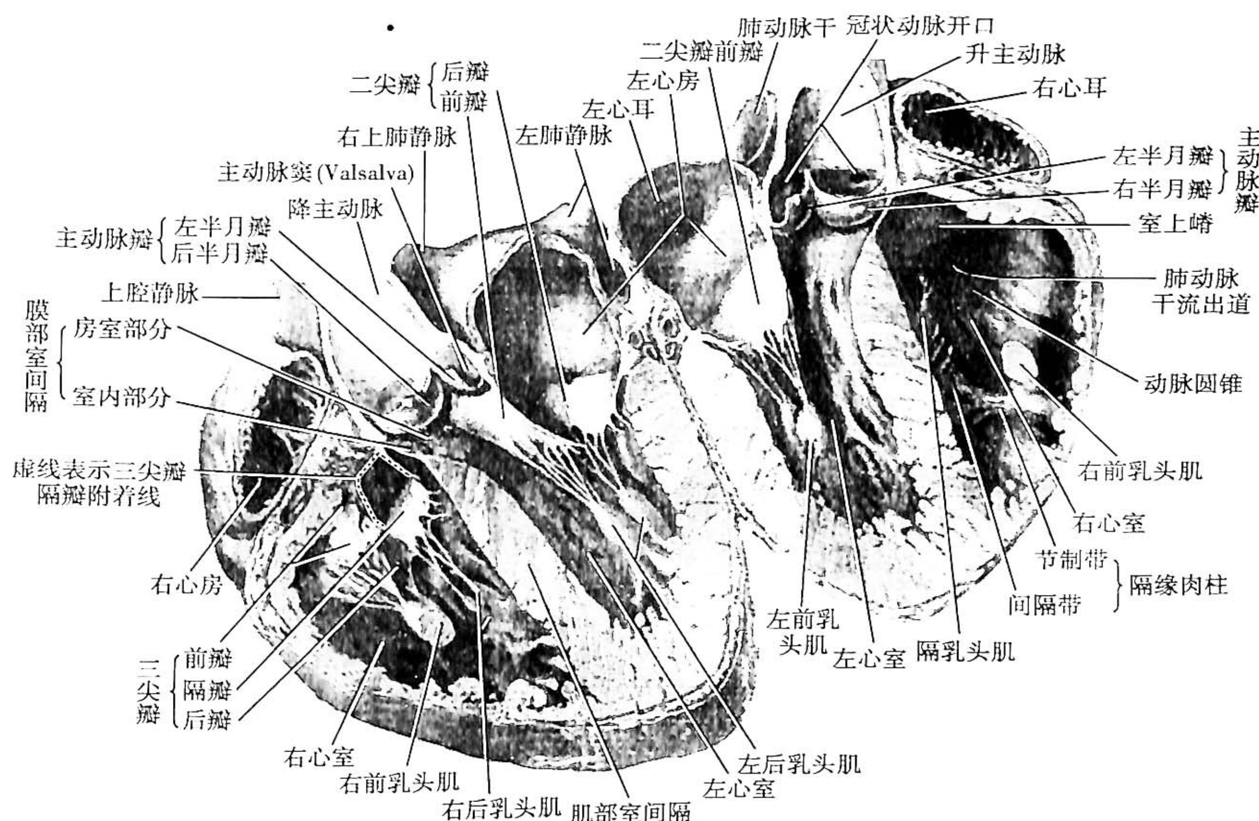


图 16-1-1 心脏的斜切面

白的复合体，在心肌舒张时它们阻碍了肌动蛋白与肌凝蛋白的结合，使两者保持分离状态，肌节弛展。当心肌细胞除极时，膜外的钙离子随同钠离子内流，经肌膜进入肌管系统（肌质网和横管系统），刺激肌质网终池中储存的钙离子大量释放，后者作用于调节蛋白复合体，使肌动蛋白上的受点暴露，肌凝蛋白的球形末端遂与之结合，形成横桥，位于两旁的肌动蛋白向肌节中央滑行，导致肌节缩短、心肌收缩，在此过程中肌丝相互滑过而没有肌动蛋白和肌凝蛋白个体分子的实际缩短，该过程称为兴奋-收缩耦联（见图 16-1-2）。此后，钙离子与调节蛋白复合体分离，排到肌管系统和肌膜外，调节蛋白遂作用于肌动蛋白的受点上，使收缩蛋白间横桥分离，肌动蛋白向两旁滑行回复原位，肌节弛展，心肌舒张。心肌在收缩和舒张过程中需消耗能量，且舒张时所耗能量较收缩时更多，所消耗能量由肌凝蛋白 ATP 酶作用于线粒体制造出 ATP 而得。

心脏有节律地舒缩主要是特殊心肌细胞组成的起搏传导系统——包括窦房结、结间束、房室结、房室束、左右束支及其分支和普肯耶纤维网的作用。该系统能节律地发放冲动，并将冲动迅速传到普通心肌细胞使之兴奋而收缩，其中以窦房结最富含起搏细胞，具有最高的自律性。

心脏本身的血供主要来自起源于主动脉根部的左、右冠状动脉，其大分支分布于心肌表面，小分支进入心肌，经毛细血管网汇集成心脏静脉，最后形成冠状静脉窦进入右心房。

（二）血管（vessels） 是循环系统的周围结构，为运输血液的管道，包括动脉、毛细血管和静脉。动脉将血液从心脏输向组织，管壁含有较多的肌纤维和弹力纤维，具有一定的张力和弹性，又称"阻力血管（resistance vessels）"；毛细血管将小动、静脉相连，在组织中呈网状分布，管壁仅由一层内皮细胞和少量纤维组织构成，血液在此可直接与组织进行物质交换：提供氧、激素、酶、维生素和其他营养物质；运走代谢产物和二氧化碳，故毛细血管又称"功能血管（functional capillaries）"，其渗透性和静水压与血液胶体渗透压调节着血液与组织间的液体平衡。静脉将血液从组织汇入心脏，管壁较薄，管腔较大，又称"容量血管（capacitance vessels）"。血管内皮细胞除了是一道天然屏障外，还能分泌激素、细胞因子，在调节血管舒缩、维持正常凝血功能等方面起重要作用。

（三）调节血液循环的神经体液因素 心脏虽有自律性（automaticity），但整个循环系统的功能受神经体液因素的调节：①交感神经通过兴奋心脏肾上腺素能 β_1 受体，使心率加速、传导加快和心脏收缩力增强，α 受体兴奋后使周围血管收缩（α 和 β_2 受体兴奋使冠脉血管和骨骼肌内血管舒张）；②副交感神经通过兴奋乙酰胆碱能受体，使心率减慢、传导抑制、心脏收缩力减弱和周围血管扩张；③激素、电解质和一些代谢产物是调节循环系统的体液因素：儿茶酚胺、钠和钙等起正性心率和心缩作用，而乙酰胆碱、钾和镁等起负性心率和心缩作用；儿茶酚胺、肾素、血管紧张素、精氨酸加压素、血栓烷 A_2、内皮素等使血管收缩，而激肽、环

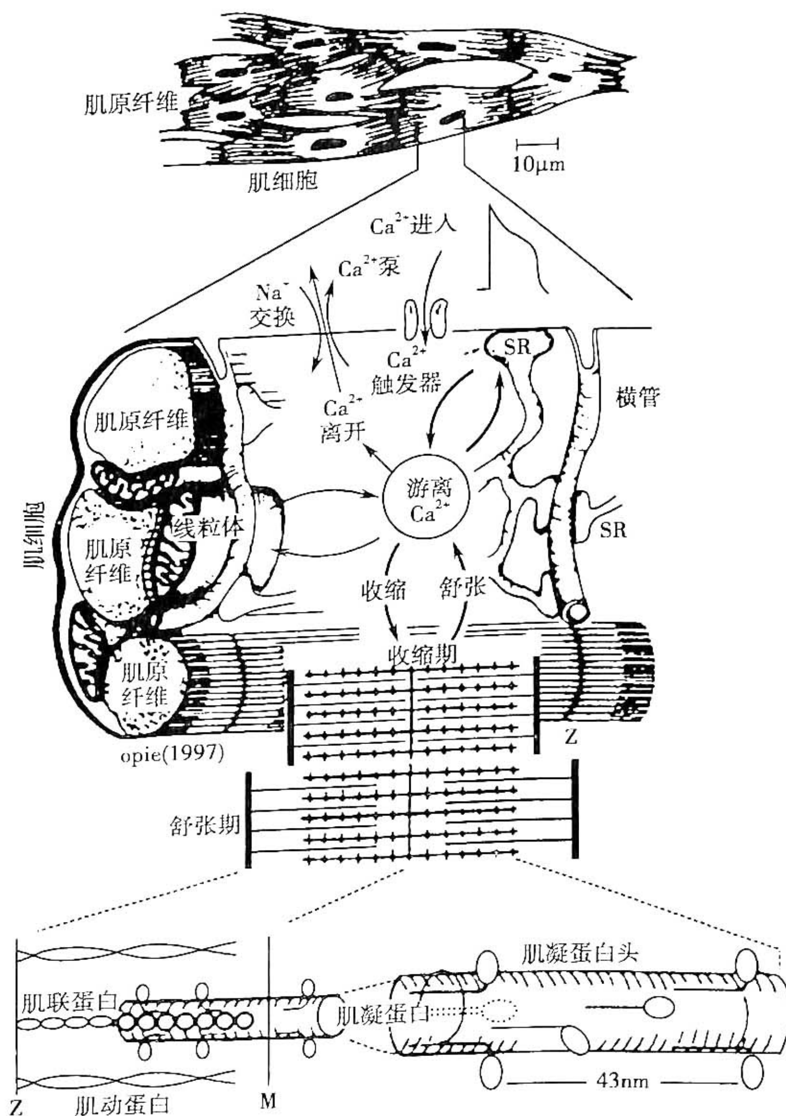


图 16-1-2　心肌细胞结构及其兴奋-收缩耦联示意

磷酸腺苷、ATP、前列环素（PGI_2）、组胺、酸性代谢产物等使血管扩张。

通常在安静的情况下，成人心脏每分钟搏动 60～100 次；每次从左、右心室分别搏出 60～70ml 血液（心搏量），每分钟从心室排出约 5L 血液（心排血量），如以体表面积校正则为 2.6～4.0L/（min·m^2）（心脏指数）。当运动时，通过神经体液调节，心排血量可增加到 20L/min，为正常时的 4 倍，因此心脏功能有很大的储备。

近年来由于心钠素、内皮素等的发现，认为循环系统不仅是一个血流动力学系统，而且是人体内一个重要内分泌系统；现已证明，整个循环系统包括心脏、血管平滑肌细胞、内皮细胞甚至血管周围组织的细胞，都有内分泌功能，对心血管的活动起到调节作用。

【循环系统疾病的诊断和分类】

循环系统疾病的诊断和分类应包括病因、病理解剖和病理生理三个方面（表 16-1-2）。

病因诊断说明疾病的基本性质，可分为先天性和后天性两大类。病因与疾病的发展、转归、预防和治疗有重要关系，故需放在诊断的第一位。在我国所见的各种心脏病的病因，随地区和年代不同而有所变化。

病理解剖诊断列为诊断的第二位，可表明各种病因所引起的病理解剖改变。其与疾病的临床表现、预后密切相关，对准备施行手术治疗的病例更具有重要意义。

病理生理诊断列为诊断的第三位，可表明各种循环系统疾病所发生的病理生理变化而导致的功能改变。其反映疾病的程度和对整个机体的影响，是判断劳动力的主要根据。如心脏功能分级（cardiac function classification），一般按患者能胜任多少体力活动来判断：① Ⅰ 级：体力活动不受限制，一般体力活动不引起症状；② Ⅱ 级：体力活动稍受限制，不能胜任一般的体力活动，可引起呼吸困难、心悸等症状；③ Ⅲ 级：体力活动明显受限制，不能胜任较轻的体力活动，可引起心力衰竭症状和体征；④ Ⅳ 级：体力活动能力完全丧失，休息时仍有心力衰竭症状和体征。

表 16-1-2　循环系统疾病的诊断分类

病因诊断	病理解剖诊断	病理生理诊断
(一) 先天性	(一) 心脏和大血管各种先天性畸形	(一) 心力衰竭
(二) 风湿性	(二) 心内膜病变	(二) 肺水肿
(三) 动脉粥样硬化性	1. 心内膜炎	(三) 休克
(四) 高血压性	2. 心内膜纤维增生	(四) 心绞痛
(五) 肺源性	3. 心瓣膜病	(五) 乳头肌功能不全
(六) 病毒和立克次体性	(1) 瓣膜狭窄	(六) 高血压
(七) 细菌和真菌性	(2) 瓣膜关闭不全	(七) 高动力循环状态
(八) 梅毒性	(3) 瓣膜脱垂	(八) 阿-斯综合征
(九) 寄生虫性	(4) 瓣膜撕裂	(九) 心脏神经症
(十) 内分泌和代谢病性	(三) 心肌病变	(十) 心律失常
(十一) 贫血性	1. 心脏增大	1. 窦性心动过速
(十二) 脚气病性	2. 心肌炎	2. 窦性心动过缓
(十三) 肾脏病性	3. 心肌病	3. 窦性心律不齐
(十四) 结缔组织病性	4. 心肌梗死(坏死)	4. 病态窦房结综合征
(十五) 药物(或化学物)中毒性	5. 心肌硬化(纤维化)	5. 游走心律
(十六) 物理因素性	6. 心脏破裂	6. 期前收缩
(十七) 神经官能性	7. 乳头肌和腱索断裂	7. 阵发性心动过速
(十八) 遗传性	8. 室壁瘤	8. 非阵发性心动过速
(十九) 原因不明性	(四) 心包病变	9. 心房扑动和颤动
(二十) 其他	1. 心包炎	10. 心房紊乱心律
	2. 心包积液、积血或积脓	11. 心房分离
	(五) 冠状动脉病变	12. 房室脱节
	1. 粥样硬化	13. 脱逸搏动
	2. 血栓形成	14. 房室交接处心律
	3. 栓塞	15. 反复心律
	4. 狭窄或闭塞	16. 心室自主心律
	5. 炎症	17. 心室扑动和颤动
	(六) 心脏肿瘤	18. 心室紊乱心律
	(七) 血管病变	19. 窦房传导阻滞
	1. 动脉硬化	20. 心房内传导阻滞
	2. 动脉炎	21. 窦室传导
	3. 动脉瘤	22. 房室传导阻滞
	4. 动脉栓塞或血栓形成	23. 心室内传导阻滞
	5. 动脉中膜囊样变性	24. 预激综合征
	6. 静脉血栓形成	25. 其他
	7. 静脉炎	

因此，循环系统疾病完整的诊断应包括病因、病理解剖和病理生理三个方面，举例如下：

1. 风湿性心脏病(病因诊断)
2. 二尖瓣狭窄(病理解剖诊断)
3. 心脏增大(病理解剖诊断)
4. 心房颤动(病理生理诊断)
5. 心力衰竭(病理生理诊断)
6. 心脏功能第Ⅳ级(病理生理诊断)

【循环系统疾病的诊断方法】

首先注重全面的病史询问和体格检查，然后再根据情况作实验室检查和 X 线、心电图、超声心动图等其他辅助检查，有些患者需作血流动力学等方面的检查。近年来，CT、MRI、核素等影像技术的发展为心血管疾病的诊断提供了快捷无创的手段；快速发展的心导管技术也已成为心血管疾病诊断和治疗的重要手段，在临床上广泛应用。

16

（一）病史和症状

1. 呼吸困难（dyspnea）　急性肺水肿、肺栓塞可表现为突发的呼吸困难，慢性心功能不全的呼吸困难可在数周或数月中逐渐加重，是左心功能不全、肺淤血的主要症状。轻者仅表现为劳累性呼吸困难（exertional dyspnea）或阵发性夜间呼吸困难（paroxysmal nocturnal dyspnea）；重者呼吸困难持续而需端坐呼吸（orthopnea），可伴有哮鸣，需注意与支气管哮喘鉴别。呼吸困难也常由呼吸系统疾病如气胸、肺炎、慢性阻塞性肺病等引起，需要鉴别。

2. 胸痛或胸部不适　心绞痛（angina pectoris）是冠状动脉供血不足的主要症状，为胸骨后的压迫或紧缩感，向左肩及左上肢放射，严重时右臂和右胸也可受累，持续约2～5分钟。发作前常有诱因。发作时患者多不敢继续活动，而胸痛多于停止活动或含服硝酸甘油后即消失。询问患者时宜让患者自己详细描述，避免暗示。急性心肌梗死（acute myocardial infarction）时的胸痛性质与心绞痛相似，但历时长，可达数小时以上。急性心包炎的胸痛多在左前胸，与体位有关。主动脉夹层时的胸痛常为持续性撕裂样，向后背放射。其他非心脏性的疾病，如胸壁、肋间神经、肺部、食管或颈椎疾病也可引起胸痛，需注意鉴别。

3. 心悸（palpitation）　为心脏冲动时的一种不适感，发生于所有类型的心动过速、异位搏动，高动力循环状态和突然发生的心动过缓。

4. 水肿（edema）　为组织间隙水分含量过多所致，一般为皮下水肿，呈凹陷性。心脏性水肿常从下肢开始，一般是对称的，早期仅于日间活动后出现，休息一夜后消失。长期卧床者水肿发生在背部和骶部皮下。

5. 发绀（cyanosis）　为缺氧的表现，当血液中还原血红蛋白增多（超过50g/L时），即可出现发绀。可分中心性和末梢性两种：前者系由于右向左分流的先天性心脏病或肺部疾病静脉血未得到充分氧合所致；后者系由于周围循环血流缓慢，组织从血中摄取氧过多所致，常见于心力衰竭时。贫血患者由于血红蛋白量低，即使严重缺氧可无发绀。长期中心性发绀常伴有杵状指（趾）。

6. 晕厥（syncope）　为心排血量突然减少脑组织暂时缺血所引起的短暂意识丧失。如由于心跳骤停而发作者，称为心源性脑缺血综合征，即阿-斯综合征（Adams-Stokes syndrome），常伴有抽搐；如因反射性周围血管扩张或急性大量失血引起脑缺血而发生者，称为血管性晕厥。此外，血压陡然增高造成脑血管痉挛、颅内压增高或脑水肿时，也可引起晕厥。

7. 咳嗽和咯血　虽是肺部疾病的常见症状，但心脏病发生肺淤血（肺静脉高压）、肺水肿、肺梗死或呼吸道受压（主动脉瘤形成）时都可发生。

过去史中应注意风湿热、咽炎、扁桃体炎、慢性支气管炎和性病等病史。还应了解过去是否发现有心脏病及其诊断和处理经过。家族史中要注意有无遗传倾向的心血管病：如高血压、原发性肥厚型心肌病、动脉粥样硬化、马方综合征等，系统回顾中需特别注意糖尿病、肾脏疾病等病史。

（二）体征

1. 心脏的体征

（1）望诊：左心室扩大时心尖搏动向左下移位并呈弥散性；左心室肥厚时心尖呈抬举性搏动；右心室肥厚或扩大时，心前区有抬举性或弥散性搏动；大量心包积液时心尖搏动消失。自幼患心脏病者，心前区常隆起。

（2）触诊：震颤是器质性心脏病的表现。如心室间隔缺损在胸骨左缘第3、4肋间有收缩期震颤；动脉导管未闭在胸骨左缘第2肋间有连续性震颤；主动脉或肺动脉瓣狭窄分别在相应的瓣膜区触到收缩期震颤；二尖瓣狭窄或关闭不全在心尖区触到舒张期或收缩期震颤。

此外，触诊还可发现梗阻性肥厚型心肌病时心尖的双搏动、室壁瘤时的心尖反搏动、第三或第四心音引起的舒张早期或收缩期前的搏动。

（3）叩诊：可了解心脏浊音界的大小。有明显肺气肿者心脏浊音界常不易叩出。心脏移位时浊音界移位，应与心脏浊音界扩大相鉴别。

（4）听诊：具有重要诊断价值。听诊内容包括心音的异常，有无额外心音、杂音和心律失常等。

1）心音强度改变：二尖瓣狭窄、PR间期缩短和期前收缩时，第一心音增强；在二尖瓣关闭不全、PR间期延长和心肌病变时第一心音减弱。

在高血压或主动脉硬化时，主动脉瓣区第二心音增强；肺动脉高压时，肺动脉瓣区第二心音增强，在主动脉瓣或肺动脉瓣狭窄时，第二心音减弱。此外，交感神经兴奋、甲状腺功能亢进、发热、贫血时的高心排血量状态及胸壁较薄的儿童和瘦长型成人中，第一、第二心音均可增强。而在肺气肿、左侧胸膜炎、心包积液或缩窄性心包炎和肥胖者中，第一、二心音均减弱。

2）心音分裂（splitting of heart sounds）：正常人，尤其是青年和儿童，吸气时可有第二心音分裂。在右束支传导阻滞、心房间隔缺损和肺动脉瓣狭窄时由于肺动脉瓣延迟关闭，及二尖瓣关闭不全或缩窄性心包炎时由于主动脉瓣提前关闭，可引起第二心音分裂。第一心音分裂多见于完全性右束支传导阻滞，偶见于严重二尖瓣狭窄和室性期前收缩。

此外，完全性左束支传导阻滞、人工右心室起搏时可产生第一和第二心音的逆分裂，即分裂在呼气时明显而吸气时减轻甚或消失。严重主动脉瓣狭窄也可引起第二心音逆分裂。

3）收缩期额外音：收缩早期喀喇音（又称收缩喷射音），是紧接在第一心音之后的高频爆裂样声音，见于主动脉或肺动脉瓣轻中度狭窄、原发性肺动脉扩张、高血压或肺动脉高压等。在相应的半月瓣区听到，主动脉收缩喷射音尚可传导到心尖区。

收缩中、晚期喀喇音，是出现在收缩中或晚期的高频爆裂样声音，在心尖或胸骨左下缘听到。见于二尖瓣脱垂综合征和乳头肌功能失调，也可由心外因素所致，如胸膜心包粘连、左侧气胸、心脏附近组织的碰撞等，此时其音响的强弱可随呼吸与体位的改变而改变。

在完全性房室传导阻滞或心室激动逆传到心房时，当心房收缩发生在心室收缩期时，尚可能闻及收缩期心房音。

4）舒张期额外音：舒张期三音律，即舒张期奔马律，为增强的第三或第四心音或两者重叠所形成，心率常同时增快；如增强的第三和第四心音同时出现，则形成舒张期四音律。见于严重心肌受损和心力衰竭时。但在正常青少年、二尖瓣关闭不全者可有第三心音；老年人及PR间期延长者可有第四心音，要注意鉴别。

开瓣音（opening snap，OS）：主要见于二尖瓣狭窄而瓣叶活动度尚佳时，在心尖区和胸骨左缘第4肋间处听到。音调呈拍击样，出现在第二心音主动脉瓣成分之后平均0.07秒处。

心包叩击音（pericardial knock）：见于缩窄性心包炎，系由于舒张期心室急速充盈被迫骤然停止所致。

肿瘤扑落音（tumor plop）：为心房黏液瘤舒张期肿瘤脱入心室，其蒂突然拉紧或肿瘤碰撞房、室壁所致（图16-1-3）。

5）心脏杂音（cardiac murmur）：心脏杂音有收缩期、舒张期、收缩和舒张双期杂音三种。先天性心脏病和心瓣膜病多具有特征性的心脏杂音，是诊断的重要依据（图16-1-4）。

收缩期杂音虽不一定表明心脏不正常，但常是半月瓣狭窄、房室瓣关闭不全及房室间隔间分流性病变的重要特征。

舒张期杂音都具有病理意义，如主动脉瓣或肺动脉瓣关闭不全时在各自的听诊区可闻及吹风样递减型舒张期杂音；二尖瓣或三尖瓣狭窄时在心尖区或三尖瓣区可闻及隆隆样舒张期杂音，常呈递增型。在肺动脉高压时的相对性肺动脉瓣关闭不全；或重度主动脉瓣反流时的相对性二尖瓣狭窄，也可产生相应的舒张期杂音，此种杂音虽属功能性，但显然有病理意义。

收缩期和舒张期连续性杂音，最常见于动脉导管未闭，呈机器声样，位于胸骨左缘第2肋间。其他如主动脉肺动脉间隔缺损、主动脉窦瘤破入右心、冠状动脉瘘等畸形，也可在胸前产生连续性杂音（见图16-1-4）。

6）心包摩擦音（pericardial friction rub）：由心包炎症时心包脏壁两层摩擦所致，可发生在收缩期和（或）舒张期，性质粗糙多变，历时短暂。

此外，应用药物或一些生理动作以改变杂音的性质或响度，有助于鉴别诊断。心脏听诊在心律失常的诊断中，虽不如心电图正确，但具有及时、简便的优点。

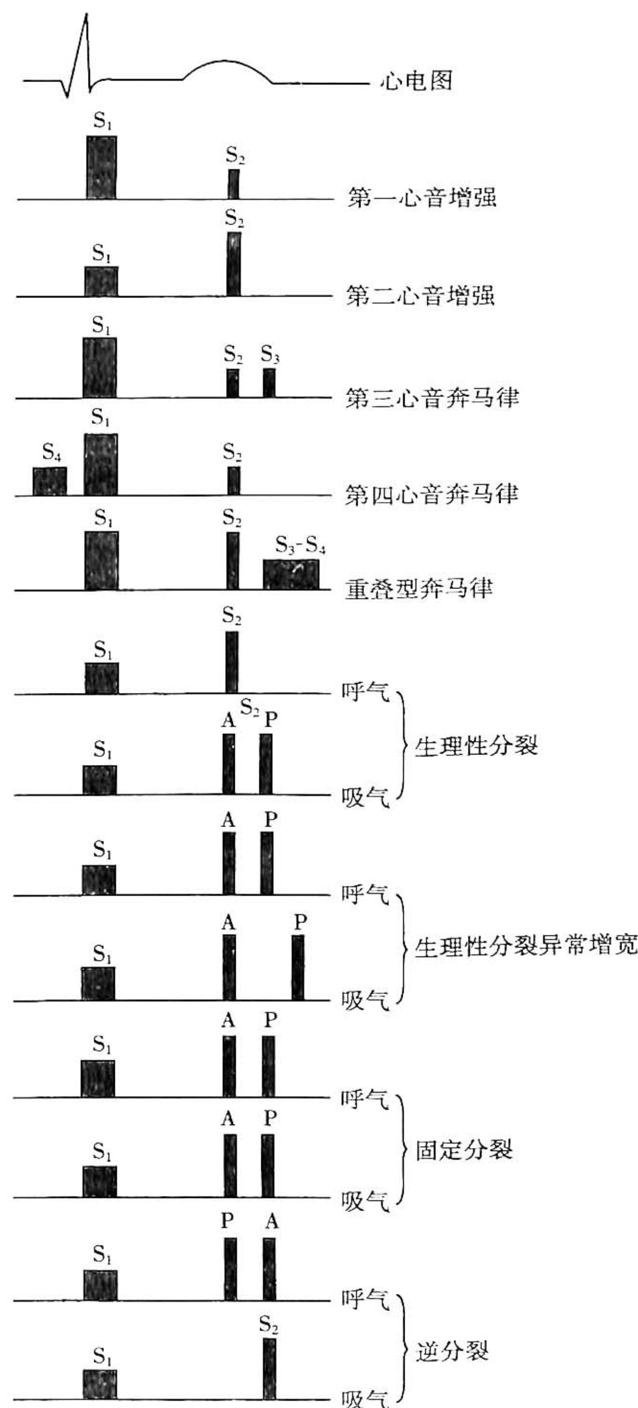


图16-1-3　异常心音示意

S_1：第一心音；S_2：第二心音；S_3：第三心音；S_4：第四心音；A：主动脉瓣；P：肺动脉瓣

2. 周围血管的体征

（1）动脉：周围动脉搏动的幅度常反映心搏量的多少，脉律可反映心律，如在心律失常时可呈二联脉、间隙脉、短绌脉等。

水冲脉（water hammer pulse）：脉搏洪大、起落明显，伴脉压显著增大，见于重度主动脉瓣关闭不全及粗大的动脉导管未闭。

双峰脉（bisferious pulse）：脉搏二起一落，主要见于梗

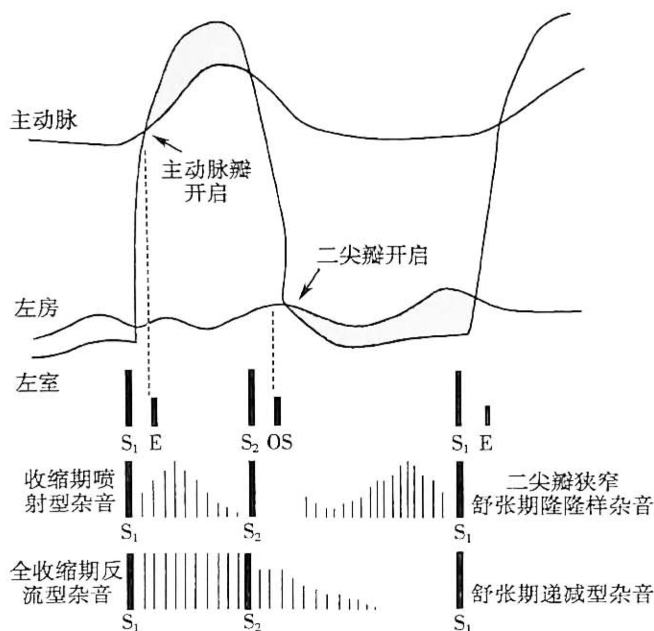


图 16-1-4 与瓣膜功能异常相关的异常心音和杂音形成示意

E:主动脉瓣收缩喷射音;OS:二尖瓣开瓣音;S_1:第一心音;S_2:第二心音;阴影部分分别代表跨主动脉瓣压力阶差和跨二尖瓣压力阶差

阻性肥厚型心肌病。

交替脉(alternating pulse):脉搏强弱交替出现,见于左心室衰竭。

奇脉(paradoxical pulse):脉搏于吸气时减弱甚至触不到,见于心脏压塞,也可发生在气道阻塞或上腔静脉阻塞时。

此外,上、下肢或两侧脉搏显著不等,提示主动脉缩窄或多发性大动脉炎;周围动脉弯曲伸长提示动脉硬化;发现异常的搏动性肿块,提示动脉瘤的可能。

(2)静脉:主要观察颈静脉充盈的水平。患者取最能清楚看到颈静脉搏动的体位,测出颈静脉内充盈血柱的顶端和胸骨角的垂直距离,加上 5cm(相当于胸骨角与右心房中心的距离),即可估计出中心静脉压。在右心衰竭患者中,如在肝区加压 30～60 秒,可见颈静脉充盈水平升高,为肝颈静脉反流征(hepatojugular reflux)。

此外,用袖带血压计测定动脉血压已成为常规检查,有时进行直接穿刺,测定动脉内压、周围和中心静脉压。应用漂浮导管测定肺毛细血管楔压已成为重要的监测指标。

(三)实验室检查 除常规血、尿检查外,尚有多种实验室检查有助于本系统疾病的诊断。包括反映糖和脂质代谢失常的血糖和脂类测定;反映心肌坏死的肌钙蛋白、肌酸磷酸激酶以及肌红蛋白测定;反映心脏功能的 B 型利钠肽(BNP)或 N 末端 B 型利钠肽原(NT-proBNP);肝、肾功能、电解质测定,血液 pH 测定及血液气体分析;以及反映细菌感染的体液培养;反映各种微生物感染的血清抗体测定(如抗链球菌溶血素"O"、抗链球菌激酶、抗透明质酸酶、C 反应蛋白、病毒中和抗体等);各种内分泌病的有关测定等。

(四)辅助检查

1. X 线胸片 可了解心脏、主动脉和肺门血管的情况,包括心脏的大小、形态,结合食管吞钡摄片可了解左心房大小,主动脉壁钙化提示主动脉硬化。还可以了解是否有肺部淤血、胸腔积液等情况。

2. 心脏电学检查

(1)心电图(electrocardiogram,ECG):可反映心脏激动时心肌除极、复极和激动传导等电活动。对诊断各种心律失常、心肌供血不足、心肌梗死很有价值;能显示左、右心室和心房肥大、因而有助于多种心血管疾病的诊断。此外,它还能反映某些内分泌、电解质失调和药物对心肌的影响。对危重患者的床旁连续 ECG 监测,有助于及时发现和处理严重心律失常,避免不良后果。ECG 负荷试验有助于冠心病心肌缺血的诊断,对心血管病患者的康复指导及劳动力及预后的判断。ECG 信号可通过有线或无线通讯设施进行传送,可用于家庭监测,显著提高心律失常的检出率。

(2)心电向量图(vectorcardiogram):是一种将空间的心电活动方向和量记录在垂直交叉于空间一点的 X、Y、Z 三个轴所形成的三个平面上,即把立体的心电向量环在水平面、侧面和额面上的投影描记下来,可作为 ECG 图形的解释和补充。

(3)动态心电图(ambulatory electrocardiogram):又称 Holter 心电图,可记录日常生活中一定时间内(24～72 小时)的全部 ECG 波形,报告心搏总数、异常心律的类型和次数、最快与最慢心率及 ST 段的改变。可评估各种心律失常,并可将异常 ECG 与患者当时的活动情况或症状对照分析,因此对于下列情况具有重要价值:①心悸、晕厥的鉴别诊断;②病态窦房结综合征,尤其是慢快综合征的诊断;③提高心肌缺血的检出率;④监测急性心肌梗死后的心律变化,发现和防治猝死高危对象;⑤评价抗心律失常和抗心绞痛药物的临床疗效,为临床药理学研究的重要手段。

(4)植入型心电记录器(insertable loop recorder):可植入患者左胸皮下,长期留置(最长 3 年)。主要用于不明原因晕厥患者的诊断。除可根据患者症状主动触发记录器记录 ECG 外,该记录器本身也能根据其感知的心电事件,及时自动触发记录器记录。

(5)食管导联心电图(esophageal lead electrocardiogram):是将食管导联电极从口腔送入食管,达到心脏水平时所记录到的 ECG,相当于在心房和心室表面记录。对 P 波的显示尤其清楚,因此有助于鉴别复杂的心律失常。

(6)心腔内心电图(intracardiac electrocardiogram):是将带电极的心导管通过静脉或动脉插入心腔内所记录到的 ECG。目前主要用于安置人工心脏起搏器时帮助判断导管电极的位置。

(7)房室束电图又称希氏束电图(His bundle electrogram):可用心腔内电极接触房室束直接记录,也可用信号

叠加等方法从体表记录。一般还同步记录一个导联的体表ECG。显示出每一心动周期中心房、房室束、心室的除极波,即A、H、V波顺序出现。其中H波振幅小,历时短,波形陡,因而不难辨认,其方向可直立、双相或倒置(图16-1-5)。有时在H波之后,V波之前尚可记录到振幅较H波更小、历时更短的右束支(RB)或左束支(LB)除极波。

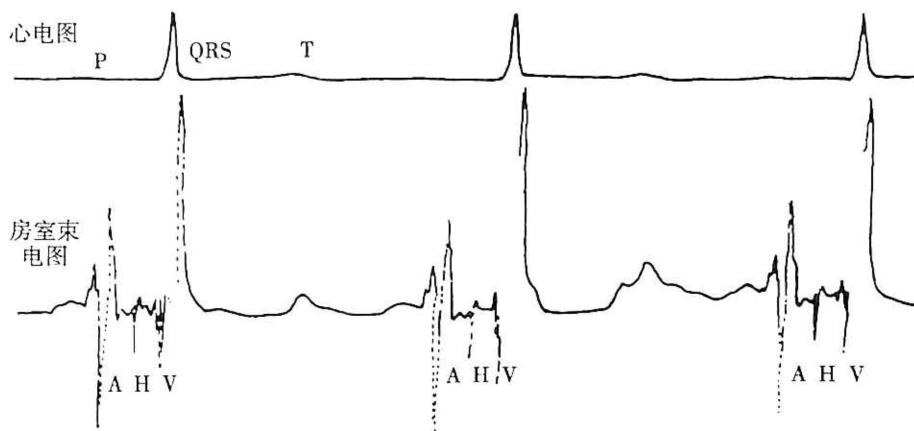


图16-1-5 正常房室束电图(记录片速100mm/s)

心率82次/分,PR间期185ms,PA间期30ms,AH间期100ms,HV间期50ms,A波呈多相,H波主要向下,V波主要向上

房室束电图的临床应用价值主要在于:①判断房室阻滞的部位;②诊断疑难的心律失常;③配合心房快速人工起搏,诊断不同类型的预激综合征;④评价药物对心脏传导功能的影响。

(8)临床心脏电生理检查(clinical cardiac electrophysiological study):是同时用多根(4~6根)电极心导管分别置于右心房、冠状静脉窦、三尖瓣环和右心室,进行人工心脏起搏、心腔内心电图、房室束电图和体表心电图同步记录的电生理检查。结合程序刺激法可测定窦房结功能,心房、房室结、室内传导系统功能,及额外通道的前向和逆向不应期等。在预激综合征患者和有过快速心律失常的患者中,通过诱发快速心律失常,可研究其发生机制。晚近也可直接记录窦房结电图,以区别窦房结的冲动形成异常和冲动传导异常。

(9)心音图、颈动脉与颈静脉波图、心尖搏动图检查:由于该类检查耗时、敏感性及特异性差,临床已很少应用。

3. 超声心动图检查　超声心动图方便、快速,可床旁检查,是评价心脏、血管的形态及功能的重要辅助检查技术。心血管超声诊断方法和技术目前有8种:

(1)M型超声心动图(M mode echocardiogram):以单声束经胸探测心脏,获得位移曲线来显示心内结构间距离改变与时间之间的关系,但显示心内解剖结构、形态及毗邻关系方面有局限性。

(2)二维超声心动图(two-dimensional echocardiogram):通过机械式或相控阵电子扇扫技术,在选定的部位如胸骨旁、心尖部,按不同的方向对心脏做"切面"解剖。获得一系列有规律的标准图像,提供直观的心内结构及毗邻关系的断层图像,图像可迅速实时供动态观察,是协助诊断心血管系统的形态和功能改变的重要手段。负荷超声心动图(药物或运动负荷)有助于检测心肌缺血、评价心肌存活性。

(3)声学造影超声心动图(contrast echocardiogram):通过注入含有微小气泡的液体于血液中,藉超声波对气体的强反射性,呈现出密集的"云雾影",借此来观察血流的动向,了解可能存在于心内或大血管内的分流,协助诊断复杂的心脏畸形。晚近还发展了记录心肌灌注声学造影图像的技术。

(4)多普勒超声心动图(Doppler echocardiogram):根据多普勒效应,用一定发射频率的超声波来探测心脏及大血管中的血流情况,借回波频率的增减可了解血流的方向;借回波与发射波的差额可了解血流的速度。目前发射波有两种:①脉冲波(pw);②连续波(cw)。前者可用于定位取样测定,后者能进行最大速度定量分析,可无创伤性地估测心内压力。其信号输出有两种:①频谱分析:用横轴表示时间;纵轴表示差额或流速;矢状轴表示强度,以灰阶显示;②彩色显示:将回波的差额资料经自相关分析和彩色编码处理,把彩色的血流信号实时叠加在黑白的二维结构显像上,给人以直观心脏大血管内的血流之感,被称为无创伤性心血管造影术。

(5)三维超声心动图(three-dimensional echocardiogram):近几年超声诊断技术发展迅速,在二维超声心动图的基础上,利用一定数量的二维图像,经过计算机重建,按三维空间的关系组成静态的三维图像。三维图像与时序结合,再经过计算机处理构成一个心动周期的动态的三维图像,称为四维图像(four-dimensional echocardiogram)。

(6)组织多普勒成像技术(tissue Doppler imaging, tissue Doppler echocardiography):与传统多普勒检查技术不同,以低速运动(<10cm/s)的心肌组织为观察对象,将

回波信号通过降低总增益和经过滤波器方法输送到自相关器估计速度，以二维彩色图像或频谱曲线形式将心脏运动的信息实时地显示出来。用于分析局部的、区域性的心脏功能，有助于鉴别诊断局部的心肌功能障碍，评价室壁运动的同步性。

（7）经食管超声心动图（transesophageal echocardiogram，TEE）：将超声探头送入食管内，可克服经胸透声差的局限性，提供更精确的心脏结构显像，对瓣膜赘生物、左心房血栓及主动脉夹层形成的诊断具有重要价值，可用于心脏手术监护，包括经导管主动脉瓣植入术、二尖瓣修复术等。

（8）腔内超声显像（intraluminal ultrasound imaging）：采用导管技术，将带有微型化超声探头的导管送入心腔或血管腔内（包括冠状动脉），可进行心腔内和血管腔内的超声显像。心腔内超声显像可用于指导某些介入操作如房间隔穿刺、射频消融术等，而血管内超声显像不仅能了解血管壁粥样硬化斑块的组织声学特征，并能为介入治疗时器械的选择，以及支架置入治疗效果的评价，提供有力的帮助。

选用或联合应用上述超声诊断技术，可以判断：①心脏及大血管的解剖结构改变及空间关系，心脏及大血管内有无瘤、赘生物、血栓、异物、积液等的异常回声；②心脏及大血管的生理功能改变，评价心室的整体与局部功能等。加之超声检查安全、无创、可重复，已成为诊断和鉴别心血管系统疾病的重要手段。

4. 放射性核素检查　主要包括心肌灌注显像（myocardial perfusion imaging）和核素心血池显像（cardiac blood pool imaging）。前者为用^{201}铊、^{99m}锝-甲氧基异丁基异腈（^{99m}Tc-MIBI）或^{99m}锝-Teboroxime使正常心肌显影，而缺血或坏死区不显影的“冷区”显像法；或为用^{99m}锝焦磷酸盐（^{99m}Tc-PYP）或^{111}铟-抗肌凝蛋白抗体（^{111}In-antimyosin）使新鲜坏死心肌显影，而正常心肌不显影的“热区”显像法。成像方法目前多采用单光子发射计算机断层显像术（single photon emission computerized tomography，SPECT）。诊断心肌缺血性病灶时一般以负荷试验（活动平板运动、踏车运动或双嘧达莫、腺苷、多巴酚丁胺静脉注射）与心肌显像相结合，影像呈可逆性缺损变化为缺血性病灶，呈不可逆性（固定）缺损变化者多说明病变是瘢痕或坏死性病灶。因严重缺血而处于冬眠状态（hibernation）或顿抑状态（stunned）的心肌细胞仍有活力（viability），缺血明显改善后可完全恢复功能。鉴别心肌细胞是否有活力可用^{201}铊延迟到18小时甚至72小时显像法或再注射后重复显像法。但目前最准确的方法是正电子发射断层显像术（positron-emission tomography，PET），以18-氟-脱氧葡萄糖（18-FDG）为示踪剂探测病灶区心肌的糖代谢活动，如在心肌灌注血流减低的状况下糖代谢活动存在甚至较正常增强，说明病灶区心肌有活力，糖代谢活动不存在则为坏死或瘢痕组织。

5. 多排螺旋电子计算机X线断层显像（multidetector spiral computer tomography，MSCT）　CT可评价心包，显示心脏及邻近器官的关系，心包的增厚及钙化提示缩窄性心包炎。近年来MSCT诊断已应用于心血管病临床，特别是CT血管造影（CT angiography，CTA），使主动脉夹层分离诊断水平得到提高。对比剂增强的多排CT可用于显像冠状动脉的管腔，也称为冠状动脉CTA。多排螺旋CT能同时采集多层平行、等间距的图像，根据心脏的横截面图像，通过心电门控和部分扫描图像重建算法可获得二维和三维的冠状动脉图像，但三维重建并不能给出更多的信息。64排螺旋CT的扫描速度可基本满足冠状动脉显像的需要，但需要控制心率，不能用于有心律失常者；128排或双源螺旋CT的时间分辨率更高，冠脉的显像质量更好（图16-1-6），为再提高CTA图像质量，常需用短效的β受体阻断药，将检查时的心率控制在60～70次/分以下。目前已有320排CT用于临床，可在一个心动周期内完成心脏扫描，使冠状动脉CTA检查不再受心律失常的限制。CT对冠状动脉钙化的检测敏感性非常高，但明显的钙化以及图像噪音等可影响图像质量，钙化病变影响CTA对管腔狭窄程度的判断。CTA对冠状动脉病变诊断的阴性预测价值高，可用于排除冠状动脉病变，但对狭窄程度的判断准确性不够，目前还不能用冠状动脉CTA对冠状动脉的狭窄程度进行准确分级。然而，不同于经导管的冠状动脉造影显像技术，CTA除了显示经对比剂充盈的管腔形态外，还可直接显示管壁上的斑块本身。

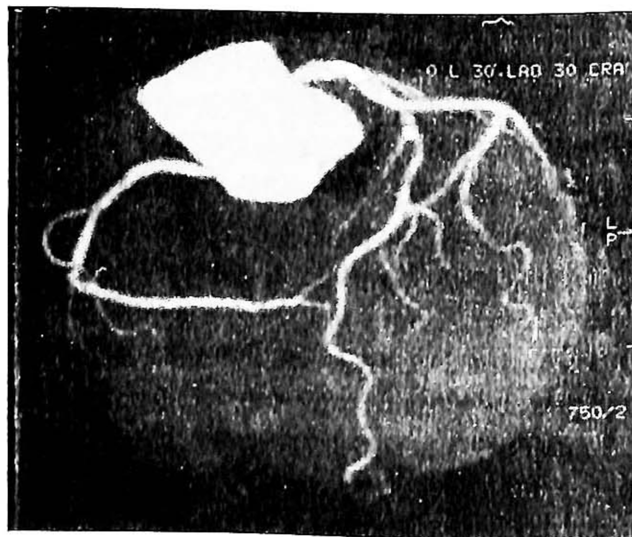


图16-1-6　双源CT冠状动脉造影显像
提示左主干远端及前降支近端有钙化斑块

CTA能清楚显示冠状动脉开口位置，可诊断冠状动脉开口异常，并观察异位起源的冠状动脉起始段走向与心脏大血管的关系。可诊断冠状动脉-肺动脉瘘。多见于前降支中段的心肌桥，在多排CT上表现为壁冠状动脉的表面有厚度和范围不同的心肌纤维覆盖，但尚不能测定壁冠状动脉的收缩期受压程度。目前冠状动脉CT还不能可靠地诊断支架内再狭窄，但可评价支架边缘再狭窄。由于桥血

管受心脏活动的影响较小，CT 对桥血管的显像质量较高，对其通畅性评价的准确性也较高，但对冠状动脉上吻合口狭窄和远端冠状动脉病变的判断存在局限性。术中使用的金属夹可影响图像质量。

对患冠心病可能性小的人群，CTA 检查阴性者可除外冠状动脉病变。CTA 已成为广泛应用的无创性冠状动脉显影技术，然而 CTA 相对较大剂量的放射性暴露和使用对比剂相关的不良反应需要引起临床医师的重视。

6. 磁共振显像（magnetic resonance imaging，MRI）　用于心血管系统的磁共振显像也被称为心脏 MR（cardiac magnetic resonance，CMR），CMR 能全面显示心脏房室大小、室壁厚度以及心包等，动态电影能准确判断心脏整体和节段运动，此外，对左心室的环缩功能、长轴的短缩功能以及室壁增厚率等均可进行定性和定量分析，从而定量评价节段性及整体的左心室功能。对比剂（最常使用含钆元素的螯合剂）增强的心肌灌注扫描以及延迟强化，能评价心肌缺血和识别存活心肌。

CMR 常使用 T_2 序列扫描进行冠状动脉显像（magnetic resonance coronary angiography，MRCA），在使用钆螯合剂的基础上进行的 MRCA 发展迅速，可以显像冠状动脉管腔的三维或四维的图像，MRCA 可直接通过扫描时检测到的心脏活动进行门控，无须 ECG。由于冠状动脉本身较细，扭曲和结构复杂，且有心脏活动和呼吸的影响，目前 MRCA 对判断冠状动脉病变的严重程度还存在一定的困难。然而，MRCA 对冠状动脉畸形的诊断有重要的价值，它提供的三维图像可以清晰地显示异位起源于主动脉或肺动脉的冠状动脉开口、其走向，以及其与主动脉、肺动脉等大血管的关系。MRCA 可得到较好的静脉桥血管图像，并判断桥血管是否通畅，但对桥血管和远端吻合口的狭窄程度难以直接测定。MRCA 可以测定冠状动脉血流速度，在使用冠状动脉阻力血管扩张剂腺苷后，还可以测定冠状动脉的血流储备，和有创的冠状动脉内多普勒血流速度测定方法得到的结果相似，可用于无创评价冠状动脉循环生理功能。MRCA 能显像动脉管壁，提供研究动脉粥样硬化病变的机会，包括斑块的负荷、性质、管壁运动特性和内皮功能等，但目前资料主要来源于主动脉和颈动脉的研究。

CMR 没有放射线，相对安全。但与冠脉 CTA 相比，MRCA 价格昂贵，检查过程中有噪音的影响，一些金属植入物的安全性也受到关注，因此在临床上未得到广泛应用。目前临床上所使用的植入物包括人工金属瓣、血管内支架和整形科的植入材料都是 MR 安全的。有研究显示，在植入冠脉支架后任何时间进行 MR 检查是安全的，但有些脑血管的金属夹子可能存在安全问题。MR 产生的强磁场会干扰心脏起搏器等电子产品的性能和程序，起搏电线也可能会发热，尽管已有可行 MR 检查的起搏器进入临床，目前大多数患者使用的植入式起搏器和心脏复律除颤器仍是 MR 检查的禁忌。

7. 心脏导管检查（cardiac catheterization）　利用有创的心导管技术和 X 线显像设备，可将导管送入心腔或大血管，进行压力和血氧测定，进行心腔、大血管及冠状动脉的造影，可通过活检钳行心内膜下心肌活检（endomyocardial biopsy），通过病理检查诊断心内膜和心肌病变。对肺高压患者，可行急性血管反应试验，指导临床用药方案。因此，心导管检查技术对诊断先天性心脏病、心瓣膜病、冠心病、心包病变、心肌病、肺高压等很有价值。

右心导管检查常采用周围静脉穿刺的方法，可选用的穿刺入路包括股静脉、肘静脉、颈内静脉和锁骨下静脉，可将导管送达右心房、右心室、肺动脉直至嵌入肺小动脉，或经房间隔穿刺入左心房。左心导管检查采用经周围动脉穿刺方法，可选用的穿刺入路包括股动脉、桡动脉、肱动脉，个别也有使用尺动脉，可将导管逆血流送入主动脉及左心室，偶尔可经静脉途径穿刺房间隔行左心导管检查，尤其是左心房造影和压力测定。利用漂浮气囊导管（Swan-Ganz catheter），可以不在 X 线透视下，借其顶端附有的可充气小气囊（当导管送达右心房时充气），随血流而顺序进入右心室、肺动脉、直至肺小动脉，是床旁血流动力学监测的重要手段。

（1）血流动力学诊断：心导管检查可直接提供下列血流动力学资料。

1）压力资料：心腔内的压力曲线（pressure curve）在心房、心室及大动脉内，各呈现特征性的波形（图 16-1-7）。静

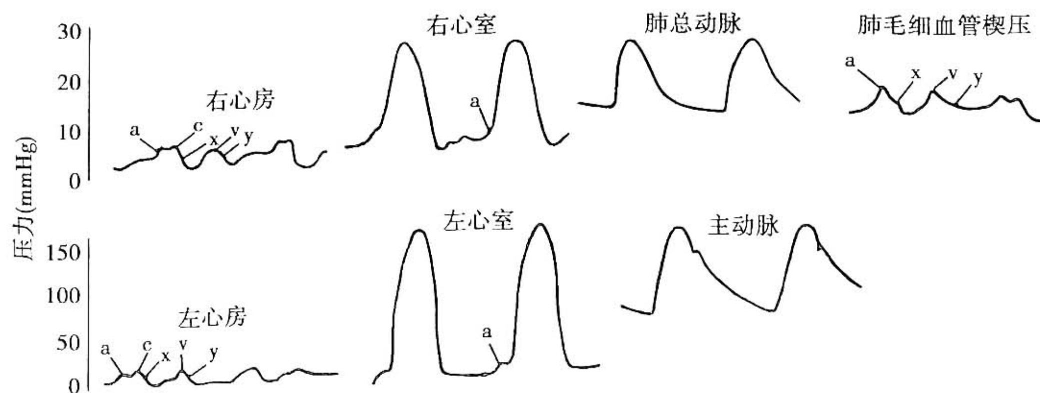


图 16-1-7　右心房、右心室、肺总动脉、左心房、左心室和主动脉压力曲线示意

脉压力曲线的形态与心房的压力曲线相似。正常时各心腔压力的测值见表 16-1-3。压力曲线形态或测值异常有助于心血管疾病的诊断：如心房压增高伴 a 波高大见于房室瓣狭窄或心室高压；心房压增高伴 v 波高大见于房室瓣关闭不全；心室收缩压增高，曲线顶峰圆或尖，或呈等边三角形，见于半月瓣或瓣上、下狭窄或大动脉内压力的增高；心室舒张压增高见于心力衰竭；肺微血管压力及其曲线变化可反映左心房的相应变化。在缩窄性心包炎和限制性心肌病时，心房和心室舒张压增高，并可显现特征性的 M 型心房压力曲线（a 和 v 波均增高）和"平方根号"型心室压力曲线（舒张早期下陷、后期高原波）。在狭窄性病变时，将心导管从狭窄远端抽回狭窄近端，进行连续的压力曲线记录，可得到典型的压力阶差曲线，测出压力阶差。

表 16-1-3 心导管在各腔的正常压力测值

部位	压力	正常值(mmHg)
右心房	平均压	0～5
右心室	收缩压	18～30
	舒张压	0～5
肺动脉	收缩压	18～30
	舒张压	6～12
	平均压	10～18
肺微血管	平均压	6～12
左心房	平均压	4～8
左心室	收缩压	90～140
	舒张压	0～10
主动脉	收缩压	90～140
	舒张压	60～90
上腔静脉	平均压	3～6
下腔静脉	平均压	5～7

2）血氧资料：通过心导管可在各腔取血测定血氧饱和度（blood oxygen saturation）和血氧含量。正常时腔静脉、右侧心腔及肺动脉的血氧饱和度在 64%～88%，肺微血管血平均为 98.2%，体循环动脉血为 95%～99%。血氧含量以 Vol% 计：右心房不高于上腔静脉 1.9，右心室不高于右心房 0.9，肺动脉不高于右心室 0.5。如血氧含量在某心腔内较其上游心腔高出上述限度，则说明在该心腔水平有自左至右的分流。如动脉血氧饱和度低于 89%，则说明有右至左的分流存在。

3）计算心排血量、分流量、血管阻力、瓣口面积和心室做功等：用上述血氧资料，再作氧消耗量测定，通过 Fick 公式可以计算出心排血量，除以体表面积可得心脏指数[正常值为 2.6～4.0L/(min·m²)]，除以每分钟心搏数可得心搏量。对先天性心脏病有血液分流的患者，用该公式分别计算出体循环血流量、肺循环血流量和有效肺循环血流量，可推算出左至右和右至左分流的分流量。用上述压力和心排血量资料可计算出肺循环和体循环动脉的阻力。通过 Gorlin 和 Gorlin 公式可计算出各瓣膜的瓣口面积。此外，还可计算左、右心室的作功，心室压力上升速度 dp/dt 等。

4）指示剂稀释曲线测定：通过心导管，将一定量的指示剂（如染料、放射性核素、氢、温热或冷液体等）注入血流后，在特定部位观察其在血液中的稀释过程，记录稀释曲线，有助于发现左至右或右至左的分流，及计算心排血量（cardiac output，CO）。用温度稀释曲线测定心排血量最为常用。

（2）选择性心血管造影：采用数字减影血管造影（digital subtraction angiography，DSA）技术，可行心脏、主动脉和冠状动脉造影。

1）选择性心脏和大血管造影（selective cardiovascular angiography）：应用高压注射器将一定量的造影剂（0.5～0.7ml/kg）在数秒钟内经心导管注入选定的心腔或大血管中，使心脏或大血管腔显影。可检测心脏和大血管的解剖和功能变化，包括心脏舒缩动作失调、心血管腔间有无分流、大血管和瓣膜有无狭窄和（或）关闭不全、估测瓣膜的反流量、计算心室的射血分数等。

2）选择性冠状动脉造影（selective coronary arteriography）：用一些特殊造型的导管送入冠状动脉开口处，手推注射对比剂，使冠状动脉及其分支显影。是目前诊断冠状动脉畸形和狭窄性病变的定部位、定程度的主要方法（图 16-1-8），同时也是指导冠心病介入治疗和冠脉旁路移植的主要手段。



图 16-1-8 选择性冠状动脉造影

一例左冠状动脉造影图像提示前降支近段狭窄病变（箭头）

（3）腔内显像技术：

1）血管腔内超声显像（intravascular ultrasound，IVUS）：

是腔内超声显像(参见前文"超声心动图检查"段)技术用于冠状动脉;可以精确地了解冠状动脉血管壁和管腔的变化(轴向分辨率=100μm),了解病变的性状,定量测定狭窄程度,指导介入治疗器械选择,监测并发症并评价介入治疗效果。

2) 光学相干断层扫描(optical coherence tomography,OCT):OCT成像原理和IVUS相似,只是用红外光代替超声,其轴向分辨率为约10~15μm,较IVUS提高10倍。因此,OCT可提供接近于组织学检查的超高分辨率的图像,对管腔表面结构,如斑块破裂、溃疡、糜烂、夹层、血栓等的检出率高于IVUS,对支架表面内膜覆盖情况的评价也优于IVUS,缺点是穿透力有限。

3) 血管镜(angioscopy):血管镜只能提供管腔表面的形态学资料,并不能观察到管壁内病变深部的结构,也不能进行病变狭窄程度的定量分析,因此该技术在临床上并未得到广泛的接受,不过血管镜对某些病变如血栓的识别能力有独特的优势。

(4) 冠状动脉生理功能评价技术:包括基于冠状动脉内血流速度测定得到的冠状动脉血流储备(coronary flow reserve,CFR)和基于冠状动脉内压力测定得到的冠状动脉血流储备分数(fractional flow reserve,FFR)。

1) 冠状动脉血流储备:CFR是指冠状动脉最大血流量与基础血流量之比,可基于冠状动脉内血流速度测定而得到。将多普勒导丝送入冠状动脉内特定部位,测定基础冠状动脉血流速度后,给予最大程度扩张冠状动脉阻力血管的药物(常用冠脉内注射腺苷)后,测定充血状态的冠状动脉血流速度,两者的比值即CFR,反映冠脉循环在负荷状态下血流增加的储备能力。CFR同时受心外膜冠脉狭窄病变和微血管功能的影响。无心外膜冠脉狭窄病变情况下,CFR的降低提示存在微循环功能障碍。CFR的缺点是缺乏明确的正常值,由于受微血管功能影响,限制了其在指导和评价临界病变介入治疗中的应用价值。

2) 冠状动脉血流储备分数:FFR的定义是指存在狭窄病变的情况下,该冠状动脉所供心肌区域能获得的最大血流与同一区域理论上正常情况下所能获得的最大血流之比。将压力导丝送至冠脉狭窄病变远端,在冠状动脉阻力血管最大程度扩张情况下,狭窄病变远端所测定的压力与主动脉压力之比即为FFR。常用静脉滴注腺苷的方法诱导冠脉阻力血管的扩张。FFR的正常值为1,不受微血管功能的影响,反映的是狭窄病变本身对冠脉供血功能影响的程度。一般认为,FFR<0.75~0.80者提示冠脉狭窄病变可引起心肌缺血。FFR已被接受用于评价临界病变的功能意义并指导治疗方案的选择。

【循环系统疾病的防治】

首先应着重病因的预防和治疗。有许多循环系统疾病,其病因和发病机制已阐明,如针对其病因是可以预防或治愈的。例如梅毒性心血管病、脚气病性心脏病、贫血性心脏病、感染性心内膜炎、内分泌和代谢病性心脏病等。积极防治链球菌感染和风湿热,风湿性心瓣膜病可以得到预防。慢性肺源性心脏病也可通过积极防治慢性支气管炎而减少。但有些循环系统疾病的病因和发病机制还未完全了解,防治存在困难,如常见的高血压和动脉粥样硬化,较常见的原发性心肌病等,目前对这些疾病的防治主要在于针对其危险因素和可能的发病因素。如对动脉粥样硬化危险因素的控制(戒烟、治疗高脂血症、高血压和糖尿病等)可以降低动脉粥样硬化及其并发症的发生。尤其是他汀类药物的应用,对冠心病的防治起非常重要的作用。动脉粥样硬化相关的疾病在心血管系统疾病中占很大比例,积极防治动脉粥样硬化对降低我国心脑血管疾病的发病起重要作用。

本系统疾病的病理解剖变化,已有不少可用外科手术纠治。在一般麻醉下,可施行未闭动脉导管的结扎或切断术、二尖瓣狭窄交界分离和缩窄性心包炎的心包剥离术等。随着心脏直视手术和血管外科手术的发展,大多数先天性心血管畸形可以施行手术纠治;各种心瓣膜病可以施行瓣膜修复术或人造瓣膜替换。动脉病,包括冠状动脉病,可行动脉内膜剥脱,病变切除,同种血管、自体血管或人造血管移植或旁路等手术。心肌梗死的并发症如心室壁瘤、室间隔穿孔、乳头肌断裂等,亦可考虑用手术治疗。病变严重不能修复的心脏,可施行心脏移植术(cardiac transplantation)。

近年来心血管病介入治疗(cardiovascular interventional therapy)发展迅速,提供了较外科手术创伤性小而效果也好的治疗手段,除了可纠治病理解剖变化外,还可以治疗各种心律失常、心力衰竭、高血压。包括:经导管闭合心房间隔缺损、未闭的动脉导管及部分室间隔缺损,经皮穿刺球囊导管瓣膜成形术治疗二尖瓣和肺动脉瓣狭窄(治疗主动脉瓣狭窄的效果则较差);经导管主动脉瓣植入术治疗主动脉瓣狭窄和经导管二尖瓣修复术治疗二尖瓣关闭不全,是近年来应用于介入治疗心脏瓣膜疾病的新方法,国内已逐步开展这些新技术。冠心病的介入治疗近年来发展非常迅速,支架的广泛应用使成功率大大提高,药物洗脱支架的应用降低了远期再狭窄率。针对快速性心律失常,包括大多数的室上性和室性心动过速、部分心房扑动、心房颤动和室性期前收缩,可以施行射频、激光、直流电、冷冻、化学物等的介入消融治疗,植入起搏器治疗缓慢性心律失常的技术已非常成熟,植入式心脏复律除颤器(implantable cardioverter defibrillator,ICD)可终止危及生命的室性快速心律失常,预防心源性猝死的发生。心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy,CRT)可辅助治疗慢性心力衰竭。室间隔化学消融可治疗梗阻性肥厚型心肌病。

本系统疾病的病理生理变化常较迅速而严重,但给予紧急处理和合理调整,常可奏效。且随着新技术、新疗法的

创用，疗效不断提高。慢性心力衰竭的治疗除了纠治病因外，可用神经内分泌调节药物、利尿和血管活性药物治疗。神经内分泌调节药物主要是肾素-血管紧张素-醛固酮系统(RAAS)阻断药和交感-肾上腺系统阻断药，前者包括血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)和血管紧张素Ⅱ AT_1受体阻断药(ARB)，以及醛固酮拮抗药，不仅可有效地缓解心力衰竭患者的症状，而且可能延长寿命。β受体阻断药在心力衰竭治疗中的地位已经确立，可缓解症状，降低猝死的发生。利尿纠正水钠潴留是急、慢性心力衰竭治疗的基础。静脉应用血管活性药物主要用于急性心功能不全和慢性心力衰竭急性加重期。传统强心药物如洋地黄类主要用于伴有室上性快速心律失常(尤其是心房颤动)的中、重度收缩性心力衰竭。其他正性肌力药物，如拟交感胺类的多巴胺和多巴酚丁胺，磷酸二酯酶抑制剂氨力农、米力农等仅适用于急性心力衰竭或慢性心力衰竭急性发作期的短期应用以改善症状，尤其是低心排血量综合征者；作用强而奏效速的袢利尿药和静脉用血管扩张剂，使急性肺水肿的治疗更为有效。CRT适用于左心室射血分数(LVEF)≤35%、左心室舒张末期内径≥55mm、优化药物治疗后NYHA心功能仍为Ⅲ或Ⅳ级，且心脏不同步(QRS＞120ms)的窦性节律患者。CRT可使心衰患者总病死率和住院率显著降低，改善预后，并提高生活质量。外科手术用于治疗心力衰竭的有心室减容术、机械辅助循环、心脏移植术等。

对心律失常的治疗，除一些老药新用收到显著的效果(包括利多卡因、溴苄胺、苯妥英钠、索他洛尔等)，一些较常用的抗快速心律失常药物，如丙吡胺、莫雷西嗪、美西律、普罗帕酮、氟卡尼、胺碘酮、维拉帕米、地尔硫䓬和胺碘酮仍在应用外，新的制剂如治疗室上性心律失常的腺苷、伊布利特(ibutilide)和多非利特(dofetilide)等陆续问世，临床应用获得显著的效果，但它们都有致心律失常的不良反应，用药时要予以注意。电子仪器(包括电复律器、人工心脏起搏器和ICD等)及其他新技术，如射频消融术和外科手术治疗的发展和应用，为治疗严重心律失常提供了有力的武器。

对心绞痛的药物治疗，除传统应用的硝酸酯类外，应用β受体阻断药和钙通道阻断药，收到了良好的疗效。对急性冠脉综合征的治疗近年来有了长足的进展。抗栓、抗缺血和介入治疗的综合应用显著改善了患者的预后。对急性ST段抬高型心肌梗死患者进行心电和(或)血流动力学的监护，早期采用包括药物溶栓和急诊经皮腔内冠状动脉介入治疗(primary PCI)在内的再灌注治疗，及时处理心律失常、心源性休克和心力衰竭，已显著提高了治疗的成功率。新型抗血小板和抗凝药物的应用降低了缺血事件的发生，新型的溶栓药物如基因重组组织型纤溶酶原激活剂(rtPA)、尿激酶前体(SCUPA)、甲氧苯基化链激酶纤溶酶原激活剂复合物(APSAC)、rPA、nPA、TNK-tPA、吸血蝙蝠tPA、基因重组葡萄球菌激酶等，正在不断推出。

治疗高血压的药物品种较多，包括ACEI/ARB、钙通道阻断药、β受体阻断药、利尿药、α受体阻断药等，危险度分层在不断改进，强调联合用药，平稳达标。此外，非药物性抗高血压疗法得到了重视。

在本系统疾病的治疗中，发掘祖国医药学宝库，中西医结合，也取得了不少成绩。用活血化瘀、芳香温通、宣痹通阳、滋阴理气等中医治则，单味中草药如毛冬青、丹参、川芎、葛根、参三七、瓜蒌、麝香、银杏叶等制剂，复方中药如冠心苏合丸、麝香保心丸、苏冰滴丸、丹参滴丸、宽胸气雾剂等，治疗冠心病心绞痛和心肌梗死，收到一定的效果。用独参汤、参附汤、参脉散、四逆汤等治疗并发于心肌梗死的心源性休克，降低了心肌梗死的病死率。附子注射液或口服人参附子治疗病态窦房结综合征；常咯啉治疗心律失常；黄芪治疗病毒性心肌炎等，也收到了良好的疗效。

【展望】

目前，循环系统疾病在国内外都受到重视，对本系统疾病的防治和研究被列为医学界的主要任务之一。分子生物学手段在心血管方面的应用虽然较其他学科晚，但发展迅速，由此产生了分子心脏病学(molecular cardiology)，其任务是从分子水平研究心血管系统的结构、功能及调节规律，研究心血管病的病因、发病机制，从而提供新的诊治方法，可能成为心血管疾病治疗史上的又一次革命，改变人们对心血管病的传统认识和诊疗模式。心血管系统基因结构和表达的异常是心血管病发病最根本的原因，人类基因组计划的实施，越来越多的心血管系统基因得到克隆和分析，将为心血管病的研究提供基础。近年来的研究表明，低密度脂蛋白受体、多种载脂蛋白、脂蛋白脂酶、胆固醇转换酶等基因结构和(或)表达的异常是高血脂和动脉粥样硬化的发病原因，β-肌球蛋白重链、肌钙蛋白、原肌凝蛋白基因结构异常可以引起家族性心肌肥厚，*Dystrophin*基因结构异常可以产生扩张型心肌病等。

基因工程产品如基因重组组织型纤溶酶原激活剂、基因重组尿激酶和链激酶等已造福了很多心血管患者。转基因猪的成功，将为心脏移植提供广阔前景。低密度脂蛋白受体基因治疗家族性高胆固醇血症已获成功，冠状动脉再狭窄基因治疗也在研究中。基因和干细胞疗法被用于终末期冠心病的治疗，如将血管内皮生长因子(VEGF)注射在缺血心肌范围内，可促使生长出新的血管，从而改善心肌缺血；干细胞移植治疗急性心肌梗死显示出可以促进梗死区心肌和血管再生并改善心脏功能的作用，可望成为治疗终末期心脏病的新手段，不过这些新技术尚在初步临床试用阶段，效果尚待观察。药物基因组学(pharmacogenomics)是20世纪90年代末发展起来的基于功能基因组学与分子药理学的一门科学，研究基因序列的多态性与药物效应多样性之间的关系，即研究基因本身及其突变体对不同个体药物作用效应差异的影响，以此为平台开发新药、指导个体

化合理用药、提高用药的安全性和有效性。

参考文献

1. 陈灏珠. 实用心脏病学. 第4版. 上海：上海科技出版社，2007.

2. Chen H, Chen Y, Jin X, et al. A survey on blood lipid levels among newborns and healthy inhabitants in urban Shanghai (2008-2009). J Clin Lipid. 2011, 5(3): 380.

3. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al. Braunwald's Heart Disease, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, Elsevier Inc, 2012.

4. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, Elsevier Inc, 2012.

第二章 心 力 衰 竭

第一节 急性心力衰竭

林贻梅 姜红 蔡廼绳

急性心力衰竭(acute heart failure)临床上以急性左心衰竭最为常见，急性右心衰竭则较少见。急性左心衰竭指急性发作或加重的左心的心功能不全(cardiac insufficiency)所致的心肌收缩力明显降低、心脏负荷加重，造成急性心排血量骤降、肺循环压力突然升高、周围循环阻力增加，引起肺循环充血而出现急性肺淤血、肺水肿并可伴组织器官灌注不足和心源性休克的临床综合征。急性右心衰竭是指某些原因使右心室心肌收缩力急剧下降或右心室的前后负荷突然加重，从而引起右心排血量急剧减低的临床综合征。急性心衰可以突然起病或在原有慢性心衰基础上急性加重，大多数为收缩性心衰，也可以为舒张性心衰，发病前多数患者患有器质性心血管疾病。

【病因】

(一) 急性左心衰竭的常见病因

1. 慢性心衰急性加重(参见本章第二节“慢性心力衰竭”中的病因)。

2. 急性弥漫性心肌损害引起心肌收缩无力，如急性心肌梗死、急性重症心肌炎、药物所致的心肌损伤与坏死、围生期心肌病。

3. 急性血流动力学障碍

(1) 急起的心脏容量负荷加重：如外伤、急性心肌梗死或感染性心内膜炎引起的瓣膜损害、腱索断裂，心室乳头肌功能不全，室间隔穿孔，主动脉窦动脉瘤破裂入心腔，人工瓣膜的急性损害以及过快或过多静脉输血或输入含钠液体。

(2) 高血压危象。

(3) 急性起病的机械性阻塞引起心脏压力负荷加重，排血受阻，如重度主动脉瓣或二尖瓣狭窄、心室流出道梗阻、心房内血栓或黏液瘤嵌顿。

(4) 主动脉夹层。

(5) 急性起病的心室舒张受限制，如急性大量心包积液或积血、心包压塞；快速的异位心律等。

(6) 严重的心律失常如心室颤动(简称室颤)和其他严重的室性心律失常、心室暂停、显著的心动过缓等，使心脏暂停排血或排血量显著减少。

(二) 急性右心衰竭的病因 急性右心衰竭多见于右心室梗死、急性大块肺栓塞和右侧心瓣膜病。

【临床表现】

急性心力衰竭表现为迅速发生或加重的心衰症状和体征。多发生在慢性心衰的基础上或以急性起病(如急性心肌梗死、急性心肌炎)，前者常有诱因。急性发作过程为数日(周)内逐渐加重，也可在数分钟(小时)内突然呈现。病情程度也可不同，从急性肺水肿和心源性休克到劳累性呼吸困难逐渐加重。

(一) 急性肺水肿(acute pulmonary edema) 为急性左心衰竭最常见的表现。典型发作为突然、严重气急，每分钟呼吸可达30～40次，端坐呼吸，阵阵咳嗽，面色灰白，口唇青紫，大汗，常咳出泡沫样痰，严重者可从口腔和鼻腔内涌出大量粉红色泡沫液。发作时心率、脉搏增快，血压在起始时可升高，以后降至正常或低于正常。两肺内可闻及广泛的水泡音和(或)哮鸣音。心尖部可听到奔马律，但常被肺部水泡音掩盖。X线片可见典型蝴蝶形大片阴影由肺门向周围扩展。急性肺水肿早期肺间质水肿阶段可无上述典型的临床和X线表现，而仅有气促、阵阵咳嗽、心率增快、心

尖部奔马律和肺部哮鸣音，X线片显示上肺静脉充盈、肺门血管模糊不清、肺纹理增粗和肺小叶间隔增厚，肺水肿早期为间质水肿，如不能及时作出诊断并采取治疗措施，可以发展成肺泡性肺水肿。

（二）休克　由于心脏排血功能低下导致心排血量不足而引起的休克，称为心源性休克（cardiogenic shock）。心排血量减少突然且显著时，机体来不及通过增加循环血量进行代偿，但通过神经反射可使周围及内脏血管显著收缩，以维持血压并保证心和脑的血供。临床上除一般休克的表现外，多伴有心功能不全，肺毛细血管楔压升高，颈静脉怒张等表现。

（三）晕厥　心脏本身排血功能减退，心排血量减少引起脑部缺血、发生短暂的意识丧失，称为心源性晕厥（cardiogenic syncope）。发作大多短暂，发作后意识常立即恢复。如晕厥不及时恢复可出现四肢抽搐、呼吸暂停、发绀等表现，称为阿-斯综合征（Adams Stokes syndrome）。主要见于急性心脏排血受阻或严重心律失常。

（四）心脏骤停　为严重心功能不全的表现，参见“心脏骤停和心源性猝死”。

【诊断与鉴别诊断】

根据患者病史、症状和体征、相关检查结果（包括血氧饱和度测定、动脉血气分析、心电图、胸部X线检查，有条件可做心脏超声检查）做出初步诊断。进一步诊断可依据B型利钠肽（BNP）和（或）N末端BNP原（NT-proBNP）测定的水平。如BNP＜100ng/L或NT-proBNP＜400ng/L，心衰可能性很小，其阴性预测值为90％；如BNP＞400ng/L或NT-proBNP＞1500ng/L，心衰可能性很大，其阳性预测值为90％。

急性左心衰竭应与可引起明显呼吸困难的疾病如支气管哮喘和哮喘持续状态、急性大块肺栓塞、肺炎、严重的慢性阻塞性肺病（COPD）尤其伴感染等相鉴别，还应与其他原因所致的非心源性肺水肿（如急性呼吸窘迫综合征）以及非心源性休克等疾病相鉴别。心尖部奔马律有利于肺水肿的诊断。晕厥当时如无心率明显过缓、过速、不齐或暂停，又无引起急性心功能不全的心脏病基础，可以排除心源性晕厥。心源性休克时静脉压和心室舒张末期压升高，与其他原因引起的休克不同。

【治疗】

（一）心源性晕厥发作的治疗　彻底治疗在于去除病因，如手术解除流出道梗阻、切除血栓或肿瘤、控制心律失常发作等。

（二）心源性休克的治疗　参见本篇“休克”和本篇“心肌梗死”节。

（三）急性肺水肿的治疗

1. 置患者坐位或半卧位，两腿下垂，减少下肢静脉回流。

2. **给氧**　指端血氧饱和度＜90％者需给氧。此外不应常规给氧，以免引起血管收缩和心排血量降低。面罩给氧较鼻导管给氧效果好。对常规治疗无效，临床症状严重并且氧分压显著降低者应给予双相间歇气道正压通气（BiPAP）或CPAP（持续气道正压呼吸）。

3. **出入水量管理**　肺淤血、体循环淤血及水肿明显者应严格限制饮水量和静脉输液速度，对无明显低血容量因素（大出血、严重脱水、大汗淋漓等）者的每天摄入液体量一般宜在1500ml以内，不要超过2000ml。保持每天水出入量负平衡约500ml，以减少水钠潴留和缓解症状。3～5天后，如淤血、水肿明显消退，应减少水负平衡，逐渐过渡到出入水量平衡。在水负平衡下应注意预防低血容量、低血钾和低血钠等。

4. **镇静**　用于急性肺水肿，静脉注射3～5mg吗啡，可迅速扩张体静脉，减少静脉回心血量，降低左心房压力。还能减轻烦躁不安和呼吸困难，降低周围动脉阻力，从而减轻左心室后负荷，增加心排血量。亦可皮下或肌内注射。伴CO_2潴留者则不宜应用，可产生呼吸抑制而加重CO_2潴留；慎用大剂量，因可促使内源性组胺释放，使外周血管扩张导致血压下降。应密切观察疗效和呼吸抑制的不良反应。伴明显和持续低血压、休克、意识障碍、COPD等患者禁忌使用。老年患者慎用或减量。亦可应用哌替啶50～100mg肌内注射。

5. **支气管解痉剂**　一般应用氨茶碱0.125～0.25g以葡萄糖水稀释后静脉推注（10分钟），4～6h后可重复一次；或以0.25～0.5mg/（kg・h）静脉滴注。亦可应用二羟丙茶碱0.25～0.5g静脉滴注，速度为25～50mg/h。此类药物不宜用于冠心病如急性心肌梗死或不稳定型心绞痛所致的急性心衰患者，亦不可用于伴心动过速或心律失常的患者。

6. **血管扩张药物**　是否应用本类药物，收缩压水平是重要的评估指标。收缩压＞110mmHg的急性心衰患者通常可以安全使用；收缩压在90～110mmHg之间的患者应谨慎使用；而收缩压＜90mmHg的患者则禁忌使用。伴低血压的肺水肿患者，宜先静脉滴注多巴胺2～10μg/（kg・min），保持收缩压在100mmHg，再进行扩血管药物治疗。临床应用的主要有硝酸酯类、硝普钠、重组人BNP（rhBNP）、乌拉地尔、酚妥拉明。有显著二尖瓣或主动脉瓣狭窄者慎用血管扩张药物。

（1）硝酸酯类药物：特别适用于急性冠状动脉综合征伴心衰的患者。静脉应用硝酸酯类药物应经常测量血压，防止血压过度下降。硝酸甘油静脉滴注起始剂量5～10μg/min，每5～10分钟递增5～10μg/min，最大剂量100～200μg/min；亦可每10～15分钟喷雾一次（400μg），或舌下含服每次0.3～0.6mg。硝酸异山梨酯静脉滴注剂量5～10mg/h，亦可舌下含服每次2.5mg。

(2) 硝普钠：既减轻前负荷又降低后负荷，主要适用于严重高血压伴重度肺淤血、急性二尖瓣反流伴急性心力衰竭者。急性心肌缺血的患者不宜使用，因有报道增加冠脉窃血。宜从小剂量10μg/min开始，可逐渐增加至50～250μg/min静脉滴注，疗程不要超过72小时，长期用药可引起氰化物和硫氰酸盐中毒。应用过程中要密切监测血压，根据血压调整合适的维持剂量。停药应逐渐减量，并加用口服血管扩张剂，以避免反跳现象。

(3) rhBNP：属内源性激素物质，与人体内产生的BNP完全相同。国内制剂商品名为新活素，国外同类药名为奈西立肽(nesiritide)。其主要药理作用是扩张静脉和动脉(包括冠状动脉)，从而降低前、后负荷，在无直接正性肌力作用情况下增加心排血量(CO)，故将其归类为血管扩张剂。实际该药并非单纯的血管扩张剂，而是一种兼具多重作用的治疗药物，可促进钠的排泄，有一定的利尿作用；还可抑制RAAS和交感神经系统，阻滞急性心衰演变中的恶性循环。先给予负荷剂量1.500μg/kg，静脉缓慢推注，继以0.0075～0.0150μg/(kg·min)静脉滴注；也可不用负荷剂量而直接静脉滴注。疗程一般3天，不超过7天。晚近的研究表明，该药的应用可以带来临床和血流动力学的改善，推荐应用于急性失代偿心衰。

(4) 乌拉地尔：该药具有外周和中枢双重扩血管作用，可有效降低血管阻力，降低后负荷，增加心排血量，但不影响心率，从而减少心肌耗氧量。适用于高血压心脏病、冠心病和扩张型心肌病引起的急性左心衰；伴严重高血压者可缓慢静脉注射12.5～25.0mg，通常静脉滴注100～400μg/min，可逐渐加量，并根据血压和临床状况予以调整。

(5) 酚妥拉明：酚妥拉明静脉滴注0.1～1mg/min，也有迅速降压和减轻后负荷的作用，但可致心动过速，且降低前负荷的作用较弱。

7. 静脉注射利尿药　首选呋塞米，先静脉注射20～40mg，继以静脉滴注5～40mg/h，其总剂量在起初6小时不超过80mg，起初24小时不超过200mg。亦可应用托拉塞米20mg静脉注射。袢利尿药效果不佳、加大剂量仍未见良好反应及容量负荷过重的急性心衰患者，应加用噻嗪类和(或)醛固酮受体拮抗药：氢氯噻嗪25～50mg、每日2次，或螺内酯20～40mg/d。需注意的是：①对血压偏低的患者(收缩压<90mmHg)，尤其是急性心肌梗死或主动脉狭窄引起的肺水肿应慎用，以免引起低血压或休克。严重低钾血症或酸中毒患者不宜应用，且对利尿药反应甚差；②大剂量和较长时间的应用可发生低血容量和低钾血症、低钠血症；③应用过程中应监测尿量，并根据尿量和症状的改善状况调整剂量。

8. 正性肌力药物　此类药物适用于低心排血量综合征，如伴症状性低血压或CO降低伴有循环淤血的患者，可缓解组织低灌注所致的症状，保证重要脏器的血流供应。血压较低和对血管扩张药物及利尿药不耐受或反应不佳的患者尤其有效。

(1) 洋地黄类：一般应用毛花苷丙0.2～0.4mg经稀释后缓慢静脉注射，2～4小时后可再用0.2mg，伴快速心室率的房颤患者酌情适当增加剂量。

(2) 多巴胺：2～10μg/(kg·min)静脉滴注。该药应用个体差异大，一般从小剂量开始，逐渐增加剂量，短期应用。

(3) 多巴酚丁胺：该药短期应用可缓解症状，但并无临床证据表明对降低病死率有益。用法：100～250μg/min静脉滴注。需注意监测血压，常见不良反应有心律失常，心动过速，偶尔因加重心肌缺血而出现胸痛。正在应用β受体阻断药的患者不推荐应用多巴酚丁胺和多巴胺。

(4) 磷酸二酯酶抑制剂：米力农，首剂25～50μg/kg静脉注射(大于10分钟)，继以0.25～0.50μg/(kg·min)静脉滴注。氨力农首剂0.5～0.75mg/kg静脉注射(大于10分钟)，继以5～10μg/(kg·min)静脉滴注。常见不良反应有低血压和心律失常。

(5) 左西孟旦(levosimendan)：是一种钙增敏剂，通过结合于心肌细胞上的肌钙蛋白C促进心肌收缩，还通过介导ATP敏感的钾通道而发挥血管舒张作用和轻度抑制磷酸二酯酶的效应。其正性肌力作用独立于β肾上腺素能刺激，可用于正接受β受体阻断药治疗的患者。不会增加冠心病患者病死率。用法：首剂6～12μg/kg静脉注射(大于10分钟)，继以0.1μg/(kg·min)静脉滴注，可酌情减半或加倍。对于收缩压<100mmHg的患者，不需要负荷剂量，可直接用维持剂量，以防止发生低血压。

急性心衰患者应用正性肌力药物需全面权衡：血压正常又无器官和组织灌注不足的急性心衰患者不宜使用。而当血压降低伴低CO或低灌注时应尽早使用，而当器官灌注恢复和(或)循环淤血减轻时则应尽快停用；强调个体化的治疗，此类药虽可即刻改善急性心衰患者的血流动力学和临床状态，但也有可能诱发一些不良的病理生理反应，甚至导致心肌损伤和靶器官损害。

(四) 急性右心衰竭的治疗

1. 右心室梗死伴急性右心衰竭

(1) 扩容治疗：如存在心源性休克，在监测肺毛细血管楔压的基础上予以大量补液，可应用706代血浆、低分子右旋糖酐或生理盐水20ml/min静脉滴注，直至PCWP上升至15～18mmHg，血压回升和低灌注症状改善。24小时的输液量大约在3500～5000ml。对充分扩容而血压仍低者，可给予多巴酚丁胺或多巴胺。如在补液过程中出现左心衰竭，应立即停止补液。此时若动脉血压不低，可小心给予血管扩张药。

(2) 禁用利尿药、吗啡和硝酸甘油等血管扩张剂，以避免进一步降低右心室充盈压。

(3) 如右心室梗死同时合并广泛左心室梗死，则不宜盲目扩容，防止造成急性肺水肿。如存在严重左心室功能

障碍和PCWP升高，不宜使用硝普钠，应考虑主动脉内球囊反搏（IABP）治疗。

2. 急性大块肺栓塞所致急性右心衰竭　参见本篇第十二章第一节“急性肺源性心脏病”的治疗。

3. 右侧心瓣膜病所致急性右心衰竭　右心衰竭的治疗主要应用利尿药，以减轻水肿；但要防止过度利尿造成心排血量减少。此外，对基础心脏病如肺动脉高压、肺动脉狭窄及合并肺动脉瓣或三尖瓣关闭不全、感染性心内膜炎等予以治疗。肺源性心脏病合并的心衰属右心衰竭，其急性加重可视为一种特殊类型的急性右心衰竭。

（五）急性心衰的其他治疗　经初始治疗后病情仍不能控制与缓解的严重患者。此时在优化的药物治疗基础上需考虑采用非药物治疗法，如主动脉内球囊反搏术、血液净化、心室机械辅助装置等。

1. IABP　临床研究表明是一种有效改善心肌灌注同时又降低心肌耗氧量和增加CO的治疗手段。适用于：①急性心肌梗死或严重心肌缺血并发心源性休克，且不能由药物治疗纠正；②伴血流动力学障碍的严重冠心病（如急性心肌梗死伴机械并发症）；③心肌缺血伴顽固性肺水肿。禁忌证包括：严重的外周血管疾病、主动脉瘤、主动脉瓣关闭不全、活动性出血或其他抗凝禁忌证及严重血小板缺乏。

2. 气管插管和人工机械通气　应用指征为心肺复苏时、严重呼吸衰竭经常规治疗不能改善者，尤其是出现明显呼吸性和代谢性酸中毒并影响到意识状态的患者。

3. 血液净化治疗　包括血液滤过（超滤）、血液透析、连续血液净化和血液灌流等：对急性心衰有益，但并非常规应用手段。出现下列情况之一可考虑采用：①高容量负荷如肺水肿或严重的外周组织水肿，且对袢利尿药和噻嗪类利尿药抵抗；②低钠血症（血钠<110mmol/L）且有相应的临床症状如神志障碍、肌张力减退、腱反射减弱或消失、呕吐以及肺水肿等；上述两种情况应用单纯血液滤过即可；③肾功能进行性减退，血肌酐>500μmol/L或符合急性血液透析指征的其他情况。

4. 心室机械辅助装置　急性心衰经常规药物治疗无明显改善时，可应用此种技术。此类装置有：体外模式人工肺氧合器（ECMO）、心室辅助泵（如可置入式电动左心辅助泵、全人工心脏）。在积极纠治基础心脏病的前提下，短期辅助心脏功能，可作为心脏移植或心肺移植的过渡。

5. 外科手术　冠心病心肌梗死并发心源性休克，经冠状动脉造影证实为严重左主干或多支血管病变，并在确认冠状动脉支架术和溶栓治疗无效的情况下，经积极的抗急性心衰药物治疗，并在机械通气、IABP等辅助下，甚至在体外循环支持下给予急诊手术。急诊手术对心肌梗死后大的室间隔穿孔合并心源性休克的患者，是使之存活的唯一方法。急性主动脉夹层：本病（尤其Ⅰ型）因高血压危象和主动脉瓣反流可出现急性心衰。超声心动图一旦明确主动脉瓣反流，应立即手术。其他疾病如主动脉窦瘤破裂、心脏内肿瘤（如左心房黏液瘤）以及心脏内巨大血栓形成（在左心房或肺动脉）等均会造成瓣膜反流或流出道梗阻，可引起急性心衰，需要立即手术。

（六）急性心衰合并症的处理

1. 肾衰竭　检测肾功能损伤标志物可早期识别急性心衰患者合并的肾衰竭。

（1）血清肌酐（Scr）：最为常用，男性≥115～133μmol/L、女性≥107～124μmol/L即为轻度升高，中、重度肾衰竭患者>190～226μmol/L。

（2）肌酐清除率（eGFR）：较Scr更敏感，在肾功能减退早期（代偿期）eGFR下降而Scr正常；当eGFR降至正常的50%以上时，Scr才开始迅速增高。因此，Scr明显高于正常时往往肾功能已严重损害。目前国内外均建议采用eGFR：较Scr更敏感，在肾功能减退早期（代偿期）eGFR下降而Scr正常；当用eGFR来评价肾功能，适合中国人群的改良计算公式为：eGFR[ml/(min/1.73m²)] = 175 × Scr(mg/dl) − 1.154×年龄 − 0.203×(0.79女性)。

中至重度肾衰竭对利尿药反应降低，可出现难治性水肿；在应用多种及大剂量利尿药并加多巴胺以增加肾血流仍无效时，宜作血液滤过。

严重的肾衰竭应作血液透析，尤其对伴低钠血症、酸中毒和难治性水肿者。

2. 肺部疾病　合并存在的各种肺部疾病均可加重急性心衰或使之难治，可根据临床经验选择相应治疗。如为COPD伴呼吸功能不全，在急性加重期首选无创机械通气，安全有效；对急性心源性肺水肿也很有效。

3. 心律失常　急性心衰中常见的心律失常有新发房颤伴快速心室率或慢性房颤的急性心率加快，单纯窦性心动过速；频发室性期前收缩、持续和非持续性室速。无论是原发心律失常诱发急性心衰，还是急性心衰引起快速性心律失常，其后果都是加重血流动力学障碍和心律失常进一步恶化，成为急性心衰的重要死亡原因之一，因此应及时纠正快速心律失常。

对于窦性心动过速、非阵发性交界性心动过速，其处理以减慢心室率为主，重在基础疾病和心衰的治疗。新发的快速房颤可加重血流动力学障碍，一旦出现低血压、肺水肿、心肌缺血，应立即电复律；如病情尚可或无电复律条件或电复律后房颤复发，则选用胺碘酮静脉复律或维持窦性心律；慢性房颤治疗以控制室率为主，首选地高辛或毛花苷丙静脉注射，如洋地黄控制心率不满意，也可静脉缓慢注射（10～20分钟）胺碘酮150～300mg，其目的是减慢心率，而不是复律。急性心衰中房颤一般不选用β受体阻断药减慢心率，但对二尖瓣狭窄所致的房颤，其他药物无效时可考虑应用。

急性心衰患者频发或连发室性期前收缩很常见，应着重抗心衰治疗，如有低钾血症，应补钾、补镁，一般不选用抗心律失常药物。如并发持续性室速，无论单形或多形性，血

流动力学大多不稳定，并易恶化成室颤，因此首选电复律纠正，但电复律后室速易复发，可加用胺碘酮静脉注射负荷量150mg(10分钟)后静脉滴注1mg/min×6h，继以0.5mg/min×18h。室颤者电除颤后需应用胺碘酮预防复发。利多卡因在心衰中可以应用，但静脉剂量不宜过大，75～150mg(3～5分钟)静脉注射，继以静脉滴注2～4mg/min，一般维持24～30小时。心衰中的室速不能应用普罗帕酮。

伴缓慢性心律失常的患者，如血流动力学状态不受影响则无须特殊处理。造成血流动力学障碍加重或恶化的严重缓慢心律失常，如三度房室传导阻滞、二度Ⅱ型房室传导阻滞以及心室率<50次/分钟的窦性心动过缓且药物治疗无效时，建议置入临时心脏起搏器。

(七)病情稳定后的后续处理　BNP/NT-proBNP测定可用于评估预后，与基础水平相比，其水平未下降或降幅低于30%，即便患者症状有所缓解，仍可能属预后不良，需继续积极治疗。伴基础心血管疾病患者，应尽早采用矫治方法，有利于防止急性心衰再发和改善预后。仍伴心衰症状和体征者，应采用优化的内科治疗。对患者应进行定期随访并加强对患者的教育。

第二节　慢性心力衰竭

慢性心力衰竭(chronic heart failure)是慢性心功能不全出现症状时的称谓，是各种病因所致心脏疾病的终末阶段。美国心脏协会(AHA)把慢性心力衰竭定义为一种复杂的临床综合征，是各种心脏结构或功能疾病损伤心室充盈和(或)射血能力的结果。

【病因】

先天或获得性心肌、心瓣膜、心包或大血管、冠脉结构异常，导致血流动力功能不全是慢性心力衰竭的基础病因。

成人慢性心力衰竭的病因主要是冠心病、高血压、瓣膜病和扩张型心肌病。其他较常见的病因有心肌炎、肾炎和先天性心脏病。较少见的易被忽视的病因有心包疾病、甲状腺功能亢进与减退、贫血、脚气病、动静脉瘘、心房黏液瘤和其他心脏肿瘤、结缔组织疾病、高原病及少见的内分泌病等。

在费明翰研究中，90%的心力衰竭归因于冠心病和高血压。在发达国家的人群或临床随访研究认为，冠心病占心力衰竭病因的60%(男性)与50%(女性)。在一些发展中国家心脏瓣膜病和营养性心脏病可能是更常见的原因。

上述心力衰竭的基本原因，可通过下列机制影响心功能，引起心力衰竭。

(一)原发性心肌收缩力受损　如缺血和心肌梗死、心肌炎症、变性或坏死(如风湿性或病毒性心肌炎、白喉性心肌坏死)、心肌病等，可使心肌收缩力减弱而导致心力衰竭。

(二)心室的压力负荷(后负荷)过重　肺及体循环高压，左、右心室流出道狭窄，主动脉或肺动脉瓣狭窄等，均能使心室收缩时阻力增高、后负荷加重，引起继发性心肌舒缩功能减弱而导致心力衰竭。

(三)心室的容量负荷(前负荷)过重　瓣膜关闭不全、心内或大血管间左至右分流等，使心室舒张期容量增加，前负荷加重，也可引起继发性心肌收缩力减弱和心力衰竭。

(四)高动力性循环状态　主要发生于贫血、体循环动静脉瘘、甲状腺功能亢进、脚气性心脏病等，由于周围血管阻力降低，心排血量增多，也能引起心室容量负荷加重，导致心力衰竭。

(五)心室前负荷不足　二尖瓣狭窄，心脏压塞和限制型心肌病等，引起心室充盈受限，体、肺循环充血。

心力衰竭加重或急性发作的诱发因素：

1. 感染　最常见为呼吸道感染，其他有风湿热、泌尿道感染。感染性心内膜炎等。

2. 过度体力活动和情绪激动。

3. 钠盐摄入过多。

4. 心律失常　特别是快速性心律失常，如伴有快速心室率的心房颤动(房颤)、心房扑动(房扑)。

5. 妊娠和分娩。

6. 输液(特别是含钠盐的液体)、输血过快和(或)过多。

7. 洋地黄过量或不足。

8. 药物作用　①使用抑制心肌收缩力的药物，如β受体阻断药，某些抗心律失常药物(如奎尼丁、普鲁卡因胺、维拉帕米等)；②引起水钠潴留，如肾上腺皮质激素等。

9. 其他　出血和贫血、肺栓塞、室壁瘤、心肌收缩不协调、乳头肌功能不全等。

【病理解剖】

慢性心力衰竭的病理解剖学改变包括：心脏本身的代偿性病理改变，如心肌肥厚和心腔扩大等；长期静脉压增高所引起的器官充血性病理改变；心房、心室附壁血栓、静脉血栓形成。心腔内附壁血栓常见于左、右心耳和左心室心尖部。左侧心脏附壁血栓脱落，可引起体循环动脉栓塞，如脑、肾、四肢、脾和肠系膜的梗死。右侧心腔附壁血栓脱落引起肺栓塞的较少见。静脉血栓多见于下肢静脉，可引起肺栓塞和不同程度的肺梗死。

【病理生理】

(一)代偿机制　在心力衰竭的发生和发展过程中，可出现一系列代偿过程，其中以神经体液和受体的调节最为显著，在一定程度上可能改善心力衰竭的血流动力学，但长期过度代偿反而有害，当心肌收缩力减弱时，为保证正常的心排血量，机体通过以下机制进行代偿。

1. Frank-Starling机制　心功能不全时回心血量增多，心脏的前负荷增加，心室舒张末期容积增加，舒张末压力也

增高，相应地心房压、肺静脉压也随之增高。心腔扩大拉长了心肌纤维，在一定的范围内可使心肌收缩加强，增加心搏量，起到代偿作用。临床上常用心室舒张末期压（即充盈压）来表示心室前负荷，用心室功能曲线（图 16-2-1）来表示前负荷与心搏量的关系。对左心室而言，舒张末期压在15～18mmHg时，心搏量达峰值。前负荷不足或过度，均可导致心搏量减少。心功能不全时，心功能曲线向右下移位，心搏量随前负荷的增加明显减小。

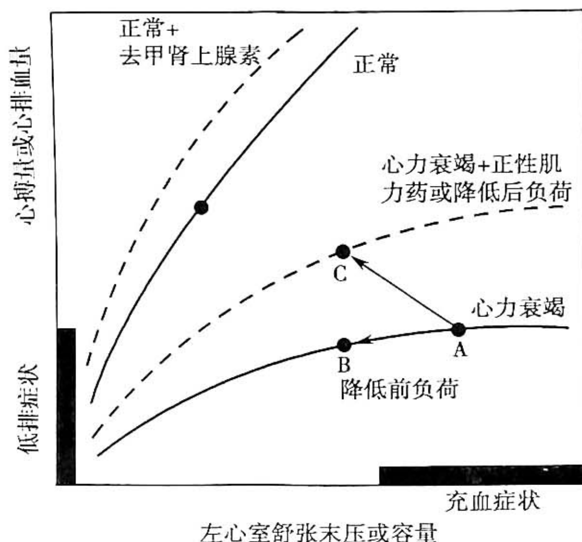


图 16-2-1　左心室收缩功能曲线

2. 心肌肥厚　当心脏后负荷增高时，心肌肥厚是主要代偿机制，心肌肥厚时心肌细胞数并不增加，以心肌纤维增多为主。细胞核及作为供给能源的物质线粒体也增大和增多，但程度和速度均落后于心肌纤维的增多。心肌整体能源不足，继续发展终至心肌细胞坏死。

3. 神经激素系统的变化

（1）交感神经-肾上腺系统激活：心搏量的降低或低血压通过动脉压力感受器引起的减压反射激活交感神经-肾上腺系统，使儿茶酚胺分泌增多，产生下列改变：①心率增快，在一定限度内可使心肌收缩力相应增强。②心肌β受体兴奋，心肌收缩性增强。③全身外周血管收缩。静脉收缩使回心血量增多，选择性小动脉收缩则起维持血压并保证重要脏器血供的作用。通过上述改变可部分代偿心力衰竭血流动力学异常，但交感神经张力持续及过度的增高可引起β受体下调，使β受体介导的腺苷酸环化酶活性降低，并激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）。β受体功能及密度的改变在心力衰竭的负性循环中具有重要作用。人类心脏含 β_1、β_2 和 β_3 受体。正常时，以 β_1 作用为主（正常心室肌 β_1 与 β_2 受体分布比例为 77%∶23%），但心力衰竭后可引起选择性 β_1 受体的下调而相对保留 β_2 受体；β_3 受体的基因表达和蛋白水平也上调。β_3 受体介导的负性肌力作用可能是对交感神经系统自身引起的正性肌力作用的负反馈。心力衰竭早期 β_3 受体代偿性增加可能避免进一步细胞损害，但当心力衰竭发展到一定阶段，这种代偿性变化可能就变得不再适宜，持久的负性肌力作用加剧了心力衰竭的发展。④肾交感神经活性增高所致肾灌注压下降，刺激肾素释放，激活肾素-血管紧张素系统（RAS）。⑤兴奋 α_1 和β受体，促心肌生长。血浆去甲肾上腺素（NE）水平增高程度反映交感神经-肾上腺素系统激活程度。

（2）血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）激活：RAAS 被激活后，ACE 活性增强，致血管紧张素Ⅰ转变为血管紧张素Ⅱ增多，导致循环阻力增加，并激活醛固酮系统，引起钠水潴留，使左心室充盈压增高，加重心力衰竭。心力衰竭时肾血流灌注降低及肾小球旁器中 β_1 交感受体的刺激可能是 RAAS 激活的主要机制。近年研究表明，RAAS 被激活后，ATⅡ及相应增加的醛固酮使心肌、血管平滑肌、血管内皮细胞等发生一系列变化，称之为细胞和组织的重构。

（3）其他体液因子和细胞因子的改变：

1）血管加压素：由下丘脑分泌，心搏量下降或低血压严重影响组织灌注时，通过神经反射作用，血管加压素分泌增多。发挥缩血管、抗利尿、增加血容量的作用，也属心力衰竭的代偿机制之一。但过强的作用可导致稀释性低钠血症。

2）利钠肽类（natriuretic peptide）：主要包括心房利钠肽（atrial natriuretic peptide，ANP）、脑利钠肽（brain natriuretic peptide，BNP）和 C 型利钠肽（C-type natriuretic peptide，CNP）。它们通过对抗 AngⅡ、内皮素等引起的水钠潴留，对心功能不全起到了一定的代偿。这也为利钠肽治疗心力衰竭提供了理论依据。

3）缓激肽：心力衰竭时缓激肽生成增多与 RAS 激活有关。血管内皮细胞受缓激肽刺激后，产生内皮来源的舒张因子（EDRF）即一氧化氮，有强大的扩血管作用，在心力衰竭时参与血管舒缩的调节。

4）炎性细胞因子：如肿瘤坏死因子-α（TNF-α）能诱发心力衰竭，在体外能减少细胞内 Ca^{2+}。炎性细胞因子-白介素 1 能诱导心肌细胞肥厚和 NO 合酶表达，使 NO 水平升高，NO 能减弱心肌细胞对β肾上腺素能激动剂的正性变力性效应，促进心肌细胞肥大与凋亡。

4. 心肌能量代谢变化　正常的心脏能量代谢对维持心脏功能具有重要意义。尤其心肌收缩是主动耗能的过程，但心肌不能储存大量脂肪、糖原和磷酸肌酸，为满足收缩和舒张的能量需要，心脏必须不断地生成 ATP。临床研究表明，肥厚衰竭心肌的能量和底物代谢发生变化，心肌能量生成和利用障碍，促使左心室收缩功能进行性恶化。

（二）心脏重构　心脏重构指在心脏损伤和（或）在血流动力学的应激反应时，心肌及其间质为适应增加的心脏负荷，细胞结构、功能、数量以及遗传表型等方面发生了适应性、增生性的变化；由于分子和基因表达的变化，导致心脏的大小、形状和功能发生改变。它是引起心力衰竭进行

性进展的病理生理基础。心脏重构主要包括结构重构和电重构，结构重构表现为心肌细胞肥大，胶原沉积和由于组织坏死和(或)凋亡而发生的心肌细胞减少，常表现为心肌肥厚、心室腔增大和心室形态的变化。电重构主要包括离子通道的改变、缝隙连接分布的改变和连接蛋白分布的不均一性等，导致静息膜电位和动作电位时程改变，引起心肌电的不均一性，致心律失常。

（三）舒张功能改变 心脏舒张可保证心室有足够的血液充盈。心室充盈量减少、弹性回缩力降低和心室僵硬度增加都可以引起心室舒张功能降低。心脏舒张功能不全的机制，大体上可分为两大类。一种是主动舒张功能障碍，原因多为 Ca^{2+} 不能及时地被肌质网回摄及泵出胞外，这两种过程均耗能，当能量供应不足时，主动舒张功能即受影响。如冠心病有明显心肌缺血时，在出现收缩功能障碍前即可出现舒张功能障碍。另一种舒张功能不全是由于心室肌的顺应性减退及充盈障碍，它主要见于心室肥厚如高血压及肥厚型心肌病时，将明显影响心室的充盈压，当左心室舒张末压过高时，肺循环出现高压和淤血，即舒张性心功能不全，此时心肌收缩功能尚可，心排血量无明显降低。

【临床表现】

（一）收缩性心力衰竭 心力衰竭的主要临床表现是“充血”，其次是周围组织灌注不足。临床上习惯于按心力衰竭开始发生于哪一侧和充血主要表现的部位，将其分为左侧心力衰竭、右侧心力衰竭和全心衰竭。心力衰竭开始或主要发生在左侧心脏并以肺充血为主的称为左侧心力衰竭；开始或主要发生在右侧心脏并以肝、肾等器官和周围静脉淤血为主的，称为右侧心力衰竭。两者同时并存的称全心衰竭。

（二）左侧心力衰竭 分为左心室衰竭和左心房衰竭。左心室衰竭多见于高血压心脏病、冠心病、主动脉瓣病变和二尖瓣关闭不全。急性肾小球肾炎和风湿性心脏炎是儿童和少年患者左心室衰竭的常见病因。二尖瓣狭窄时，左心房压力明显增高，也有肺充血表现，但非左心室衰竭引起，因而称为左心房衰竭。

1. 症状

（1）呼吸困难：是左侧心力衰竭最主要的症状。肺充血时肺组织水肿，气道阻力增加，肺泡弹性降低，吸入少量气体就使肺泡壁张力增高到引起反射性启动呼气的水平。这就造成呼吸困难，且浅而快。不同情况下肺充血的程度有差异，呼吸困难的表现有下列不同形式。

1）劳力性呼吸困难：开始仅在剧烈活动或体力劳动后出现呼吸急促，如登楼、上坡或平地快走等活动时出现。随肺充血程度加重，逐渐发展到更轻的活动或体力劳动后，甚至休息时，也发生呼吸困难。

2）端坐呼吸：一种由于平卧时出现呼吸困难而必须采取的高枕、半卧或坐位以解除或减轻呼吸困难的状态。程度较轻的，高枕或半卧位时即可改善；严重的必须端坐；最严重的即使端坐床边，两腿下垂，上身向前，双手紧握床边，仍不能缓解严重的呼吸困难。

3）阵发性夜间呼吸困难：又称心源性哮喘，是左心室衰竭早期的典型表现。呼吸困难可连续数夜，每夜发作或间断发作。典型发作多在夜间熟睡1～2小时后，患者因气闷、气急而惊醒，被迫坐起，可伴阵咳、哮鸣性呼吸音或泡沫样痰。发作较轻的采取坐位后十余分钟至一小时呼吸困难自动消退，患者又能平卧入睡，次日白天可无异常感觉。严重的可持续发作，阵阵咳嗽，咳粉红色泡沫样痰，甚至发展成为急性肺水肿。由于早期呼吸困难多在夜间发作，常能自动消退，白天症状不明显，因而易被忽略。即使就医，也常因缺少阳性体征而被忽视。发作时伴阵咳或哮鸣的可被误诊为支气管炎或哮喘。

（2）倦怠、乏力、运动耐量下降：可能为心排血量低下、骨骼肌血供不足的表现。

（3）陈-施呼吸（Cheyne-Stokes respiration）：见于严重心力衰竭，预后不良。呼吸有节律地由暂停逐渐增快、加深，再逐渐减慢、变浅，直到再停，约半至一分钟后呼吸再起，如此周而复始。发生机制是心力衰竭时脑部缺血和缺氧，呼吸中枢敏感性降低，呼吸减弱，二氧化碳潴留到一定量时方能兴奋呼吸中枢，使呼吸增快、加深。随二氧化碳的排出，呼吸中枢又逐渐转入抑制状态，呼吸又减弱直至暂停。脑缺氧严重的患者还可伴有嗜睡、烦躁、神志错乱等精神症状。

2. 体征

（1）原有心脏病的体征。

（2）左心室增大：心尖搏动向左下移位，心率增快，心尖区有舒张期奔马律，肺动脉瓣区第二心音亢进，其中舒张期奔马律最有诊断价值，在患者心率增快或左侧卧位并作深呼气时更易听到。左心室扩大还可致相对性二尖瓣关闭不全，产生心尖区收缩期杂音。

（3）交替脉：脉搏强弱交替。轻度交替脉仅能在测血压时发现。

（4）肺部啰音：虽然部分左侧心力衰竭患者肺间质水肿阶段可无肺部啰音，肺充血只能通过X线检查发现，但两侧肺底细湿啰音至今仍被认为是左侧心力衰竭的重要体征之一。阵发性呼吸困难或急性肺水肿时可有粗大湿啰音，满布两肺，并可伴有哮鸣音。

（5）胸水：左侧心力衰竭患者中约25%有胸水。胸水可局限于肺叶间，也可呈单侧或双侧胸腔积液，胸水蛋白含量可高，心力衰竭好转后消退。

（三）右侧心力衰竭 我国右心衰竭诊断和治疗专家共识中指出，右心衰竭从临床和病理生理角度大致分为三类：①右心室压力负荷和(或)容量负荷过度，如肺动脉高压、三尖瓣反流、复杂先天性心脏病等；②右心室心肌自身病变，如右心室心肌梗死、右心室心肌病等；③心包疾病和

体循环回流受阻，如缩窄性心包炎、三尖瓣狭窄等。

1. 症状 主要由慢性持续淤血引起各脏器功能改变所致，如长期消化道淤血引起食欲不振、恶心、呕吐等；肾脏淤血引起尿量减少、夜尿多；肝淤血引起上腹饱胀，甚至剧烈腹痛，长期肝淤血可引起黄疸。

2. 体征

(1) 原有心脏病的体征。

(2) 心脏增大：以右心室增大为主者可伴有心前区抬举性搏动。心率增快，部分患者可在胸骨左缘相当于右心室表面处听到舒张早期奔马律。右心室明显扩大可致功能性三尖瓣关闭不全，产生三尖瓣区收缩期杂音，吸气时杂音增强。

(3) 静脉充盈：颈外静脉充盈为右侧心力衰竭的早期表现。半卧位或坐位时在锁骨上方见到颈外静脉充盈，或颈外静脉充盈最高点距离胸骨角水平 10cm 以上，都表示静脉压增高，常在右侧较明显。严重右侧心力衰竭静脉压显著升高时，手背静脉和其他表浅静脉也充盈，合并三尖瓣关闭不全时，并可见静脉搏动。

(4) 肝大和压痛：出现较早，大多发生于皮下水肿之前。肝大剑突下较肋缘下明显，质地较软，具有充实饱满感，边缘有时扪不清，叩诊剑突下有浊音区，且有压痛。压迫肝脏(或剑突下浊音区)时可见颈静脉充盈加剧(肝颈静脉反流现象)。随心力衰竭的好转或恶化，肝大可在短时期内减轻或增剧。右心衰竭突然加重时，肝脏急性淤血，肝小叶中央细胞坏死，引起肝脏急剧增大，可伴有右上腹与剑突下剧痛和明显压痛、黄疸。长期慢性右侧心力衰竭引起心源性肝硬化时，肝扪诊质地较硬，压痛可不明显，常伴黄疸、腹水。

(5) 下垂性水肿：早期水肿常不明显，多在颈静脉充盈和肝大较明显后才出现。先有皮下组织水分积聚，体重增加，到一定程度后才引起凹陷性水肿。水肿最早出现在身体的下垂部位，起床活动者以脚、踝内侧和胫前较明显，仰卧者骶部水肿；侧卧者卧侧肢体水肿显著。病情严重者可发展到全身水肿。

(6) 胸水和腹水：胸膜静脉回流至上腔静脉、支气管静脉和肺静脉，右侧心力衰竭时静脉压增高，可有双侧或单侧胸水。双侧胸水时，右侧量常较多，单侧胸水也以右侧为多见，其原因不明。胸水含蛋白量较高(约 2～3g/100ml)，细胞数正常。大量腹水多见于三尖瓣狭窄、三尖瓣下移和缩窄性心包炎，亦可于晚期心力衰竭和右心房球形血栓堵塞下腔静脉入口时。

(7) 心包积液：右侧心力衰竭或全心衰竭时可有心包积液，一般不引起心脏压塞。

(8) 发绀：长期右侧心力衰竭患者大多有发绀，可表现为面部毛细血管扩张、青紫和色素沉着。发绀是血供不足时组织摄取血氧相对增多，静脉血氧低下所致。

(9) 晚期患者可有明显营养不良、消瘦甚至恶病质。

(四) 射血分数保留的心衰(HFPEF) Dougherty 等在 1984 年首次报道一组左心室收缩功能正常的充血性心力衰竭患者，并将此类归为舒张性心力衰竭(diastolic heart failure，DHF)。但由于 DHF 机制的研究尚不充分，难以准确快捷的评估心室舒张功能，其诊断标准始终未能统一。2005 年欧洲心脏病学会(ESC)和美国心脏病协会(ACC)的指南均放弃了 DHF 的提法，改称为射血分数保留的心衰(heart failure with preserved ejection fraction，HFPEF)或射血分数正常的心衰(heart failure with normal ejection fraction，HFNEF)。

2008 年欧洲 ESC 提出超声心动图在 HF-PEF 诊断中具有重要作用，诊断 HF-PEF 需要满足 3 个条件：①具有慢性心力衰竭的体征和(或)症状；②左室收缩功能正常或轻度受损(LVEF≥45%～50%)；③具有舒张功能不全的证据(左室松弛不良或舒张受限)。

研究表明，大约 20%～40%心力衰竭患者左心室收缩功能正常(除外瓣膜病)而存在心室舒张功能受损、并由此带来症状。年龄增长可以降低心脏和大血管的弹性从而使收缩压升高并增加心肌的僵硬程度。心室充盈速度的降低部分原因是心脏结构的变化(由于纤维化)和主动舒张功能的下降(由于后负荷增加)。其他影响舒张功能的因素还有β受体阻断药敏感性的降低和周围血管扩张能力的下降。此外，老年患者常伴有其他疾病(例如冠状动脉疾病、糖尿病、主动脉瓣狭窄、房颤等)对于心脏的舒张功能都有不良作用或缩短了心室充盈时间。

HFPEF 的临床表现可从症状不明显、运动耐力下降到气促、肺水肿。表现与收缩性心力衰竭相似。

【辅助检查】

(一) 心电图检查 心力衰竭时并无特异性的心电图表现，但常见心室肥大、心肌劳损、心室内传导阻滞、过早搏动等。

(二) X 线检查 左侧心力衰竭肺静脉充盈期在 X 线检查时仅见肺上叶静脉扩张、下叶静脉较细，肺门血管阴影清晰。在肺间质水肿期可见肺门血管影增粗、模糊不清，肺血管分支扩张增粗或肺叶间淋巴管扩张。在肺泡水肿阶段，开始可见密度增高的粟粒状阴影，继而发展为云雾状阴影。急性肺水肿时可见自肺门伸向肺野中部及周围的扇形云雾状阴影。此外，左侧心力衰竭有时还可见到局限性肺叶间、单侧或双侧胸水；慢性左侧心力衰竭患者还可有叶间胸膜增厚，心影可增大(左心室增大)。

(三) 超声心动图检查 可测量心腔大小和心脏功能及心脏瓣膜的结构和功能。正常 LVEF>50%。左心室收缩功能不全时，LVEF 下降，左心室舒张功能不全时，E 峰下降，A 峰升高，E/A 比值下降、E/A<1.2。

(四) 静脉压测定 肘静脉压超过 14cm 水柱或压迫肝脏 1/2～1 分钟后上升 1～2cm 水柱以上的，提示有右侧心力衰竭[我国 1425 例正常成年人测定正常范围 3～14cm

水柱,平均 9.9cm 水柱〕。

(五)化验检查 ①右心衰竭患者血清胆红素和丙氨酸氨基转移酶(ALT)可增高,少数人甚至高达 1000U 以上。一旦心力衰竭改善,肝大和黄疸消退,血清转氨酶也在1～2 周内恢复正常;②血尿素氮也可增高,可有轻度氮质血症;③可有轻度蛋白尿、尿中有少量透明或颗粒管型和少量红细胞。

【心功能的判定和分级】

(一)NYHA 心功能分级 美国纽约心脏病学会据患者自觉症状的分级。Ⅰ级:体力活动不受限,一般体力活动不引起过度的乏力、心悸、气促和心绞痛。Ⅱ级:轻度体力活动受限,静息时无不适,但低于日常活动量即致乏力、心悸、气促或心绞痛。Ⅲ级:体力活动明显受限,静息时无不适,但低于日常活动量即致乏力、心悸、气促或心绞痛。Ⅳ级:不能进行任何体力活动,休息时可有心力衰竭或心绞痛症状,任何体力活动都加重不适。需要注意的是心力衰竭患者的 LVEF 与心功能分级症状并非完全一致。

2005 年 ACC/AHA 指南将心力衰竭分为 4 个阶段。阶段 A 与 B 是指有发生心力衰竭高度危险的患者。冠心病、高血压、糖尿病患者未出现左心室功能受损、心肌肥厚或心腔形态改变之前属于阶段 A;而出现左心室功能受损、心肌肥厚或心腔形态改变的无症状患者属于阶段 B;心脏结构改变且过去或目前有心力衰竭症状的患者为阶段 C;阶段 D 为顽固性心力衰竭需要特殊治疗者,如应用机械循环支持、持续静脉正性肌力药物、心脏移植等。

NYHA 分级是对阶段 C 与 D 的患者症状严重性的分级。针对阶段 A 和阶段 B 应早期采取措施,可减少或延迟心力衰竭的发生。心衰一旦发生,病情发展可通过治疗减缓,但一般不会自动的逆转。

(二)6 分钟步行试验 在平坦的地面划出一段长 30 米(100 英尺)的直线距离,患者在其间往返走动,步履缓急由患者根据自己的体力决定,患者可根据体力暂时休息或中止试验,6 分钟后试验结束。据 US Carvedilol 研究设定的标准:<150m 为重度心衰,150～450m 为中重度心衰,>450m 为轻度心衰。SOLVD(Studies of Left Ventricular Dysfunction)试验亚组分析结果显示 6 分钟步行距离短的患者预后差。推测 6 分钟步行距离<300m,提示预后不良。虽然患者在 6 分钟内步行的距离可能受到医师诱导或主观能动性的影响,影响预后判定的因素也需要进一步明确,但此方法简便、易行,可为临床医师提供参考。

(三)液体潴留及其严重程度判断 液体潴留的判断对决定是否需要利尿药治疗十分重要,短时间内体重增加是液体潴留的可靠指标,故体重测量是有效的判断方法。

【诊断】

左侧心力衰竭的诊断依据为原有心脏病的证据和肺循环充血的表现。右侧心力衰竭的诊断依据为原有心脏病的证据和体循环淤血的表现,且患者大多有左侧心力衰竭的病史。

值得注意的是心力衰竭的早期诊断。早期患者症状不明显,活动不受限,劳力性气促和阵发性夜间呼吸困难是左侧心力衰竭的早期症状,但常被忽略,如不详细询问病史、不仔细检查易被漏诊。颈静脉充盈和肝大是右侧心力衰竭的早期症状,易被忽视,如一般体检不注意颈静脉、心力衰竭时肝大多在剑突下,肋缘下不能触及,即使发现肝大也常因不伴气促、水肿而不考虑心力衰竭、不注意检查肝颈静脉反流等。心力衰竭的某些症状和体征也见于其他疾病。如劳力性气促可由阻塞性肺气肿、肺功能不全、肥胖或身体虚弱引起。夜间呼吸困难也可由支气管哮喘发作引起。肺底湿啰音可由慢性支气管炎、支气管扩张或肺炎引起。心力衰竭引起的湿啰音大多为两侧对称性,偶见于单侧或仅有哮鸣音。下肢水肿可由静脉曲张、静脉炎、肾脏或肝脏疾病、淋巴水肿和药物等所致,还可在久坐或月经前后、妊娠后期发生;妇女原因不明性下肢水肿亦不少见。另外,心力衰竭时可因长期卧床液体积聚在腰骶部而不发生下肢水肿。肝大可由血吸虫病、肝炎、脂肪肝引起。颈静脉充盈可由肺气肿或纵隔肿瘤压迫上腔静脉引起。胸水可由胸膜结核、肿瘤和肺梗死引起;腹水也可由肝硬化、低蛋白血症、腹膜结核、肿瘤引起。

心力衰竭时常伴心脏扩大,但正常大小的心脏也可发生心力衰竭,如舒张性心衰。肺气肿时心脏扩大可被掩盖;心脏移位或心包积液又可被误认为心脏扩大。

X 线是确诊左心衰肺间质水肿期的主要依据,还有助于心衰和肺部疾病的鉴别。超声心动图不能确诊心衰,但是区分收缩或舒张功能不全的主要手段,帮助确立心衰病因。静脉压测定有助于确诊早期右心衰。血流动力学监测不适用于慢性心衰的诊断。心电图对心衰的诊断帮助有限。

由于左心室的舒张是个涉及多种因素的较左心室收缩更为复杂的生理过程,因此,HFPEF 的诊断更为困难。

心衰的诊断包括心衰的症状、心衰的体征,和心脏结构与功能异常的客观证据。对 HFPEF 而言,心衰的症状和体征等和 HFREF 相比也没有差异,而心脏结构和功能则存在着差异。这些差异主要表现在辅助检查上的心腔有无扩大,瓣膜反流的程度,以及最重要的 LVEF 和舒张功能的差异上。

基于国外大量临床研究的结果,《2010 年射血分数正常心力衰竭诊治的中国专家共识》提出 HFPEF 的诊断标准:①有充血性心力衰竭的体征或症状,并排除心脏瓣膜病、缩窄性心包炎和其他非心脏疾病;②左心室收缩功能正常或轻度异常(LVEF>45%和左心室舒张末期容积指数<97ml/m²);③左心室舒张功能异常即左心室充盈压升高的证据。并建议钠尿肽主要用于 HFNEF 的排除诊断而非

诊断：对临床上有气短而无 CHF 体征且 LVEF 正常需要排除 HFPEF 的患者，如果 NT-proBNP≤120pg/ml 或 BNP≤100pg/ml，可基本除外 HFNEF；如在此基础上加之超声左心室充盈指标正常，则可考虑排除 HFNEF。

【并发症】

血流迟缓和长期卧床可导致下肢静脉血栓形成，继而发生肺栓塞和肺梗死，此时可有胸痛、咯血、黄疸、心力衰竭加重甚至休克等表现。左、右心腔内附壁血栓可分别引起体和肺动脉栓塞；体动脉栓塞可致脑、肾、脾、肠系膜梗死及上、下肢坏死。有卵圆孔未闭者，体循环静脉血栓脱落形成的栓子，有可能在到达右心房后穿过未闭的卵圆孔到达左心房，再经左心室进入体循环，形成所谓反常栓塞（paradoxical embolism）。长期卧床患者特别是有肺水肿者极易并发呼吸道感染，特别是支气管肺炎。

【防治】

目前慢性心力衰竭的治疗已从过去短期血流动力学/药理学措施转变为长期的、修复性的策略，治疗目标不仅仅是改善症状、提高生活质量，更重要的是针对心肌重构的机制，防止和延缓心肌重构的发展，从而降低心力衰竭的病死率和住院率。

（一）心力衰竭一般治疗

1. 去除或缓解基本病因　所有患者都应对导致心力衰竭的基本病因和危险因素进行评价和积极治疗。凡有原发性瓣膜病伴 NYHA Ⅱ级及以上心力衰竭，主动脉疾病伴晕厥、心绞痛的患者均应予以手术修补或瓣膜置换。缺血性心肌病心力衰竭伴心绞痛、左心室功能低下但证实有存活心肌的患者，冠状动脉血管重建术有望改善心功能。其他如有效控制高血压、甲状腺功能亢进的治疗、室壁瘤的手术矫正等。

2. 消除心力衰竭的诱因　如控制感染、治疗心律失常特别是心房颤动伴快速心室率；纠正贫血、电解质紊乱、注意是否并发肺梗死等。

3. 改善生活方式　降低新的心脏损害危险性，如戒烟、戒酒，肥胖患者应减轻体重。低盐、低脂饮食，重度心力衰竭患者应限制入水量并每日称体重以早期发现液体潴留。

4. 吸氧和运动的指导　无必要经常吸氧，适当运动训练提高运动耐力。

5. 密切观察病情演变及定期随访。

6. 避免应用某些药物　如非甾体类抗炎药物吲哚美辛、Ⅰ类抗心律失常药及大多数的钙拮抗药。

（二）收缩性心力衰竭的药物治疗

1. 利尿药

（1）利尿药种类：利尿药减轻水肿改善症状的疗效肯定，但对心力衰竭远期转归的影响（如生存率等）不明。

1）噻嗪类利尿药（表 16-2-1）：常用制剂氢氯噻嗪（hydrochlorothiazide）12.5～50mg/d，作用期 1～12 小时。

作用于远曲小管近端和髓袢升支远端，抑制该处 Na^+ 重吸收。利尿作用强度中等。肾小球滤过率低于 30ml/min 时，利尿作用明显受限，因而不适合治疗严重心力衰竭（肾血流量明显减少）或伴慢性肾功能不全的患者。其中美托拉宗与氢氯噻嗪等制剂不同，利尿作用在肾功能减退时也不减弱，利尿期长，一次剂量可维持利尿作用 12～24 小时，与呋塞米联用，利尿效果佳，对伴肾功能不全的患者有效。

表 16-2-1　噻嗪类利尿药不同制剂的剂量与作用期

制　剂　名	剂量（mg/d）	作用期（h）
氢氯噻嗪（hydrochlorothiazide）	12.5～50	1～12
氢氟噻嗪（hydroflumethiazide）	25～50	4～6
氯噻酮（chlorthalidone）	12.5～50	24～72
美托拉宗（metolazone）	1～10	18～25
氯噻嗪（chlorothiazide）	250～1000	—
环戊噻嗪（cyclopenthiazide）	0.25	—

2）袢利尿药（表 16-2-2）：作用于髓袢升支粗段，抑制该处 Cl^- 和 Na^+ 的重吸收，利尿作用强，其中以呋塞米最常用，其次为托拉塞米。袢利尿药的利尿效应与单剂剂量密切相关，在未达到其最高极限前，剂量愈增大，利尿作用愈强。肾小球滤过率很低时，给予大剂量（如呋塞米 500～1000mg）仍有促进利尿的效果。静脉注射的效果优于口服。

表 16-2-2　袢利尿药不同制剂的剂量与作用期

制　剂　名	剂量（mg）		作用期	
	静注（单剂）	口服（每日）	静注	口服（小时）
呋塞米（速尿 furosemide）	20～40	20～40	15min～7h	1～7
托拉塞米（torasemide）	20	10～20	10min～6h	1～8

3）保钾利尿药（表 16-2-3）：作用于远曲小管远端 Na^+-K^+ 交换段，对抗醛固酮促进 Na^+-K^+ 交换的作用，或直接抑制 Na^+-K^+ 交换，利尿作用弱，大多与上述两类利尿药联合应用，以加强利尿效果并预防低钾血症。不宜与氯

化钾联用，肾功能不全者慎用。在与 ACEI 或 ARB 合用时应随访血钾，以免引起高钾血症。

表 16-2-3 保钾利尿药不同制剂的剂量与作用期

制剂名	剂量(mg/d)	作用期
螺内酯(spirolactone)	25～75	3～5d
阿米洛利(amiloride)	2.5～7.5	4～5d
氨苯蝶啶(triamterene)	50～100	8～12h

(2) 合理应用利尿药

1) 适应证：所有心力衰竭患者，有液体潴留证据或原先有过液体潴留者，均应给予利尿药。在治疗心力衰竭的药物中，利尿药是唯一可以控制液体潴留的药物。目前认为，合理使用利尿药是有效改善心力衰竭症状的基本药物。但利尿药不能用作单一治疗，即使患者应用利尿药后心力衰竭症状得到控制，也应当尽早与 ACEI 和 β 受体阻断药联合并维持应用。

2) 利尿药的应用和维持：通常从小剂量开始，如呋塞米 20mg/d，氢氯噻嗪 25mg/d，逐渐增加剂量直至尿量增加，体重每日减轻 0.5～1.0kg。一旦病情控制(肺部啰音消失、水肿消退、体重稳定)，即可以最小有效量长期维持。在长期维持期间，仍应根据液体潴留情况随时调整剂量。

3) 制剂的选择：仅有轻度液体潴留而肾功能正常的患者，可选用噻嗪类，尤其适用于伴有高血压的患者。氢氯噻嗪 100mg/d 已达最大效应(剂量-效应曲线已达平台期)，再增量亦无效。有明显液体潴留者，特别当合并肾功能受损时宜选用袢利尿药，如呋塞米。呋塞米的剂量与效应呈线性关系，增加剂量的范围较大。

4) 利尿药抵抗及处理：随着心力衰竭的进展，肠管水肿或小肠低灌注，药物吸收延迟，加之由于肾血流和肾功能减低，因而当心力衰竭进展恶化时，常需加大利尿药剂量。最终，再大的剂量也无反应，即出现利尿药抵抗。此时可用以下方法克服：①静脉给予利尿药如呋塞米持续静滴(1～5mg/h)；②2 种或 2 种以上利尿药联合应用；③应用增加肾血流的药物，如短期应用小剂量的多巴胺或多巴酚丁胺[2～5μg/(kg・min)]。

(3) 利尿药治疗引起的不良反应

1) 电解质丢失：利尿药可引起低钾、低镁血症而诱发心律失常。合并使用 ACEI，并给予保钾利尿药特别是醛固酮受体拮抗药螺内酯常能预防钾、镁的丢失，较补充钾盐、镁盐更为有效，且易耐受。RALES 试验表明，小剂量螺内酯(25mg/d)与 ACEI 及袢利尿药合用是安全的。

出现低钠血症时应注意区别真性低钠血症(缺钠性低钠血症)和稀释性低钠血症，因两者治疗原则不同。部分心衰患者食欲较差，钠摄入减少，长期限盐及使用大剂量利尿药，导致血钠水平真正降低，即真性低钠血症。真性低钠血症患者的尿钠浓度常小于 25mmol/L，尿渗透压小于 100mOsmol/kg，患者通常伴有恶心和嗜睡，明确诊断后，应给予患者高渗盐水静脉输注，根据血钠水平决定补钠浓度和剂量。稀释性低钠血症又称难治性水肿，见于心力衰竭进行性恶化患者，此时钠、水都潴留，但水潴留多于钠潴留，故属高容量性低钠血症。尿少而比重偏低，治疗应严格限制入水量，并按利尿药抵抗处理。

2) 神经内分泌激活：使用利尿药可激活内源性内分泌，特别是 RAS 系统。虽然 ATⅡ水平升高有助于支持血容量不足时的血压和肾功能，然而神经内分泌短期激活会增加电解质丢失的发生率和严重程度；长期激活则会促进疾病的发展，除非患者同时接受神经内分泌拮抗药治疗。因而，利尿药应与 ACEI 以及 β 受体阻断药联合应用。

3) 低血压和氮质血症：大量利尿可引起低血压和损害肾功能，但低血压和氮质血症也可能是心力衰竭恶化的表现。心力衰竭患者如无液体潴留，低血压和氮质血症可能与容量减少有关，这种患者如血压和肾功能的变化显著或产生症状，则应减少利尿药用量。然而，如果患者有持续性液体潴留，则低血压和氮质血症有可能是心力衰竭恶化和外周有效灌注量降低的反映，应继续维持所用的利尿药，并短期使用能增加终末器官灌注的药物如多巴胺或多巴酚丁胺。

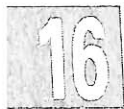
4) 其他不良反应：长期服用噻嗪类利尿药可能并发高尿酸血症、高脂血症和糖耐量降低。大剂量袢利尿药可能引起耳聋，大多可逆，少数不能恢复。螺内酯长期服用可致男子女性型乳房、阳痿、性欲减退和女子月经失调。

2. 正性肌力药物

(1) 洋地黄类：洋地黄作为传统的正性肌力药，已应用于心力衰竭的治疗 200 余年，地高辛是唯一经过安慰剂对照临床试验评估的洋地黄制剂，也是唯一被美国 FDA 确认能有效治疗慢性心力衰竭的洋地黄制剂，目前应用最为广泛。

1) 作用机制：洋地黄制剂可抑制心肌细胞膜 Na^+/K^+-ATP 酶，促使 Ca^{2+} 与 Na^+ 交换，增强心肌收缩力。对心力衰竭患者，其正性肌力作用一方面使心肌氧耗增高，另一方面又使心搏量增加，心室容积缩小，室壁应力降低，同时心率减慢。其综合结果是心肌总耗氧量降低，心肌工作效率提高。治疗剂量的洋地黄类药物抑制迷走神经传入神经的 ATP 酶，反射性降低交感张力，减慢心率，控制房颤的心室率，改善心室充盈，减少肺淤血。增加肾血流量，减少抗利尿激素。治疗剂量洋地黄可抑制心脏传导系统，对房室交界区的抑制最为明显。该作用受血清 K^+ 浓度、心肌病理和自主神经影响。中毒量时可提高心房、房室交界区及心室的自律性，当血钾过低时，更易发生各种快速性心律失常。

2) 合理应用：洋地黄作为首选药物的适应证是伴有室上性快速心律失常(尤其是心房颤动)的中、重度收缩性心力衰竭，包括扩张型心肌病、二尖瓣病变、主动脉瓣病变、陈



旧性心肌梗死以及高血压心脏病所致慢性心力衰竭，可以改善心力衰竭的症状和减少住院需求（DIG研究）。在利尿药与ACEI联合治疗的基础上加用地高辛可进一步降低心力衰竭恶化率。不推荐地高辛用于无症状的左心室收缩功能障碍（NYHA心功能Ⅰ级）的治疗，在右心衰竭（慢性肺源性心脏病）或急性心肌梗死所致的心力衰竭中效果有限，可能增加死亡。

地高辛不能用于窦房阻滞、二度或高度房室传导阻滞无永久起搏器保护的患者。与能抑制窦房结或房室结功能的药物（如胺碘酮、β受体阻断药）合用时须谨慎。

3）给药方法：目前多采用自开始即用固定的维持量给药法，地高辛0.125～0.25mg/d；对于70岁以上、低体重或肾功能受损者，尤其是女性，地高辛宜用小剂量（0.125mg）每日1次或隔日1次，并应随访地高辛血清浓度以调整剂量，防止产生毒性反应。维持量的应用及维持多久，随病情而异，其剂量个体差异大，须结合心功能改善表现、药物血清浓度和有无洋地黄中毒反应来调整。

心电图有助于判断洋地黄过量或不足。心房颤动或心房扑动伴心室率超过100次/分时，大多表示洋地黄量不足；而心室律规则且增快如房室交接处心动过速，或心室律规则但减慢如房室交接处心律，或有多形室性过早搏动呈二联律的，则表示洋地黄中毒；静息时心室率60～70次/分，日常活动后不超过90次/分的，常表示维持量适当。窦性心率不能很好地反映洋地黄用量，如肺源性心脏病、急性心肌炎和甲状腺功能亢进等病变本身可引起窦性心动过速，不能作为洋地黄剂量不足的依据。

许多因素影响洋地黄的疗效。早产儿、新生儿和老年人对洋地黄的耐受性差，重度或弥漫性心肌病患者，黏液性水肿患者的耐受量亦低，给药时剂量宜偏小，并应警惕发生毒性反应。低血钾、低血镁、高血钙易致洋地黄中毒，洋地黄治疗的同时不给予钙盐。肾功能受损可影响地高辛清除，直流电复律可诱发洋地黄毒性反应而引起严重室性心律失常，治疗时均应注意。甲状腺功能亢进时洋地黄的代谢和清除均加速。奎尼丁、胺碘酮、钙通道阻断药等可增高血清洋地黄浓度，用药时均应加以考虑。

4）洋地黄毒性反应：常见的洋地黄中毒表现有：①胃肠道反应：如食欲缺乏、恶心、呕吐等；②心律失常：服用洋地黄过程中心律突然转变，是诊断洋地黄中毒的重要依据。如心率突然显著减慢或加速，由不规律转为规律等。对洋地黄中毒具有诊断价值的特征性心律失常为：多形室性过早搏动呈二联律，尤其是发生在心房颤动基础上；心房颤动伴完全性房室传导阻滞；非阵发性交界性心动过速；心房颤动频发房室交接处逸搏或短阵交接处性心律；房性心动过速伴房室传导阻滞；快速性心律失常同时伴有传导阻滞是洋地黄中毒的特征性表现。室性过早搏动呈二联律虽然常见于洋地黄中毒，但亦常见于其他情况，因而不能据此诊断洋地黄中毒。同样，应用洋地黄过程中由窦性心律转为房性心动过速伴房室传导阻滞是洋地黄中毒的特征性表现，但以洋地黄制剂治疗房性心动过速引起的房室传导阻滞，则是预期的洋地黄治疗作用，并非中毒表现，应区别对待。③中枢神经及视觉症状，如视力模糊、黄视或绿视、头痛、失眠、忧郁、眩晕等十分少见。

用放射免疫法测定血清地高辛浓度可以评价患者中毒情况，但不能反映疗效。治疗心力衰竭时，血清地高辛浓度和药物疗效没有明确关系，大剂量地高辛并不一定比小剂量更有效。DIG研究显示地高辛只有在低水平时（血清浓度0.5～1.0ng/ml）对心衰患者有治疗作用，血清浓度＞1.0ng/ml时非心衰的病死率随浓度增加而升高。通过测定地高辛抗体，可以了解血清地高辛含量。地高辛中毒组的血清地高辛浓度较非中毒组明显增高。一般认为血清地高辛浓度＜0.5ng/ml或＞2.5ng/ml，可分别提示地高辛量不足和中毒，但组间有重叠现象。其次，血清地高辛浓度的测定时间无统一标准，有在给药后至少6小时进行，也有在给药后24小时测定的，都可能影响结果的判断。总之，判断地高辛不足或中毒，还需结合临床及心电图。由于地高辛清除率与肌酐清除率相近，临床使用中应测定或计算肌酐清除率。

5）洋地黄中毒处理：一旦诊断，应立即停药。轻度毒性反应如胃肠道、神经系统和视觉症状，一度房室传导阻滞、窦性心动过缓和偶发室性过早搏动等心律失常表现，停药后均可自行缓解。地高辛中毒症状大多在24小时内消失。应仔细寻找并去除诱因，如低血钾诱发的心律失常，除补充钾盐外，应立即停用排钾利尿药。对快速性心律失常者，如血钾浓度低则可用静脉补钾，如血钾正常可使用苯妥英钠或利多卡因。电复律一般禁用，因易致心室颤动。阿托品静脉注射常用于治疗洋地黄中毒引起的二度或二度以上的窦房或房室阻滞，如心室率慢则宜给予临时心室起搏。异丙肾上腺素在洋地黄中毒时易诱发室性心律失常，因而不适宜治疗洋地黄中毒所致缓慢心律失常。洋地黄特异性抗体地高辛Fab抗体片段对洋地黄中毒所致各种心律失常有特效，作用迅速可靠，偶有加重心力衰竭的副作用。

（2）其他正性肌力药：包括多巴胺、多巴酚丁胺、米力农和左西孟旦，对慢性心衰患者均不宜长期应用（参见本章第一节“急性心力衰竭”）

3. 血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）　ACEI通过抑制血管紧张素Ⅰ至血管紧张素Ⅱ的转换酶活性，减少血管紧张素Ⅱ的生成。不仅干扰RAAS系统，而且增加激肽活性及增加激肽介导的前列腺素。

（1）临床应用

1）适应证：①所有左心室收缩功能不良所致的心力衰竭（LVEF＜40%）的患者，除非有禁忌证或不能耐受治疗。无症状性心功能不全（NYHA心功能Ⅰ级）的患者亦应使用，可预防和延缓发生心力衰竭；伴有体液潴留者应与利尿药合用。如无体液潴留时也可单独应用。ACEI可与β受

体阻断药和(或)地高辛合用;②适用于慢性心力衰竭(轻、中、重度)患者的长期治疗,不能用于抢救急性心力衰竭或难治性心力衰竭正在静脉用药者,只有长期治疗才有可能降低病死率。需要注意的是疗效在数周或数月后才出现,即使症状未改善,仍可降低疾病进展的危险性。

2) 禁忌证或须慎用ACEI的情况:以往使用曾出现过威胁生命的不良反应(例如血管性水肿或无尿性肾功能衰竭)。妊娠哺乳患者禁用ACEI。如果血压较低(收缩压低于80mmHg)、血清肌酐升高(高于3mg/dl),双侧肾动脉狭窄或血钾升高(大于5.5mmol/L)时应当谨慎使用ACEI。

3) 应用方法:起始剂量和递增方法:治疗前应注意利尿药已维持在最合适剂量。因液体潴留可减弱ACEI的疗效;而容量不足又可加重药物的不良反应。ACEI应用的基本原则是:必须从小剂量开始,如能耐受则逐渐增加剂量。一般每隔3～7天剂量倍增1次。剂量调整的快慢取决于患者的临床状况。有低血压史、低钠血症、糖尿病、氮质血症及服用保钾利尿药者,递增速度宜慢。开始治疗后1～2周内应监测肾功能和血钾,以后定期复查。ACEI的耐受性约为90%;目标剂量和最大耐受剂量:根据临床试验结果,推荐应用大剂量。ACEI的靶剂量或最大耐受量不以患者治疗反应来决定,只要患者能耐受,可一直增加到最大耐受量;维持应用:一旦达到合适的剂量,应长期维持应用(表16-2-4)。

表16-2-4 常用ACEI的参考剂量

药物	起始剂量	目标剂量
卡托普利	6.25mg,3次/天	50mg,3次/天
依那普利	2.5mg,1次/天	10mg,2次/天
培哚普利	2mg,1次/天	4～8mg,1次/天
雷米普利	1.25～2.5mg,1次/天	10mg,1次/天
苯那普利	2.5mg,1次/天	5～10mg,2次/天
福辛普利	10mg,1次/天	40mg,1次/天
西拉普利	0.5mg,1次/天	1～2.5mg,1次/天
赖诺普利	2.5mg,1次/天	20～40mg,1次/天

注:参考我国《慢性心力衰竭诊断治疗指南》(2007)

(2) 不良反应:ACEI有两方面的不良反应:与血管紧张素抑制有关的不良反应,包括:低血压、肾功能恶化、钾潴留;与激肽激活有关的不良反应:如咳嗽和血管神经水肿。其他不良反应如皮疹、味觉异常等亦可发生。

1) 低血压:较常见,通常于用药数天或加量时出现,常无症状或仅出现头晕。伴RAS高度激活的心衰患者容易出现低血压,临床上可从显著的低钠血症(<130mmol/L)来确定这类患者。一旦出现低血压,首先停用其他扩血管剂。如无明显液体潴留,可减少利尿药或增加食盐摄入。

2) 肾功能恶化:在肾灌流降低的情况下,肾小球滤过率的维持主要依赖于血管紧张素介导的出球小动脉的收缩,使用ACEI扩张出球小动脉可导致肾小球滤过率降低,需要RAAS系统支持的患者(如NYHA Ⅳ级或低钠血症患者)易发生氮质血症。重度心力衰竭患者使用ACEI后约15%～30%出现肌酐显著升高>0.5mg/dl;而轻、中度心力衰竭患者的发生率约为5%～15%。

3) 钾潴留:心力衰竭患者使用ACEI可能出现高钾血症,严重时可以引起心脏传导障碍。高钾血症一般见于肾功能恶化的患者或同时口服钾盐或保钾利尿药者,特别是糖尿病患者。

4) 咳嗽:ACEI引起的咳嗽约为5%～15%。亚洲人的发生率可能更高,这也是ACEI停药最常见的原因。其特点是无痰,伴有喉部发痒的感觉,通常见于治疗的第一个月,停药后1～2周消失,再次用药则数日内即复发。如咳嗽不严重一般可继续应用,如咳嗽持续且患者不能耐受应换用ARB。

5) 血管神经性水肿:使用ACEI发生血管神经性水肿的几率不到1%,黑人发生率较高。由于可能是致命性的,一旦临床上疑为血管神经性水肿,患者应终生避免应用所有的ACEI。

4. 血管紧张素受体拮抗药(ARB)(表16-2-5) 与ACEI不同,ARB可阻断经ACE和非ACE途径产生的ATⅡ和AT_1受体结合。应用ARB后血清ATⅡ水平上升与AT_2受体结合加强,可能发挥有利的效应。ARB对缓激肽的代谢无影响,因此不能通过提高血清缓激肽浓度发挥可能对心力衰竭有利的作用,但也不会产生可能与之有关的咳嗽不良反应。虽然目前尚未能替代ACEI,但其在心力衰竭治疗中的地位随临床试验的增加在提高。

表16-2-5 目前可提供的ARB参考剂量

药物	日剂量(mg)
证明对死亡率/发病率有效	
坎地沙坦	4～32
缬沙坦	40～320
奥美沙坦	10～40
氯沙坦	25～100
厄贝沙坦	150～300
替米沙坦	40～80

注:参考我国《慢性心力衰竭诊断治疗指南》(2007)

因为ACEI改善心衰患者预后证据充分,对以往没有使用过ACEI的患者,不宜首先使用ARB治疗,可耐受ACEI的患者也不宜使用ARB代替。但因其他原因已使用ARB且心衰控制良好者不必换用ACEI。ARB适用于因为血管性水肿或顽固性咳嗽而不能耐受ACEI的患者。与ACEI一样,ARB也可以引起低血压、肾功能恶化和高



血钾。一般不推荐联合应用ARB和ACEI治疗心衰。

5. β受体阻断药　β受体阻断药对心力衰竭的治疗有效，包括选择性β受体阻断药（例如美多洛尔和比索洛尔）和全面阻滞肾上腺素能α_1、β_1和β_2受体的β受体阻断药（例如卡维地洛）。

（1）适应证：所有慢性收缩性心力衰竭，NYHA心功能Ⅱ、Ⅲ级患者，LVEF＜40%且病情稳定者均可使用，除非有禁忌证或不能耐受。上述患者应尽早开始应用β受体阻断药，并应在利尿药的基础上加用，应尽可能合用ACEI或ARB。NYHA心功能Ⅳ级患者，如病情稳定，无体液潴留，体重恒定，且无须静脉用药者，可考虑在严密监护下，由专科医师指导使用。

β受体阻断药有强大的负性肌力作用，治疗初期对心功能有抑制作用，但长期治疗（≥3个月）则改善心功能，使LVEF增加。因此不能应用于急性失代偿性心力衰竭、难治性心力衰竭需静脉使用正性肌力药和因大量液体潴留需强力利尿者。

虽然β受体阻断药能掩盖低血糖的症状，但资料表明糖尿病患者获益更多，所以心力衰竭伴糖尿病者也应使用。

（2）禁忌证：支气管痉挛性疾病、血压过低、症状性心动过缓（心率＜60次/分）、二度及以上房室传导阻滞（除非已安装起搏器）。

（3）临床应用注意点：

1）β受体阻断药的起始剂量须小，如琥珀酸美托洛尔缓释片12.5mg每天1次，比索洛尔1.25mg每天1次，第三代β受体阻断药卡维地洛自小剂量3.125mg开始，每天2次。如果患者能耐受，可每隔2～4周增加剂量，达到目标剂量后继续治疗（表16-2-6）。

表16-2-6　β受体阻断药治疗心力衰竭的剂量递增方案

药　　物	起始剂量	目标剂量	递增间期
琥珀酸美托洛尔	12.5～25mg，qd	200mg，qd	2～4周
比索洛尔	1.25mg，qd	10mg，qd	2～4周
酒石酸美托洛尔平片	6.25mg，tid	50mg，tid	2～4周
卡维地洛	3.125mg，bid	25mg，bid	2～4周

2）在剂量递增期间应当注意患者重要生命体征和症状的变化。应测量患者的体重并及时增加利尿药剂量。如患者出现体液潴留而症状很轻或无症状，可增加利尿药剂量并继续使用β受体阻断药。但如出现低灌注或是需要静脉使用正性肌力药物，最好减量或停止使用β受体阻断药直至临床症状稳定。对这些患者最好使用不依赖于β受体的正性肌力药物（例如磷酸二酯酶抑制剂、左西孟旦），一旦病情稳定，应继续使用β受体阻断药。应避免突然撤药，以防引起病情显著恶化。

3）如何确定剂量：可根据患者的耐受性并参考临床试验所用的目标剂量。心力衰竭患者接受β受体阻断药治疗时，只有不能耐受目标剂量时才使用较低剂量，即最大耐受量。临床试验表明高剂量疗效优于低剂量，但低剂量仍能降低病死率，一旦达到了合适剂量，应当长期使用，可降低主要临床事件的危险性。由于β受体阻断药个体差异很大，治疗应个体化。

4）开始使用β受体阻断药时可能出现以下不良反应：①体液潴留和心力衰竭恶化：心力衰竭患者在开始使用前应确保患者没有体液超负荷，体液潴留和心力衰竭恶化一般不需要停止治疗，通过强化常规治疗就可以取得较好效果，这些患者仍可继续长期使用β受体阻断药；②乏力：大多无须治疗，必要时可采取减少β受体阻断药或伴随的利尿药剂量，但如伴有外周低灌注，则应当停药；③心动过缓和传导阻滞：低剂量时不易发生，但在增量过程中，危险性亦逐渐增加，如心率＜55次/分或出现二度及以上房室传导阻滞应减量或停用；④低血压：β受体阻断药，特别是同时阻滞α受体的药物，可引起低血压，通常无症状，有时出现眩晕、头晕目眩或视力模糊。如卡维地洛，其扩血管作用常常出现在首次使用或增加剂量的24～48小时，而重复使用该剂量时，该副作用逐渐减退。有容量不足的患者可以减少利尿药剂量而缓解低血压症状。

6. 醛固酮拮抗药　抑制RAS系统作用的另一项措施就是阻断醛固酮（ALD）的效应。已证实人体心肌有ALD受体。ALD除引起低镁、低钾外，可致自主神经功能失调：交感神经激活而副交感神经活性降低。更重要的是ALD有独立于ATⅡ和相加于ATⅡ的对心脏结构和功能的不良作用。心力衰竭时，心室醛固酮生成及活化增加，且与心力衰竭的严重程度成正比。因而，ALD促进心室重构，特别是心肌纤维化，从而促进心力衰竭的发展。

心力衰竭患者短期应用ACEI时，可降低血ALD水平，但长期应用，血ALD水平却不能保持稳定、持续的降低，即所谓“醛固酮逃逸现象”（ALD escape）。因此如能在ACEI基础上加用ALD受体拮抗药，能进一步抑制ALD的有害作用，可望有更大的益处。

近期或当前在休息状态下仍有心衰症状的患者（NYHA心功能Ⅲ～Ⅳ级），使用地高辛、利尿药、ACEI和β受体阻断药后不能缓解，可加用小剂量的螺内酯。治疗前，患者血钾应小于5.0mmol/L，血清肌酐小于2.5mg/dl，

并在治疗期间密切监测这两项指标。任何时候，高钾血症都可以使治疗复杂化并导致威胁生命的心动过缓。因此，开始使用螺内酯治疗后，最好减少或停止使用补钾药物。如血钾水平超过5.4mmol/L，应当降低螺内酯用量。如果出现严重高钾血症或疼痛性乳腺增生症，应停药。轻度至中度心力衰竭患者使用螺内酯的疗效不清，目前不建议使用。新型的醛固酮拮抗药依普利酮（eplerenone）可减少男性乳腺增生的副作用。EMPHASIS-HF试验显示，依普利酮显著减少收缩性心力衰竭患者和NYHAⅡ级患者的死亡风险和住院风险，治疗轻度心衰也获益。

7. 窦结If通道抑制剂　伊伐布雷定为选择性窦结If通道抑制剂，可以减慢心脏跳动的速率。2010年公布的SHIFT研究显示，在现有优化的标准内科治疗基础上，伊伐布雷定对于心率仍大于70次/分的收缩性心力衰竭患者有益，使心血管死亡或心力衰竭住院数量显著减少18%，提示降低心率可以改善心衰患者的预后。

总之，循证医学的证据奠定了ACEI（ARB）和β受体阻断药作为慢性心力衰竭治疗的一线用药。如患者能耐受该两类药物，应尽早联合应用。利尿药对体液潴留的患者是必需的。在标准治疗的基础上，若患者心率仍大于70次/分，可加用伊伐布雷定。地高辛可应用于已经开始使用ACEI和β受体阻断药治疗，但症状没有缓解的严重症状患者。醛固酮受体拮抗药主要用于严重心力衰竭患者和肾功能正常患者，醛固酮受体拮抗药用于治疗NYHA心功能Ⅱ级患者的证据水平（至多B级）还不够强，需要其他研究进一步证实。

（三）慢性收缩性心力衰竭合并室性心律失常的治疗

1. 药物治疗　心力衰竭患者可伴有频发、复杂性心律失常并可能与猝死危险有关，但几乎所有抗心律失常药物的临床试验都显示虽然药物可有效减少室性异位心律但并不降低猝死危险。相反，由于这类药物负性肌力及致心律失常作用可能使死亡率增高。除β受体阻断药迄今尚未证实抗心律失常药物治疗可显著降低病死率、改善心力衰竭预后。因此对无症状、非持续性室性心律失常不主张积极抗心律失常治疗。对有记录证实为持续性室性心动过速、心室颤动、曾经猝死复苏的患者，以及伴明显血流动力障碍的短阵室性心动过速患者，应积极治疗，Ⅲ类抗心律失常药物胺碘酮可抑制心律失常且不增加心力衰竭患者的死亡危险性，因而可用于治疗。胺碘酮通常剂量为0.2g每日3次，口服5～7天；然后0.2g每日2次，口服5～7天；随后用0.2g每日1次维持。如治疗有效可试用0.2g每日1次，每周5天，直至减量为0.2g隔日1次。但胺碘酮对预防心力衰竭猝死或延长生存方面尚无确切的证据，且有一定的毒副作用，因而不推荐预防性应用，尤其是已经使用ACEI和β受体阻断药的患者。任何心力衰竭合并室性心律失常患者，均应注意寻找和去除各种可能引起心律失常的原因，如心力衰竭未控制、心肌缺血、低钾、低镁血症；药物的致心律失常作用，特别是各种正性肌力药物和血管扩张剂。

2. 植入式心脏复律除颤器（implantable cardioverter-defibrillator，ICD）　参见本篇第五章“植入性心脏电子装置和体外电复律”。

（四）HFPEF的治疗　HFPEF治疗的目标是减轻充血、控制高血压、预防和治疗心肌缺血、预防心动过速、维持心房的收缩功能、阻止心肌纤维化、逆转心肌肥厚、改善左心室松弛功能。目前关于HFPEF的治疗包括以下几个方面：

1. 寻找和治疗基本病因　治疗冠心病、高血压和主动脉狭窄，如有效控制血压，减轻心肌肥厚、主动脉瓣换瓣术治疗、冠状动脉血管重建术、冠脉搭桥术改善心肌缺血等。

2. 降低肺静脉压　如限制钠摄入量、使用利尿药和硝酸盐以减少静脉回流，但需从小剂量开始避免左心室充盈量和心排血量的明显降低。

3. β受体阻断药　目前认为，它对舒张功能的作用主要来自它对心率的减慢使舒张期延长。它降低高血压、减轻心肌肥厚的作用也对舒张功能的改善有重要作用，可用于HFPEF的治疗，特别是在高血压、冠心病和房性或室性心律失常时。

4. 钙通道阻断药　可降低血压，改善左心室舒张早期充盈，减轻心肌肥厚，尽管有一定程度的负性肌力作用，维拉帕米和地尔硫䓬可通过减慢心率而改善心肌的舒张功能。

5. RAAS拮抗药　包括ACEI、ARB和醛固酮拮抗药。RAAS拮抗药不但可降低血压，且对心肌局部的RAAS也有直接作用。研究表明，在血压降低同等程度下，ACEI和ARB减轻心肌肥厚的程度优于其他抗高血压药物。醛固酮拮抗药治疗舒张性心衰的作用目前尚不明确。

6. 慎用洋地黄　洋地黄可增加细胞内钙负荷，对左心室舒张功能有弊无利，除心房颤动的患者外，一般不用于舒张性心衰的治疗。如患者并发心房颤动，应尽可能在短期内转复窦性节律，必要时可使用直流电复律。

7. 抗心律失常药物　心律失常，尤其是快速性心律失常对舒张性心衰患者的血流动力学常产生很大影响，故预防心律失常的发生对舒张性心衰的患者有重要意义。临床常用的药物以Ⅱ类、Ⅲ类和Ⅳ类最为常用，可根据不同患者特点选用。

目前研究显示，应用ACEI、ARB等对收缩性心衰有效的药物，并不能改善HFPEF患者的预后，对于HFPEF重在预防和积极控制血压，对于已经出现左心室肥厚患者，控制血压时优先考虑使用RAAS阻断药，已经出现心衰症状者，需要在控制血压的同时，首先采用利尿药消除水钠潴留，适用药物还包括ACEI或ARB及β受体阻断药。

（五）难治性心力衰竭的治疗　症状持续且对各种治疗反应差的充血性心力衰竭称为难治性或顽固性心力衰竭。其治疗包括重新估价既往的诊断和治疗，静脉药物治疗及非药物治疗。

1. 既往诊断和治疗的重新估价　对心力衰竭的病因和诱因尤其是可治疗的病因和使心力衰竭持续的心外因素，如冠心病、心瓣膜病、感染性心内膜炎以及甲状腺功能亢进或减退、各类贫血等。

2. 静脉血管扩张剂和正性肌力药物　顽固性心力衰竭患者由于临床状况恶化、一般需静脉使用正性肌力药物（多巴胺、多巴酚丁胺或米力农）和血管扩张剂（硝酸甘油或硝普钠）以改善心脏功能、利尿并稳定临床状况。一旦病情稳定，应当采用口服药物改善症状。只有在多次治疗病情仍然不稳定的情况下才考虑连续静脉治疗，因为该方法最终增加死亡危险。需要强调的是，即使是严重心力衰竭的患者，也不主张长期给予静脉输液治疗。

3. 明显水钠潴留利尿药效果差者应及早血液净化治疗。

4. 心脏再同步化治疗（cardiac resynchronization therapy，CRT）　参见本篇第五章“植入性心脏电子装置和体外电复律”。

5. 心脏移植　是目前治疗顽固性心力衰竭唯一成熟的外科方法。心脏移植适应证主要是心脏功能严重受损的患者，最大运动氧耗量小于15ml/min（或小于预计正常值的50%）或长期依赖于静脉正性肌力药物的患者。目前存在的主要问题是移植心脏的来源，排异反应，需长期服用免疫抑制剂与巨大的经济负担。

6. 体外循环支持装置　可用于严重心脏事件后患者（例如心脏部分切除术后休克、心肌缺血）或准备进行心脏移植的患者。左心室辅助设备提供了血流动力学支持，可以植入体内使患者可以走动并出院。

7. 干细胞移植　目前为止已有数十项相关临床试验公布，包括TCT-STAMI研究。干细胞作为细胞治疗或组织器官替代治疗的种子细胞，显示出良好的发展前景，但真正用于临床，尚有许多科学问题亟待解决。

参考文献

1. 中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会. 慢性收缩性心力衰竭诊断治疗指南. 中华心血管病杂志，2007，35(12)：1076-1095.

2. 中华医学会心血管病学分会，中华心血管病杂志编辑委员会. 急性心力衰竭诊断和治疗指南. 中华心血管病杂志，2010，38(3)：195-208.

3. Swedberg K，Komajda M，Böhm M，et al. On behalf of the SHIFT Investigators. Ivabradine and outcomes in chronic heart failure (SHIFT)：a randomised placebo-controlled study. The Lancet，2010，376，Issue 9744，875-885.

4. Januzzi JL Jr，Chen-Tournoux AA，Moe G. Amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide testing for the diagnosis or exclusion of heart failure in patients with acute symptoms. Am J Cardiol，2008，101(3A)：29-38.

5. McMurray JJ，Adamopoulos S，Anker SD，et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012：The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. Eur Heart J，2012，33：1787-1847.

第三章　心律失常

第一节　概　　述

宿燕岗　李志善

心脏规律、协调地收缩和舒张活动均由心脏的电活动所激发。心脏的电活动起源于窦房结，其冲动先扩布到右、左心房，然后到达房室结，沿房室束及左右束支、普肯耶纤维网传导激动心室肌，使得心房和心室顺序收缩和舒张，此为窦性心律。凡由于心脏内冲动的发生与传播不正常而使整个心脏或其一部分的活动变为过快、过慢或不规则，或者各部分活动的顺序发生紊乱时，即形成心律失常（cardiac arrhythmia）。

【与心律失常有关的心脏解剖和生理】

（一）心脏的传导系统解剖　心肌按其组织结构和功能特点可分为两大类型：一类是普通的心肌细胞（又称为工

作细胞），占心肌组织的大部分，具有兴奋性和传导性。另一类是特殊分化的心肌细胞，组成心脏的特殊传导系统，它们除具有兴奋性和传导性之外，还具有自动产生节律性兴奋的能力，故又称为自律细胞。心脏特殊传导系统主要包括窦房结（sino-atrial node，SAN）、房室交界（又称房室结区，atrio-ventricular junction，AVJ）、房室束（又称希氏束，His bundle）、左右束支及其分支以及普肯耶纤维网（图 16-3-1）。窦房结是控制心脏正常活动的起搏点。

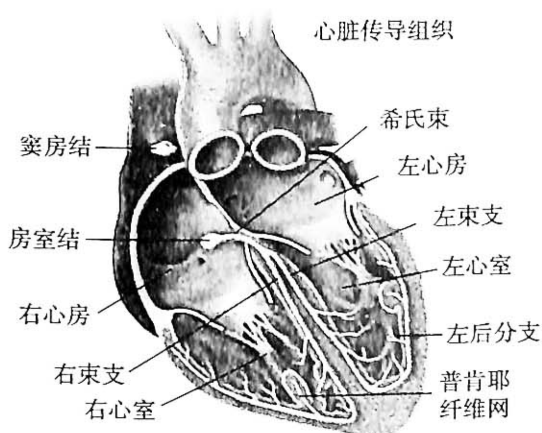


图 16-3-1　心脏传导系统解剖示意

窦房结主要含有 P 细胞和过渡细胞。P 细胞是自律细胞，位于窦房结中心部分；过渡细胞位于周边部分，不具有自律性。随着年龄增长，P 细胞的数量和功能均相应降低。房室结区是心房和心室之间的特殊传导组织，是心房兴奋传入心室的通道，它主要包括以下三个功能区域：房结区、结区和结希区。房结区是房室结双径路传导和形成房室结折返性心动过速的解剖基础；结区相当于光学显微镜所见的房室结，具有传导性，但无自律性，激动传导在结区延迟最明显。房结区和结希区都具有传导性和自律性。心房肌与心室肌之间有纤维环，而房室结和房室束为正常房室间传导的唯一通路。窦房结和房室结区之间存在三条传导途经，分别称为前、中、后结间传导途经。尽管上述结间传导途径的传导速度比心房肌的传导速度快，但这些传导途径并不符合传统概念的“传导束”，只是心房内优势传导途径（preferential conduction pathway）而已。

窦房结、房室结和房室束主干多由右冠状动脉供血。房室束分支部分、左束支前分支和右束支血供来自左冠状动脉前降支，而左束支后分支则由左冠状动脉回旋支和右冠状动脉供血。

（二）心肌细胞的电生理基础　心肌细胞电生理基础为经心肌细胞膜的跨膜离子流。

1. 心肌细胞膜　心肌细胞膜上有离子通道，每一种通道只允许一种或数种离子通过，即所谓选择通透性。如快钠通道只允许钠离子通过，慢内向离子流通道可允许钠和钙离子通过。心肌细胞膜的选择通透性能使细胞膜内外各种离子浓度存在差别，如心肌细胞膜内钠、钙离子浓度远低于膜外，而钾离子浓度则远较膜外高，形成膜内外不同离子的浓度差（化学梯度）。离子带正或负电荷，膜内外的离子浓度差因而也使膜内外保持一定的电位差（电化梯度）。离子的跨膜转运称为离子流（ion current）。离子流的方向是以正电荷的流动方向命名的，正离子外流或负离子内流称为外向电流，正离子内流或负离子外流称为内向电流。外向电流导致膜内电位向负电性转化，促使膜复极；内向电流导致膜内电位向正电性转化，促使膜除极。各种不同的离子流是形成心肌膜电位变化的基本原因，而离子是否能跨膜转运取决于相应的离子通道是否开放及其开放的程度。

2. 离子通道　心肌细胞膜上的离子通道有两大类：由跨膜电位决定的电压门控通道（voltage-gated channel）以及由各种化学物质（如各种受体的配体）决定的化学门控通道（chemically-gated channel），或称配体门控通道（ligand-gated channel）。在动作电位发生机制中，电压门控通道起主要作用，神经体液介质则可改变化学门控通道的通透性。

按照通道阀门的有无和多少，可将离子通道分为三类。第一类是没有阀门的背景离子流通道，包括钾、钠、钙、氯等背景离子流通道，无论在静息或兴奋状态均持续开放，允许有关离子通过。第二类是只有激活门的单门通道，包括某些钾离子通道和普肯耶细胞的起搏离子流通道。激活门开放时离子通道开放，门闭合时通道关闭。第三类是具有激活门和失活门的双门通道，如快钠通道和慢钙通道，依激活门户失活门的开启分别存在静息态、激活态和失活态三种状态。

3. 膜电位　心肌细胞膜的内外存在一定的电位差，称为跨膜电位（transmembrane potential）或膜电位，细胞膜内电位较膜外为负的现象，称为极化。静息状态下心肌细胞膜内外离子的电-化学梯度促使一定量的离子跨膜转运（背景电流）。非自律细胞处于静息状态时，外流和内流的离子所携带的总的电荷量是相等的，因此膜电位是稳定的；而自律细胞到达最大复极电位后，膜电位并不稳定于这一水平，随着自动除极的进行，膜电位逐渐衰减。

4. 动作电位　心肌细胞兴奋过程中产生除极和复极的一系列电位变化称为动作电位。不同部位心肌细胞的电生理特征不同，其动作电位的形态、波幅、时限各异。按照动作电位特征，尤其是除极速率，可将心肌细胞分为快反应细胞和慢反应细胞。前者包括心房、心室肌（非自律细胞）和普肯耶细胞（自律细胞），后者包括窦房结和房室结的结区细胞。快反应细胞的动作电位振幅大、时限长，除极迅速，复极缓慢，传导兴奋的速度快；慢反应细胞动作电位振幅小，除极缓慢，传导兴奋的速度慢。

根据心肌细胞动作电位特征将其分为 5 期（图 16-3-2）：0 期（除极）、1、2、3 期（复极）和 4 期（静息或电舒张期）。

（1）0 期：又称除极相，心肌细胞受阈值刺激（阈电位，threshold potential，TP）兴奋时发生除极，膜内电位由静息

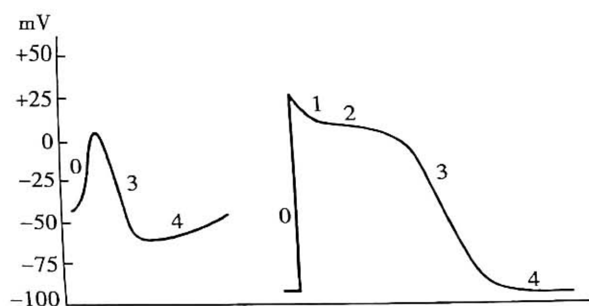


图 16-3-2 心肌细胞的动作电位、不应期(左)和膜反应曲线(右)

电位迅速上升，构成动作电位升支。其幅值约 60～120mV，其中超过零电位的部分称为超射，约 6～30mV。对于心室肌等快反应细胞而言，0 期去极化是由于细胞膜上的快钠通道开放、Na^+ 快速内流引起的，持续时间仅 1～2ms；而窦房结 P 细胞在 4 期膜电位由最大复极化电位(约 －70mV)自动去极化至－40mV 时，膜上的钙通道开始开放，Ca^{2+} 的内流使膜的去极化速度加快，形成动作电位的 0 期去极化，钙通道的开放和关闭都比较缓慢，恢复应激状态所需时间亦长，故 P 细胞属于慢反应细胞。两者相应的离子流又分别称为快钠通道和慢钙通道。

(2) 1 期：又称快速复极初期，0 期后由于钠通道失活、短暂钾离子外流和氯离子内流，膜电位由＋30mV 迅速下降至 0mV 左右，占时约 10ms，1 期在快反应细胞较明显。

(3) 2 期：又称平台期(plateau)，此期导致复极的外向离子流主要为外向背景钾流与时间依赖钾流和 Na^+-K^+ ATP 泵产生的外向离子流。由于内向整流特性(内向离子流较外向离子流容易通过处于除极状态的细胞膜)，钾离子外流受限；平台期的内向离子流为慢钙内流，与外向离子流保持平衡，维持膜电位接近 0mV。此期持续约 100～150ms，是心肌动作电位持续时间长的主要原因。窦房结 P 细胞在复极过程中没有明显的 1 期和 2 期。

(4) 3 期：又称快速复极末期，随着复极化过程的进行，外向背景钾流从内向整流现象中恢复，再生性外向钾流随时间递增，此时慢钙通道失活，内向离子流减弱至终止，膜内电位由 0mV 左右较快地下降至静息电位水平，完成复极化过程，占时约 100～150ms。P 细胞没有明显的 1 期和 2 期，到 0 期末外向离子流和内向离子流达到平衡，以后 Ca^{2+} 通道逐渐关闭，外向的 K^+ 电流则增强，进入 3 期复极化。

自 0 期起始至 3 期结束所需时限称为动作电位时限(action potential duration，APD)。在复极化过程的大部分时间中，心肌细胞不能被新的刺激激活，因而不能发生动作电位，这也是产生不应期(refractory period)的原因。

(5) 4 期：在心室肌细胞或其他非自律细胞，4 期膜电位稳定在－90mV 左右的静息电位水平，由外向背景钾流维持。此外，由于在动作电位期间 Na^+、Ca^{2+} 内流和 K^+ 外流造成细胞膜内外离子分布的改变，4 期中 Na^+-K^+ ATP 泵和 Na^+-Ca^{2+} 交换体排出内流的 Na^+ 和 Ca^{2+}，摄回外流的 K^+，使细胞内外离子浓度梯度得以恢复。自律细胞 3 期复极化到最大复极化电位后即进入 4 期，并立刻开始缓慢自动除极(舒张期除极)，达到阈电位水平时则诱发产生一个动作电位。钾外流随时间的进行性衰减是窦房结 P 细胞 4 期除极的最重要的离子基础；而内向起搏电流是普肯耶细胞 4 期自动去极化的一个重要离子流。

窦房结和房室结区的动作电位曲线与其他部位不同，具有以下特点：0 期除极缓慢、振幅低，1、2 期不明显，4 期除极坡度陡，静息膜电位和阈电位均低(静息膜电位－70～－50mV，阈电位－40～－30mV，而心室肌等快反应细胞的静息膜电位和阈电位则分别为－90mV 和－60mV)，动作电位时限短(因无明显平台期)(图 16-3-3)。已证实此两处 0 期除极是钙离子和钠离子缓慢内流、钾离子缓慢外流所形成，因而被称为慢反应细胞。其他部位心肌细胞除极由钠离子快速内流形成，因而又称为快反应细胞。慢反应细胞自律性较高，传导性能差，易发生传导障碍；快反应细胞则传导性能可靠。

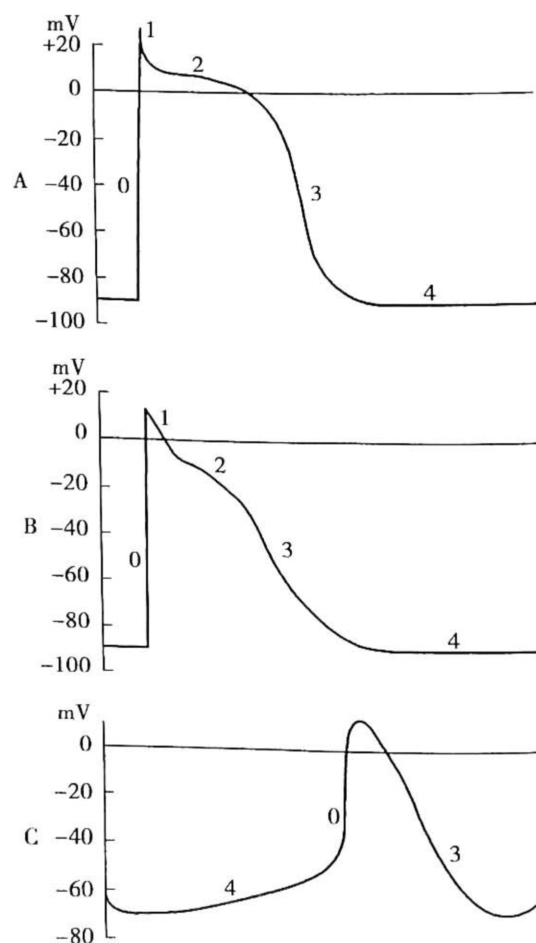


图 16-3-3 不同心肌细胞动作电位曲线

A. 心室肌细胞(快反应细胞)的动作电位曲线 B. 心房肌细胞(快反应细胞)的动作电位曲线 C. 窦房结细胞(慢反应细胞)的动作电位曲线

随着心肌细胞电生理研究的深入，对心肌细胞膜的离子通道及其离子流的作用又提出一些新概念，分子生物学和遗传性疾病研究了解到与离子通道相关的一些基因，如*SCN5A*（*hH1*）为编码I_{Na}的基因等。

（三）心肌细胞的电生理特性 心肌细胞有自律性、兴奋性、传导性和收缩性，前三者与心律失常关系密切。

1. 自律性（automaticity） 具有自律性的心肌细胞包括窦房结、房室交界、希氏束和普肯耶系统的细胞。自律性的高低用自动节律的周长或频率衡量。自动节律的频率（起搏频率）取决于最大舒张期膜电位水平、阈电位水平和4期自动除极速率三个因素。最大舒张期膜电位水平上移（负值变小）、阈电位下移（负值变大）、4期自动除极速率变大，都可使起搏频率加快，自律性增高；反之，自律性低下。其中4期自动除极速率对其影响最大（图16-3-4）。窦房结细胞的起搏频率最高，约100次/分，房室交界细胞的起搏频率为40～50次/分，普肯耶细胞为30次/分。因此，窦房结是控制正常心脏活动的起搏点（最高起搏点），它所引起的心脏冲动节律称为窦性节律（sinus rhythm）。其他部位的自律细胞其舒张期自动除极未达到阈电位前，已被窦房结下传的冲动所激动，故称为潜在起搏点（latent pacemaker）。

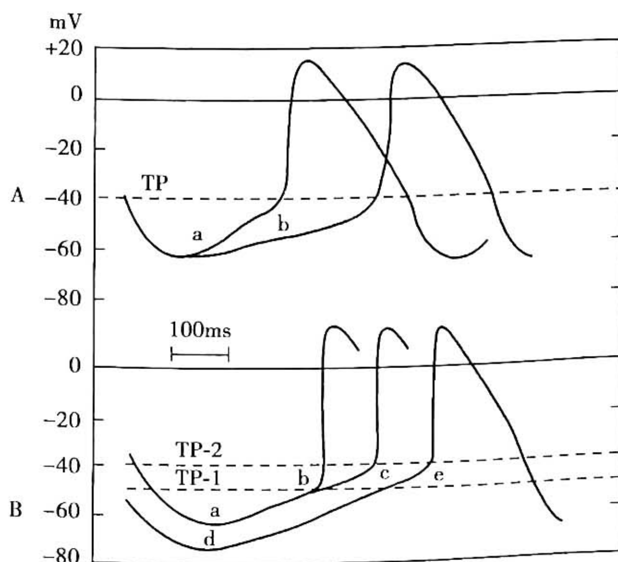


图16-3-4 影响自律性的因素

A. 4期自动除极速率由a→b，自律性降低，起搏频率减慢 B. 阈电位负值减小（由TP-1→TP-2）和（或）舒张期最大复极电位负值增大（由a→d），自律性降低，起搏频率减慢；TP：阈电位水平

2. 兴奋性（excitability） 心肌的兴奋性是指心肌具有对刺激产生反应的能力，又称为应激性，其具体表现就是心肌在刺激的作用下能产生动作电位。不足以引起动作电位的刺激称为阈值下刺激，能引起动作电位的最低强度的刺激称为阈值刺激。心肌细胞的兴奋性受下列因素影响：

（1）膜电位：在一个心电周期中，膜电位和有关的时间进程决定了快反应细胞Na^+通道的激活、失活和备用三种状态，Na^+通道是否处于备用状态是该心肌细胞当时是否具有兴奋性的前提。心肌在发生一次兴奋后，其兴奋性会发生一个周期性变化。对快反应细胞而言，从0期除极到3期复极化至－55mV前，无论多强的刺激也不能产生新的动作电位，这段时间称为绝对不应期。在绝对不应期以后的一段时间内，阈上刺激可引起心肌的局部兴奋，但仍不能产生可以扩布的动作电位，直至复极化至－60mV以后，刺激才可引起一个新的动作电位，故从动作电位0期至复极化到－60mV这段时间称为有效不应期（effective refractory period）。从有效不应期完毕（膜内电位约－60mV）至复极化基本完成（－80mV）这一时间内，高于正常阈值的强刺激可引起扩布性兴奋，但其0期除极慢，振幅低，动作电位时限短，称为相对不应期（relative refractory period）。当膜内电位由－80mV恢复至－90mV这一时段内，由于膜电位已基本恢复，但其绝对值尚低于静息电位，与阈电位水平差距较小，此时低于阈值的刺激亦可引起细胞兴奋，即兴奋性高于正常的超常期，然后兴奋性恢复正常。此外，在相对不应期开始初有一个短暂的时间，在此期间应用较强的刺激容易诱发出心脏的纤维性颤动，称易损期（vulnerable period）。慢反应细胞的有效不应期几乎占动作电位的全部时程，相对不应期可持续到膜电位完全复极化之后，但没有超常期。动作电位时限延长时，不应期也相应延长。心率缓慢、低钾血症和Ⅲ类抗心律失常药物作用，都可使动作电位时限延长，不应期也相应延长。

（2）膜反应性：不同膜电位时心肌细胞的除极反应，称为膜反应性，可用膜反应曲线表示（见图16-3-2）。在同一膜电位，心肌细胞0期除极速度快且振幅高的，膜反应性强，兴奋性高，其膜反应曲线左移；反之，则膜反应性弱，兴奋性低，膜反应曲线右移。

（3）静息电位和阈电位间差距：静息电位和阈电位之间差距越小，心肌的兴奋性就越高，反之亦反。

3. 传导性（conductivity） 心肌细胞可将兴奋或动作电位沿细胞膜不断向远处扩布的特性称为传导性。衡量心肌细胞传导性的指标是动作电位沿细胞膜传播的速度。影响传导性能的主要因素有：①动作电位0期除极的速度和幅度：速度愈快或幅度愈大，传导速度就越快；②邻近未兴奋细胞膜的兴奋性：如邻近细胞静息膜电位与阈电位差距大，兴奋性降低，膜去极化达阈电位水平所需时间延长，传导速度就减慢；若兴奋落在邻近部位的有效不应期，则发生传导阻滞，落在相对不应期或超常期，传导减慢；③心肌纤维的物理性能：细胞直径与细胞内电阻呈反比关系，直径小的细胞内电阻大，传导速度慢，直径大的细胞内电阻小，传导速度快；心肌纤维走向和结构一致者，传导速度快；反之，传导缓慢。普肯耶纤维直径最大，传导速度最快（4000mm/s）；房室结区细胞0期除极慢、振幅低、直径小、心肌纤维走向

与结构不一致，因而传导速度最慢(20～200mm/s)，容易发生传导阻滞。然而冲动在房室交界延搁一段时间(房室延搁)具有重要生理意义，即允许血液从心房进入心室，使心室有足够的时间充分接纳血液，然后进行射血。沿心肌细胞长轴传导的冲动速度快，但容易发生传导障碍；垂直与心肌细胞长轴的冲动传导慢，但传导性能可靠，不易发生传导障碍，这种现象称为各向异性传导。

支配心脏的神经是交感神经和副交感神经。心交感神经节后纤维组成心脏神经丛，支配心脏各个部分，包括窦房结、房室交界、房室束、心房肌和心室肌，其节后纤维末梢释放去甲肾上腺素，可导致窦房结和异位起搏点自律性增高，冲动传导加快，心肌收缩力加强。支配心脏的副交感神经是迷走神经，节后神经纤维支配窦房结、心房肌、房室交界、房室束及其分支。迷走神经末梢释放乙酰胆碱，可减慢4期自动除极速度，降低窦房结自律性；还能延长房室交界不应期，使房室传导速度减慢，心房不应期缩短，心房肌收缩能力减弱等。自主神经在多种心律失常的发生中起着重要作用。

【心律失常的分类】

心律失常按其发生原理可分为冲动起源异常和冲动传导异常两大类：

(一) 冲动起源异常

1. 冲动自窦房结发出 ①窦性心动过速；②窦性心动过缓；③窦性心律不齐；④窦性停搏。

2. 冲动自异位节律点发出

(1) 被动性异位心律：①房性逸搏及心房自搏心律；②房室交界性逸搏及房室交界性自搏心律；③室性逸搏及心室自搏心律。

(2) 主动性异位心律：①期前收缩(分为窦房结性、房性、房室交界性、室性)；②阵发性心动过速(分为室上性和室性)；③非阵发性心动过速(分为房性、房室交界性和室性)；④扑动(分为心房扑动和心室扑动)；⑤颤动(分为心房颤动和心室颤动)。

(二) 冲动传导异常

1. 干扰及干扰性房室分离

2. 心脏传导阻滞

(1) 窦房传导阻滞。

(2) 房内及房间传导阻滞。

(3) 房室传导阻滞：①一度房室传导阻滞(P-R间期延长)；②二度房室传导阻滞(不完全性房室传导阻滞)；③三度房室传导阻滞(完全性房室传导阻滞)。

(4) 室内传导阻滞：①左束支阻滞(不完全性、完全性)；②右束支阻滞(不完全性、完全性)；③分支阻滞(左前分支阻滞、左后分支阻滞)。

3. 各种异常旁路参与传导 如预激综合征。

(三) 冲动起源异常与冲动传导异常并存 反复心律和并行心律等。

(四) 人工心脏起搏参与的心律 包括DDD(R)和VVI(R)起搏器所具有的时间周期、起搏、感知与自身心律的相互影响等。

【心律失常的发生机制】

心律失常的发生机制可分为冲动起源异常和冲动传导异常。实际上，目前临床上尚不能判断大多数心律失常的确切电生理机制，但随着细胞电生理学和分子生物学的技术进展，愈来愈多的心律失常机制被阐明，甚至确定了其异常的基因、离子通道改变和离子流机制。

(一) 冲动起源异常

1. 自律性异常 如上所述，窦房结的冲动频率最高。在较快的窦性心律下，异位的自律细胞无法释放冲动，只有当窦房结频率减慢或冲动被阻滞时，异位的冲动才有可能夺获心脏，成为异位搏动或异位心律，例如当窦率极缓、窦性停搏、窦房阻滞时可出现房性、房室交界性、室性逸搏，或房性、房室交界性、室性逸搏心律，这种情况属于被动性异位搏动及心律。当异位自律细胞的频率超过窦房结频率时，异位自律点发出的冲动可成为心脏的主导节律，例如由于自律性增强而致的房性、房室交界性、室性期前收缩，加速性房室交界或心室自主节律、房性或室性快速型心律失常等，这些都属于主动性异位搏动及心律。

异位自律点细胞的自律性增高，主要由于其4期自动除极速率加快。此外原为快反应细胞，在一定病理情况下，由于其细胞膜的极化性能受损，舒张期电位负值降低，快钠通道失活，快反应细胞转变为慢反应细胞，原来不具有舒张期自动除极性能的，此时具有舒张期自动除极性能，由无自律性转为具有自律性，可发放异位搏动，甚至形成异位的自律性心动过速(图16-3-5)。

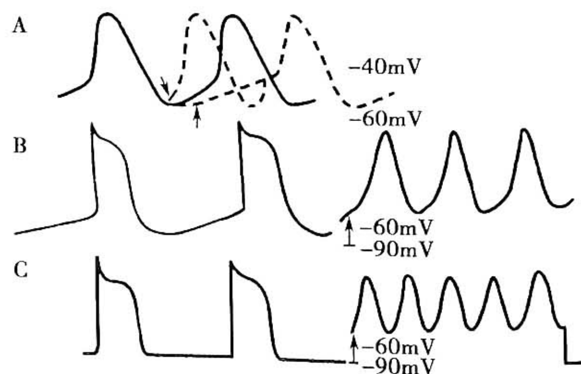


图16-3-5 心律失常发生原理——冲动起源异常

A. 正常自律性；窦房结4相除极加速或减慢 B. 左：普肯耶纤维4相除极；右：普肯耶纤维膜电位变为-60mV，自律性增强 C. 左：正常心房或心室肌无自律性；右：当膜电位变为-60mV，出现异常自律性

2. 触发活动(triggered activity) 触发活动是一种异常的细胞电活动，其是在动作电位的复极过程中或复极刚

完毕后出现的膜电位振荡（膜电位负值减小），称为振荡性后电位（oscillatory afterpotential）或称后除极（afterdepolarization），后者达到阈电位时则可发生一次新的除极和兴奋反应，从而形成触发活动。如果该异常自律活动后的后除极又引起另一次异常活动，反复循环，自律活动便不要外界的触发就能持续重复发生。触发的电活动可以是正常窦性或其他异常搏动，包括外加的电刺激。触发性心律失常可被电刺激诱发和终止，心动过速的间期与诱发的期前刺激联律间期成正比，对钙通道阻断药敏感，并有逐渐减速自行终止的倾向。

根据后除极在动作电位中出现的时相，可分为早期后除极（early afterdepolarization，EAD）和延迟后除极（delayed afterdepolarization，DAD）。EAD 发生在动作电位曲线的 2 期或 3 期，多发生于心室肥厚、心力衰竭、血浆儿茶酚胺水平增高、细胞外钾离子浓度降低、心肌细胞受牵张等病理状态。EAD 容易发生于动作电位时间及复极时间延长的情况下，而且有长周期依赖性，如心率减慢、期前收缩后代偿间歇等形成的较长心动周期之后容易发生，且振荡幅度更高，容易引起一连串触发活动。DAD 发生在动作电位曲线的 4 期，即于膜电位刚复极完毕之后发生电位振荡，多与洋地黄中毒、细胞外钾离子浓度增高或细胞内钙离子增多有关。DAD 有短周期依赖性，即心动周期越短，后除极振荡电位振幅越高，越容易达到阈电位而产生兴奋，并有利于下一个 DAD 振荡达到阈电位，循环往复，形成快速型心律失常。这种快速型心律失常，易被快速刺激诱发，不易被快速刺激抑制（图 16-3-6）。

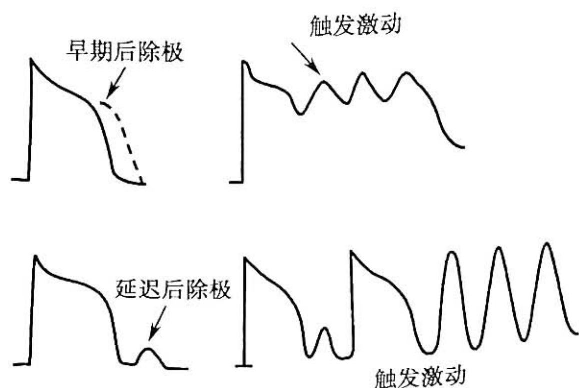


图 16-3-6　早期后除极与延迟后除极触发导致冲动发生异常（触发激动）

（二）冲动传导异常

1. 冲动传导障碍　传导障碍主要表现为传导速度减慢和传导阻滞。发生传导障碍的主要机制有：

（1）心肌组织处于不应期：如前所述，不应期是心肌电生理特性中十分重要的概念。冲动在心肌细胞中连续性传导的前提条件是各部位组织在冲动抵达之前已脱离不应期而恢复到应激状态，否则冲动的传导将发生延迟（适逢组织处于相对不应期）或阻滞（适逢组织处于有效不应期）。

（2）递减性传导：冲动在传导过程中遇到的心肌细胞舒张期膜电位尚未充分复极，其反应将异于正常，0 期除极速度及振幅都减小，引起的激动也较弱，在冲动传导过程中，所引起的组织反应性将依次减弱，传导性能递减。但冲动如能传播到膜电位正常的区域时，递减性传导现象便可消失而恢复正常传导。

（3）不均匀传导：冲动在心脏传导时因组织的解剖生理特征致局部传导性能不匀齐而失去同步性，波峰前进速度参差不齐，冲动传导效力减低。

2. 传导途径异常　正常情况下心房和心室之间仅能通过房室结区-希氏束-普肯耶纤维进行房室传导。然而各种类型的旁路参与的房室传导可引起组织激动时间和顺序发生异常，形成不同类型心室预激的异常心律。

3. 折返激动和环形运动　冲动在传导过程中，途经解剖性或功能性分离的两条或两条以上径路时，在一定条件下冲动可循环往复，即形成折返激动。折返激动是心律失常的重要发生机制，临床常见的各种阵发性心动过速、心房扑动或颤动、心室扑动或颤动均与折返激动相关。折返环路、单向阻滞和缓慢传导是折返发生的基本条件。

（1）折返环路：存在解剖上或功能上相互分离的径路（折返环）是折返激动形成的必要条件。冲动从一条途经传出，又从另一条途经返回，这两条途经形成折返的环形径路。这一传导途经可以是成型的解剖结构，如房室结区或其周围的组织内等；但也可以是功能性的传导途经，例如普通心肌，只是在电生理功能条件适合时成为折返的径路。功能性折返是由心肌细胞电生理特点的差异所决定，因此环路的长度是随环路及周围组织的电生理特征改变而变化，一般这种类型环路的折返环细小。

心肌并非是一个均质的合胞体，心肌由许多肌束旋转重叠构成，心外膜面的肌纤维排列与心脏长轴垂直，心内膜面的肌纤维趋向于四周扩散，心肌的这种非均质性排列即为各向异性结构。结构上的各向异性必然产生功能上的各向异性。心脏各向异性结构及电活动的各向异性引起的折返称为各向异性折返。在疾病状态下，如心肌梗死后心肌纤维化会导致各向异性程度增加，使折返性心律失常更易发生。

（2）单向阻滞：若两条径路传导能力相同，则冲动从它们的共同入口进入后，分别从两径路下传，两股波峰或汇合从共同出口传出，或在径路中碰撞而抵消，一条径路中的波峰不能从另一条径路中返回原处，不能形成折返活动。当折返环的两条径路中有一条发生单向阻滞，冲动进入折返环后，只能循一个径路前传，而不能从另一径路传播。前传的波峰除了可从共同出口传出外，还可以从另一径路返回，而发生单向阻滞的径路如能容许激动逆传，则会完成一次折返活动。这一局部传导异常不一定是单向阻滞，如前所述功能性折返径路，当邻近心肌细胞应激性恢复不均导致

不应期差别，冲动的波峰会从不应期较短处进行传播，又从不应期较长处绕回，形成折返，不应期长处表现犹如单向阻滞区。期前收缩容易引起不应期不均，而诱发折返激动。

（3）环形径路中有慢传导区，且不应期较短：传导速度缓慢则传导运行时间长，不应期短，则环形径路的应激性和传导性恢复得快，可再次应激传导。如前所述，冲动在前向传导径路中发生延缓（亦可称为慢径），延缓的时间足以使发生单向阻滞部位的组织恢复应激性，冲动得以逆传。因慢径不应期往往较短，故逆传的冲动又可沿慢径前传，从而形成环形运动（图 16-3-7）。由此可见，环形运动之所以能环行不歇，必须是环行冲动的波峰和波尾之间有可激动间歇，即波峰所到之处波峰面临的心肌是可激动的，因此延长有效不应期或减慢传导速度就可能终止折返。

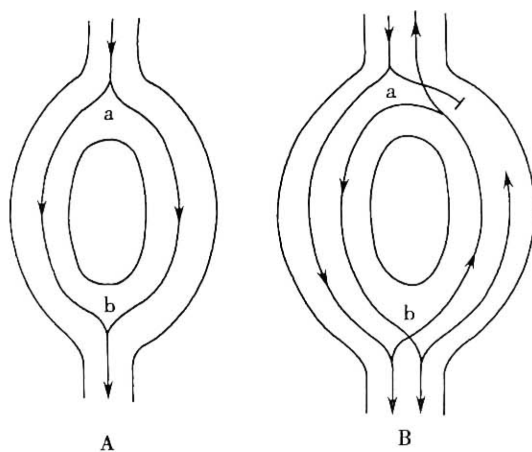


图 16-3-7　心律失常发生原理——单向阻滞与折返激动

左图为折返激动原理示意图：A. 解剖上或功能上的双重传导途经，因其传导能力相同，冲动同时由 a 传导至 b 处 B. 右侧单向阻滞，冲动经左侧径路由 a 传导至 b 处，若单向阻滞部位不应期缩短，恢复了应激性，则冲动可经右侧径路由 b 逆传至 a 处，这样就形成了一次折返激动。此时若左侧径路亦恢复应激性，折返激动周而复始，形成环形心动过速。右图为常见折返环路示意图

（三）冲动起源异常和冲动传导异常并存

当异位起搏点周围既有传入阻滞，又有传出阻滞，窦房结主导节律点的冲动不能传入异位节律点，异位节律点的冲动亦不能每个都传播出去激动心脏，故异位节律点保持自身独立激动，形成并行心律。异常冲动发生与冲动传导异常相互作用可改变异常冲动的传入或传出阻滞程度，使异常冲动发生加速、减速、拖带或完全抑制，临床上表现为快慢不等的各种心律失常。

【心律失常的病因】

心律失常的病因可分为遗传性和后天获得性。

遗传性心律失常多为基因突变导致的离子通道病，使得离子流发生异常。目前已经明确的遗传性心律失常有长 Q-T 综合征、短 Q-T 综合征、Brugada 综合征等，另有一部分心房颤动、预激综合征患者也发现了基因突变位点。此外，进行性心脏传导疾病、肥厚型心肌病、致心律失常性心肌病和左心室致密化不全等心肌病也认为与遗传有关。2011 年 HRS/EHRA 制定了离子通道病和心肌病基因检测的专家共识。

后天获得性心律失常中，病因又可分为心脏本身、全身性和其他器官障碍的因素。心脏本身的因素主要为各种器质性心脏病。全身性因素包括药物毒性作用、各种原因的酸碱失衡及电解质紊乱、神经与体液调节功能失调，交感与副交感系统平衡失调等。其他器官在发生功能性或结构性改变时亦可诱发心律失常，如内分泌疾病等。此外，胸部手术（尤其是心脏手术）、麻醉过程、心导管检查及各种心脏介入性治疗等均可诱发心律失常。在健康人群中的心律失常也不少见，部分心律失常病因不明。

【心律失常的诊断】

心律失常的诊断主要依靠心电图，其他诊断和评估方法还有心脏电生理检查、运动试验和直立倾斜试验等。对于特殊患者，基因检测也是重要的诊断方法。

体表心电图是诊断心律失常最简便、廉价、准确的方法。心律失常发作时的体表心电图记录是确诊心律失常最重要的依据。最好是记录 12 导联同步心电图，至少应包括较长的Ⅱ或 V_1 导联记录，这有助于疑难、复杂心律失常的准确诊断。用颈动脉窦按摩或其他迷走神经兴奋方法，在快速性心律失常发作过程中记录心电图有助于鉴别诊断。心电图鉴别诊断宽 QRS 心动过速的方案虽多，但确诊心动过速的性质有时仍有困难。

长时间的心电图记录方法包括动态心电图（Holter 监测）、有线/无线（包括手机）心电监测及可植入型心电事件记录器等用以捕捉发作不频繁的心律失常。起搏器和植入式心脏复律除颤器（implantable cardioverter defibrillator，ICD）亦有记录腔内心电图的功能，可通过程控调出这些信息。

仔细的病史询问与体格检查也能为心律失常的诊断提供线索。发作时有无心悸、脉搏整齐与否等有助于判断心律失常的存在。听诊心音了解心室搏动的快、慢和规则与否，结合颈静脉搏动所反映的心房活动情况能对心律失常作出初步诊断。当心律整齐且在正常范围时，绝大多数为窦性心律，亦可见于房性心动过速伴 2∶1 房室传导，或心房扑动伴 4∶1 房室传导。当心率快速而规则时常为窦性心动过速、室上性心动过速、心房扑动伴 2∶1 房室传导或室性心动过速。一般窦性心动过速心率多在 150 次/分以下，而心率在 150 次/分左右者需考虑心房扑动伴 2∶1 房室传导的可能。心率为 180 次/分左右者，多为阵发性心动过速，心率快速且非常匀齐者多为室上性心动过速；心率快

速而略有不齐者，可能为室性心动过速，结合基础心脏疾病及发作时的血流动力学表现有助于两者的鉴别。当心率缓慢且规则时多数为窦性心动过缓，也可能是完全性房室传导阻滞伴房室交界性或室性逸搏，以及室上性节律伴以固定比例（如2∶1、3∶1）的房室传导关系。不规则的心律中以期前收缩最为常见，亦可以是窦性心律不齐、不完全性房室传导阻滞、窦房阻滞等情况。快而不规则者最常见的是心房颤动、心房扑动，也可见于窦性心动过速伴期前收缩、房性心动过速伴不完全性房室传导阻滞；慢而不规则者以心房颤动伴缓慢心室率、窦性心动过缓伴窦性心律不齐、窦性心律合并不规则窦房或房室传导为多见。心律规整而第一心音强弱不等、大炮音，尤其是伴颈静脉间断不规则增强者，提示房室分离，多见于完全性房室传导阻滞或室性心动过速。当房颤患者心律突然变为匀齐者，除恢复窦律外，尚需警惕房颤伴三度房室传导阻滞、房扑规则传导和室性心动过速（包括加速性室性自主节律）可能。

心脏电生理检查是一种创伤性检查，能记录到心电图不能显示的希氏束电图，测试正常房室传导系统和心房、心室的电生理性能如传导性和不应期等，显示房室活动间关系，确定心律失常性质及起源部位，临床上用于诊断异常和复杂性心电现象，并根据检查的结果指导进一步的射频消融治疗。窄QRS心动过速大多能根据心电图进行鉴别诊断，而电生理检查可明确心动过速的机制。宽QRS心动过速，尤其是伴前向预激者，较难根据心电图与室性心动过速鉴别，电生理检查则能准确鉴别。此外，还能在心律失常发作间歇，应用程序电刺激方法诱发快速性心律失常，了解其发病机制。

心脏电生理检查由两大部分组成：一是在心内不同部位进行程序电刺激。程序刺激是为心电生理检查事先设定的刺激方式。应用不同方式、不同频率的心腔内刺激，体表心电图与心腔内电图对其进行同步记录，以观察心脏对这些刺激作出的反应。常用的刺激方式包括频率逐渐递增的连续刺激和联律间期逐渐缩短的期前刺激。心脏电生理检查另一重要部分是记录心腔内电活动。将电极导管安放在心脏内任何部位，调整滤波频率和适当的增益，便可以记录到该处局部电位波，其中以希氏束电图最具重要意义。为确定适合发放消融能量的准确位置，需行心内电标测，常用的标测方法包括激动顺序标测、起搏标测以及拖带标测。根据标测过程中采用电极的不同，又可以分为双极标测法和单极标测法。近年来推出的三维标测系统（CARTO、Ensite等）可记录立体的心脏电解剖图，尤其是与CT或MRI等心脏影像相结合，有助于准确判断心律失常的起源、传导途经和机制，从而指导有效的经导管消融治疗。有创性电生理检查已被公认为大多数快速性心律失常诊断的金标准。

心律失常发作间歇期的检查应着重于评价有无高血压、冠心病、瓣膜病、心肌病等器质性心脏病的依据。常规心电图、超声心动图、运动平板试验、心血管造影等检查有助于确诊或排除器质性心脏病。

【心律失常的预后】

心律失常的预后与心律失常本身及其有无器质性心脏病有关。发生于无器质性心脏病基础上的心律失常包括期前收缩、室上性心动过速和心房颤动，大多预后良好。但低血钾、长Q-T综合征患者发生室性期前收缩，易演变为多形性室性心动过速或心室颤动。预激综合征患者发生心房扑动或心房颤动时心室率往往很快，易引起严重血流动力学障碍甚或心室颤动，但大多可经直流电复律和药物治疗控制发作，并可应用导管消融技术根治。室性快速性心律失常和心率极度缓慢的完全性房室传导阻滞、心室自主节律、严重的病态窦房结综合征等，可迅速导致循环功能障碍而立即威胁患者的生命。房室结内阻滞与三分支阻滞所致的房室传导阻滞的预后有明显差别，前者预后较好而后者预后差，需植入心脏起搏器。发生在器质性心脏病基础上的心律失常，如本身不引起明显血流动力学障碍，预后一般良好；但如基础心脏病严重，尤其是伴心功能不全或急性心肌缺血者，预后较差。

20年来发展了许多有创和无创性检查方法，旨在预测心肌梗死后心律失常患者的预后、指导抗心律失常药物的应用以及作为心脏性猝死危险程度分层的依据。这些检查包括24小时动态心电图、心电图运动负荷试验、心率变异性、Q-T间期离散度、T波电交替、Tp-Te、平均信号心电图（心室晚电位）、心率震荡、压力发射敏感度以及程序电刺激诱发心律失常等。然而长期随访发现它们单独或联合应用，预测心脏性猝死的准确率低。心肌受损范围愈大和（或）心功能损害程度愈严重，抗心律失常药物成功预防心律失常复发的可能性愈小。

【心律失常的防治】

心律失常是否需要治疗取决于患者有无相关症状及基础心脏疾病。其治疗包括病因治疗、发作时心律失常的控制与预防复发、去除病灶和改良基质等。

一般而言，无器质性心脏病基础，又无明显相关症状的"良性"心律失常，诸如期前收缩等，无须特殊治疗。

病因治疗包括纠正心脏的病理改变，调整异常病理生理功能，包括心肌缺血、心功能不全、心脏瓣膜病变、自主神经张力失衡等，同时需去除导致心律失常发作的其他诱因，如电解质失衡、药物副作用等。

从治疗方式上，心律失常的治疗可分为药物和非药物治疗方法。传统上，心律失常采用药物治疗。药物治疗缓慢性心律失常一般选用增强心肌自律性和（或）加速传导的药物，如拟交感神经药（异丙肾上腺素等）和迷走神经抑制药（阿托品等），但存在副作用及疗效不肯定等弊端。终止和预防快速性心律失常发作可选用各种抗心律失常药物

(见下文),其基本电生理作用是影响心肌细胞膜的离子通道,通过改变离子流而改变细胞的电生理特性。针对心律失常发生的机制,可将药物的基本电生理作用概括为:降低自律性、减少后除极与触发活动、改变膜反应性而改变传导性、改变动作电位时间及有效不应期而减少折返。

目前抗心律失常药物广泛使用的仍然是 Vaugham Williams 分类法,根据药物不同的电生理作用分为 4 类,见表 16-3-1。Ⅰ类为膜抑制剂,主要降低心肌细胞对 Na^{+} 的通透性,使 0 期除极上升程度及幅度减低,从而减慢传导,同时延长快反应纤维有效不应期,降低 4 期除极速率从而减低自律性,其中Ⅰa 类阻滞程度中等,Ⅰb 类阻滞程度较弱,Ⅰc 类阻滞程度强;Ⅱ类为 β 肾上腺素受体阻断药,主要通过减低或阻断交感神经对心脏的作用,抑制 4 期自动除极速率,延长房室结传导时间;Ⅲ类以阻滞 K^{+} 通道为主,主要电生理效应是通过延迟复极时间,延长动作电位间期和有效不应期;Ⅳ类为钙离子通道阻断药,主要通过阻断慢钙通道的开放,抑制慢反应纤维的 0 相后期除极及 2 期复极速率,从而减低传导速度及延长有效不应期。

表 16-3-2 列出了常用的抗心律失常药物及其用法。

表 16-3-1　抗心律失常药物的分类(Vaugham Williams 分类法)

类　别	亚类	电生理效应			药　物
		传导速度	不应期	动作电位时程	
Ⅰ(钠通道阻断药)	Ⅰa	↓	↑	大多↑	奎尼丁、普鲁卡因胺、丙吡胺
	Ⅰb	↑或↓	↓	↓	美西律、利多卡因、苯妥英钠
	Ⅰc	↓	↑	=	氟卡尼、恩卡尼、普罗帕酮、莫雷西嗪
(β受体阻断药)		↓	=	↑	普萘洛尔、阿替洛尔、美托洛尔、比索洛尔
Ⅲ(动作电位时限延长)		↓	=或↑	↑	溴苄胺、胺碘酮、索他洛尔、维那卡兰、决奈达隆、伊布利特、多非利特
Ⅳ(钙通道阻断药)		↓	↑	=	维拉帕米、地尔硫䓬

注:↓:传导速度减慢或不应期、动作电位时间缩短;↑:传导速度增快或不应期、动作电位时间延长;=:不变

表 16-3-2　常用的抗心律失常药用法

类别	药　名	适应证		剂量和用法		主要不良反应
		室上性	室性	治疗量	维持量	
Ⅰa	奎尼丁(quinidine)	++	++	口服 0.2～0.4g,每 2 小时 1 次,共 5 次,复律 口服 0.2g,3～4 次/日,治疗期前收缩	口服 0.2～0.3g,3～4 次/日,长效制剂 0.3g,每 8～12 小时 1 次	低血压,抑制心肌收缩,室内传导阻滞、严重室性心律失常,胃肠道反应
	普鲁卡因胺(procainamide)	++	++	静注 100mg/5 分钟,共 1.0～1.2g 静滴 5～10mg/min,共 1～2g 口服 0.5～1.0g,5 次/日	口服 0.25～0.5g,每 4～6 小时 1 次	低血压、心室内传导阻滞、室性心律失常、长期服用发生红斑狼疮样表现
	丙吡胺(disopyramide)	++	++	静滴开始 5～15 分钟内 100mg,随后静滴 20～30mg/h 口服 100～200mg,4 次/日	口服 100～200mg,每 6～8 小时 1 次	抑制心脏传导和心肌收缩、胃肠道反应、口干、尿潴留
	安他唑啉(antazoline)	++	++	静注 1 次 100～200mg 口服 0.1～0.2g,4 次/日	口服 0.1～0.2g,3～4 次/日	嗜睡、恶心、呕吐
	阿义马林(ajmaline)	++	++	静注 50mg(5～10 分钟注完) 口服 100mg,3 次/日	口服 50mg,3 次/日	嗜睡、呕吐、肝功能障碍、粒细胞减少、静脉给药可有灼热感

续表

类别	药 名	适应证		剂量和用法		主要不良反应
		室上性	室性	治疗量	维持量	
Ⅰb	利多卡因(lidocaine)	/	++	静注50～100mg,然后每5～10分钟50mg,共250～300mg	静滴1～3mg/min	窦性停搏、房室传导阻滞、抑制心肌收缩、嗜睡、言语吞咽障碍、四肢抽动
	苯妥英钠(phenytoin sodium)	+	++	静注100mg(5分钟注完),然后每5～10分钟100mg,共300～1000mg	口服或静注0.1g,3～4次/日	头晕、嗜睡、粒细胞减少、静脉给药有局部刺激、低血压、呼吸抑制、窦性停搏、室性心律失常等
	美西律(mexiletine)	/	++	静注100～200mg或静滴250～500mg 口服200～300mg,3～4次/日	静滴1～2mg/min 口服200～300mg,3～4次/日	心动过缓、低血压、头晕、恶心、呕吐
Ⅰc	恩卡尼(encainide)	++	++	静注1～2mg/kg,15分钟以上注完 口服25mg,3～4次/日,可逐渐增至50mg,3～4次/日	口服25mg,3～4次/日	头晕、胃肠道反应、皮疹等,严重心律失常
	氟卡尼(flecainide)	++	++	静注1～2mg/kg,10分钟以上注完 口服50～100mg,3～4次/日,可逐渐增至200mg,3～4次/日	口服50～100mg,2次/日	头晕、头痛、恶心、乏力、神经过敏、感觉异常、严重心律失常
	普罗帕酮(propafenone)	++	++	静注每次70mg,3～5分钟内注完 口服150mg,3～4次/日	口服100～200mg,3次/日	恶心、呕吐、头痛、眩晕、体位性低血压、房室与室内传导阻滞
	莫雷西嗪(moracizine)	+	+	静注1.8mg/kg,10分钟内注完 口服150～300mg,3次/日	口服200mg,3次/日	恶心、呕吐、头痛、眩晕、共济失调、低血压
Ⅱ	普萘洛尔(propranolol)	++	+	静注0.5～1mg(5～10分钟内注完) 口服10～20mg,3～4次/日	口服10～20mg,3～4次/日	心动过缓、低血压、心力衰竭、哮喘等
	阿替洛尔(atenolol)	++	+	口服25～50mg,1～2次/日	口服25～50mg,1次/日	同上类似
	美托洛尔(metoprolol)	++	+	口服25～50mg,2～3次/日	口服25mg,2次/日	同上类似
	比索洛尔(bisoprolol)	++	+	口服2.5～10mg,1次/日	口服2.5～10mg,1次/日	同上类似
	艾司洛尔(esmolol)	++	+	静滴每分钟25～300μg/kg		同上类似
Ⅲ	溴苄胺(bretylium)	/	+	静注250mg,每6～8小时1次 口服0.1～0.4g,3～4次/日	口服0.1g,3～4次/日	恶心、呕吐、体位性低血压
	胺碘酮(amiodarone)	++	++	静注150mg(10分钟以上注完) 静滴0.5～1mg/min 口服200mg,3～4次/日	口服200mg,1～2次/日	心动过缓、皮肤变色、角膜微沉淀、甲状腺功能失调、延长QT间期、严重心律失常、肺纤维化

续表

类别	药　名	适应证		剂量和用法		主要不良反应
		室上性	室性	治疗量	维持量	
	索他洛尔(sotalol)	++	++	静注每次20～60mg,10分钟以上注完 口服80～160mg,2次/日	口服80mg,2次/日	类似普萘洛尔的不良反应,偶有神经系统反应和严重心律失常
	维那卡兰(vernakalant)	++房颤转复		首剂为3mg/kg,10分钟静推,如15分钟后未转复,可再次给予2mg/kg		心功能不全、急性冠脉综合征和严重主动脉瓣狭窄患者禁用
	决奈达隆(Dronedarone)	++	++		口服,400mg,2次/日	胃肠道、房室传导阻滞、头痛
	伊布利特(ibutilide)	++	++	>60kg体重,1mg静注10分钟 <60kg体重,0.01mg/kg静注10分钟	0.5～1mg/min	延长QT间期、严重室性心律失常(尖端扭转型室速)
	多非利特(dofetilide)	++	++	口服200～500μg,2次/日,肌酐清除率降低者,250μg/d		延长QT间期、严重室性心律失常(尖端扭转型室速)
Ⅳ	维拉帕米(verapamil)	++	+	静注5～10mg(5～10分钟注完) 口服80mg,3～4次/日)	口服80mg,3～4次/日	房室传导阻滞、心动过缓、低血压、心力衰竭
	地尔硫䓬(diltiazem)	++	/	静注每次75～150μg/kg 口服60～90mg,3次/日	口服60mg,3次/日	类似维拉帕米的不良反应,可致皮疹

实际上,与其他心衰、高血压等药物治疗的迅速发展不同,抗心律失常药物的发展明显滞后。国内目前可应用的抗心律失常药物屈指可数,有些曾经广泛使用的"老药"如Ⅰa类药物已基本淘汰或无药,而有些新药仍在临床试验中或尚未在国内使用。因此,临床上对具体患者选择废弃一个抗心律失常药物时要慎重,因为可供医师选择的药物并不多。

值得警惕的是,严重心力衰竭、心源性休克,严重肝肾功能损害,严重窦房结功能障碍,二度或三度房室传导阻滞及双分支阻滞等均为上述抗心律失常药物的禁忌证。此外,某些药物尚有其特有的禁忌证,如β受体阻断药禁用于末梢循环灌注不良、严重的周围血管疾病、支气管哮喘及严重的慢性阻塞性肺疾病患者;胺碘酮则慎用于有甲状腺功能异常史或已有功能异常、碘过敏、Q-T间期延长者。另外,由于负性肌力等原因,心功能不全患者的抗心律失常药物通常只能选择Ⅱ类和胺碘酮,而急性心肌梗死患者禁用Ⅰc类药物(CAST试验)。循证医学证据表明,任何抗心律失常药物均可能存在致心律失常作用,对于多数快速性心律失常长期应用抗心律失常药物治疗虽然可改善患者的症状,但并未改善其预后。几乎所有的抗心律失常药物都不能增加患者生存率,有时还可增加患者的死亡率。因此,只有对于症状严重者方可考虑应用抗心律失常药物。对于抗心律失常药物治疗无效或可能危及患者生命的快速性室性心律失常应选择ICD。

非药物治疗包括反射性兴奋迷走神经(压迫眼球、按摩颈动脉窦、捏鼻用力呼气和屏气等)、电学治疗(电复律、心脏起搏器植入、ICD和消融术)以及外科手术等。

反射性兴奋迷走神经方法可用于终止多数阵发性室上性心动过速,可在药物治疗前或同时采用。

电复律及电除颤疗效迅速、安全可靠,对于血流动力学不稳定的各种快速室上性和室性心律失常,电复律应为首选治疗方式,但防止复发还需应用药物治疗。

心脏起搏器是治疗缓慢型心律失常的唯一可靠的方法,用于治疗症状性心动过缓。近年来随着起搏器技术的不断发展,其适应证亦在不断拓宽,包括双心室同步起搏(CRT)治疗心衰、应用特殊起搏模式治疗血管迷走性晕厥、心房不同部位起搏结合特殊起搏模式减少房颤的发生、双腔起搏纠正梗阻性肥厚型心肌病的血流动力学障碍等,尤其是CRT,它是近年来对宽QRS波心衰治疗的重要疗法,国内已逐渐广泛开展。

ICD是集抗心动过速起搏技术、电复律-除颤技术、抗心动过缓起搏技术、心律监测技术于一体的治疗器。具有对威胁生命的室性心动过速、心室扑动或颤动自动识别、自动施以阶梯式治疗措施的功能,可有效降低心脏性猝死的

死亡率。大量临床资料证明，对心脏性猝死和(或)持续发作性血流动力学不稳定的室性心动过速的二级预防，ICD的疗效显著优于抗心律失常药物，可改善患者的生存率，故被公认为不可逆病因所致心脏骤停患者的首选治疗。近来的研究显示，对于心脏性猝死高危患者作为一级预防植入ICD，亦可明显改善患者预后。

经导管消融术所采用的能量包括射频、冷冻、激光、化学、微波和超声等，其中应用最广泛的为经导管射频消融术(radio-freqency catheter ablation，RFCA)。RFCA应用心脏电生理检查技术，确定心律失常的类别，找到产生或维持该心律失常的关键部位(如折返环路中的关键部位、自律性或触发活动性心动过速的起源点等)，经过导管电极施以射频电流，使局部心肌变性，使该心律失常失去其发生和维持的解剖-生理基础，达到治愈的目的。对于预激综合征和(或)房室折返性心动过速、房室结折返性心动过速、心房扑动和房性心动过速等，治疗成功率高、并发症低，已成为反复发作患者的首选治疗。RFCA对特发性左心室或右心室室性心动过速、束支折返性心动过速等均有较好的治疗效果，但对伴有器质性心脏病的室性心动过速，则必须在抗心律失常药物和植入ICD后应用以减少发作。近10年来，随着对房颤发生机制认识的深入和导管消融技术的不断完善和改进，导管消融术治疗心房颤动取得了良好的疗效，已广泛用于药物治疗无效的阵发性心房颤动患者。

外科手术治疗心律失常包括切断异常房室旁路或房室交界区的折返环路来治疗阵发性室上速；迷宫手术治疗心房颤动；左侧心脏交感神经切除术治疗先天性长Q-T综合征；室壁瘤切除手术治疗相关的室性心动过速等。目前已有不少被介入治疗取代。

随着分子生物学的进展和基因工程技术的进步，基因治疗心律失常亦在探索之中，如通过基因工程的方法进行生物起搏，通过基因敲除技术去除致病基因，治疗遗传性心律失常如长Q-T综合征、短Q-T综合征、Brugada综合征等，值得研究和关注。

参考文献

Bonow RO，Mann DL，Zipes DP，et al. Braunwald's Heart Disease. 9th ed. Philadelphia，Elsevier Saunders，2012.

第二节 窦性心律失常

严 卫

窦性心律是指激动起源于窦房结，并控制整个心脏电活动的主导节律，可分为正常窦性心律和窦性心律失常两大类。正常窦性心律的频率在青少年和成年人为60～100次/分，婴幼儿和儿童的频率比成年人快。窦性心律受多种因素影响，如迷走与交感神经、体位、情绪、体力活动、体温、代谢与药物等，心外疾病以及心脏病变均可影响窦性心律的频率。由窦房结冲动形成过快、过慢或不规则，或窦房结冲动传导障碍所致心律失常称为窦性心律失常(sinus arrhythmia)。

【类型】

(一)窦性心动过速(sinus tachycardia) 窦性心动过速指窦性心律的频率在成人超过100次/分。包括不适宜性窦性心动过速和窦房结折返性心动过速。慢性不适宜的窦性心动过速或慢性非阵发窦性心动过速可见于极少数没有器质性心脏病者，可能由于窦房结自律性调节失控所致，也可能是由于窦房结邻近存在自律性的心房起搏点。不适宜的窦性心动过速亦可见于房室结心动过速和心房颤动射频消融术后，在该情况下多可逐渐恢复。

(二)窦性心动过缓(sinus bradycardia) 窦性心动过缓指窦性心律的频率低于60次/分。常见于年轻人、运动员和睡眠状态，由迷走神经张力增高引起，属生理情况。也可见于10%～15%的急性心肌梗死患者，主要为下壁心肌梗死的早期，常常是暂时的。

(三)窦性心律不齐(sinus arrhythmia) 窦性心律不齐指窦性心律快慢显著不等，相邻心动周期的差值≥120ms。可分以下三类：①呼吸性窦性心律不齐，心率吸气时快而呼气时慢，暂停呼吸时心律不齐消失，多见于儿童；②非呼吸性窦性心律不齐，心率快慢改变与呼吸无关，较常见于心脏病患者或与服用洋地黄类药物有关；③心室时相性窦性心律不齐，主要见于高度或完全性房室传导阻滞时，夹有心室搏动的PP间距均较无心室搏动的PP间距为短。

(四)窦性静止或窦性停搏(sinus arrest or sinus pause) 窦性静止是指窦房结不能产生冲动，为病态窦房结综合征的主要表现之一。窦性静止发作时心电图表现为较长时间内无P波发生，PP间期显著延长，长的PP间距与基本的窦性PP间距之间无倍数关系，长PP间距中可出现一个或多个房室交界处或室性逸搏心律控制心室。窦性静止可由迷走神经张力过高或洋地黄、胺碘酮和β受体阻断药等药物、高血钾、心肌炎、心肌病、冠心病等引起，也可见于30%的睡眠呼吸暂停综合征。

(五)窦房传导阻滞 参见本章第六节"心脏传导异常"部分。

(六)病态窦房结综合征(sick sinus syndrome，SSS) 简称病窦综合征，是指窦房结及其周围组织的病变所引起的起搏和(或)激动传出障碍，常累及心房、交界区和心室内传导系统。大多于40岁以上出现症状，60岁以上患者多见。

窦房结功能障碍与心房颤动两种疾病常常并存，两者间的关系还不是很清楚。最近的研究表明，这些患者的心房颤动也可由反复发作的局灶性异位激动所诱发，异位激动灶多数起源于肺静脉，导管消融肺静脉电隔离在这些患者可以有效预防心房颤动的发生。房性心动过速、心房扑动和心房颤

动等快速性心律失常可以影响窦房结的功能，频繁、长期的快速心房电活动对窦房结功能的抑制可能是导致这些患者窦房结功能障碍的主要原因，这种“病态窦房结综合征”可称之为继发性(secondary)或外源性(extrinsic)病态窦房结综合征，窦房结本身无病理性改变，在影响窦房结功能的快速性心律失常得到有效控制后，窦房结功能会逐渐恢复。

【病因】

多种病变过程可损害窦房结，如淀粉样变性、结缔组织病、甲状腺功能减退、纤维化与脂肪浸润、硬化与退行性变以及某些感染等，非特异性退行性变可能在病窦综合征的发生中起重要作用。各种病变均可损伤窦房结，使窦房结内纤维组织增多，P细胞数量减少，导致窦房结起搏和(或)窦房传导功能障碍。合并房室交界处起搏或传导功能不全的，又称双结病变；同时累及左、右束支的称为全传导系统病变。病窦综合征病程大多缓慢，少数急性起病，见于急性心肌梗死和急性心肌炎。

【临床表现】

(一) 窦性心动过速　临床上一般无症状，如果心率>120次/分，患者多感到心悸，有时可有胸闷等。按压颈动脉窦可以使患者心率逐渐变慢，停止按压后其心率又逐渐加快。

(二) 窦性心动过缓　轻度窦性心动过缓临床上一般无症状，但如果患者心率<50次/分或伴有严重的器质性心脏病时可以出现头晕、眼黑、乏力、胸闷、心悸，心率太慢影响到冠脉供血时可以导致心绞痛，严重者可以发生晕厥、低血压等血流动力学障碍的表现，但这种情况比较少见。

(三) 窦性心律不齐　常无临床症状，经常是在患者自己测脉搏时发现心律不齐，有时可有心悸的感觉。

(四) 窦性静止　心脏电活动依靠下级起搏点发出，过长时间的窦性静止如无房室交界处或心室逸搏发生则患者可出现头晕、黑朦或晕厥，严重者可发生阿-斯综合征。

(五) 病态窦房结综合征　表现为头晕、晕厥、胸痛、心力衰竭、阿-斯综合征，甚至发生猝死的一组综合征。部分患者心动过缓与房性快速性心律失常交替出现，后者包括心房扑动、心房颤动或房性心动过速，称为心动过缓-心动过速综合征(bradycardia-tachycardia syndrome)，简称缓速综合征。还有部分患者，以房性快速性心律失常为首发表现，于数年或更长时间后，才发生心动过缓或两者并存。

【诊断】

(一) 心电图

1. 窦性心动过速　心电图特征：①P波为窦性；②成人窦性P波的频率一般在100～150次/分，很少超过160次/分。

2. 窦性心动过缓　心电图特征：①P波为窦性；②成人窦性P波的频率一般<60次/分。

3. 窦性心律不齐　心电图特征：①P波为窦性；②在同一心电图导联上PP间期不等，相差>0.12s。

4. 窦房结内游走节律　心电图特征：①P波为窦性，但在同一导联上窦性P波可有轻度异常；②多有窦性心律不齐，PP间期相差>0.12s。

5. 窦性停搏　心电图特征：①长的PP间期内无P-QRS-T波；②长的PP间期与短PP间期不成整倍数关系。

6. 病态窦房结综合征　心电图特征：①自发的持续性窦性心动过缓，除外药物影响；②窦性停搏和窦房阻滞；③窦房阻滞合并房室阻滞；④规则或不规则的阵发性房性心动过速(心房扑动和心房颤动)与缓慢的心房和心室率相交替(缓-速综合征)。

(二) 电生理检查

1. 固有心律(intrinsic heart rate, IHR)　指在没有自主神经影响下窦房结的自身节律，静脉给于普萘洛尔0.2mg/kg，注射速度为1mg/min，10分钟后静注阿托品0.04mg/kg，2分钟内静注完，30分钟内的最高窦性心率为IHR。预期IHR的计算方法为118.1－(0.57×年龄)。对于小于45岁的患者，预期IHR95%的可信限为±14%，大于45岁的患者为±18%。病窦综合征患者的IHR低于预期值，该指标特异性好但敏感性差。

2. 窦房结恢复时间(sinus node recovery time, SNRT)　检查前停服一切抗心律失常药物5个半衰期以上，当日在空腹情况下进行检查。置入心内或食管电极导管，用快于自身心率10次/分的频率进行心房递增起搏，每次持续30～60秒，每次频率递增10～20次/分，每次起搏后休息60秒，直至起搏频率达170次/分。从最后一个心房刺激信号测量到第一个恢复窦性P波的起始点，为窦房结恢复时间，以测得的最长窦房结恢复时间为准，参考值：SNRT≤1400ms。从SNRT中减去起搏前窦性周期时限为校正窦房结恢复时间(corrected sinus recovery time, CSNRT)，参考值：CSNRT<550ms。

3. 窦房传导时间(sinoatrial conduction time, SACT)　窦房结的兴奋传导到心房的时间，可通过对心房程序期前刺激拟具有不完全代偿的期前收缩进行测定和计算，参考值：SACT<150ms。

对上述电生理指标评估窦房结功能的评价不一，一般认为测定结果在正常范围不能否定诊断，结果显著超过正常高限(如SNRT>2000ms)者有参考价值。

【治疗】

由生理或心外因素所致者，大多不需特殊治疗。无症状者可定期随访，暂时不需治疗。由心脏病或药物引起，主要治疗病因。

(一) 窦性心动过速　治疗时应以去除病因为主，如控制心力衰竭，补充血容量，控制甲亢，治疗发热性疾病等，必

要时可给以镇静剂或β受体阻断药。慢性不适宜的窦性心动过速可用β受体阻断药或钙通道阻断药(非二氢吡啶类),单用或联合应用,对于药物治疗无效且症状明显者或药物治疗有不能耐受的副作用时,可考虑应用导管消融技术行窦房结改良术。

(二)窦性心动过缓 对单纯窦性心动过缓患者无症状或症状较轻可以不用处理,有症状时可给予对症治疗,常用药物有阿托品 0.3～0.6mg,每日 3 次,或沙丁胺醇 2.4mg,每日 3 次口服。心率缓慢显著伴相关症状者,应接受起搏器治疗。应尽量选择生理性起搏器,如 AAI 或 DDD,并通过程控减少心室起搏的比例,从而减少发生心房颤动的血栓栓塞的危险性。

(三)病态窦房结综合征 病因治疗:针对不同的病因采取改善心肌供血、增加心肌营养、纠正电解质平衡及药物过量的治疗等。对症治疗:对缓慢心律失常造成的血流动力学障碍可以用山莨菪碱、阿托品、麻黄碱及异丙肾上腺素纠正,对快速心律失常一般不作处理,尽量避免使用有减慢心率及传导作用的药物。安装起搏器是解决该病的最佳方法。病窦综合征患者有心房颤动或心房扑动发作时,不宜进行电复律,除非植入起搏器。

对于伴有与心动过缓相关症状的缓速综合征患者,传统的治疗是植入起搏器后服用抗心律失常药物,但在大多数患者仍不能满意控制心房颤动等快速性心律失常的发作,对这些患者应选择个体化的治疗方案。即如果严重窦性心动过缓和窦性停搏只出现在心房颤动、心房扑动或房性心动过速终止后,可首先行导管消融治疗心房颤动及其他快速性心律失常,然后根据随访中心动过缓的情况评价心脏起搏治疗的必要性。绝大多数患者随着房性快速性心律失常的消失,窦性停搏和窦性心动过缓也好转,不再需要起搏治疗。已行起搏器治疗的患者,如果药物不能满意控制心房颤动的发作,也可考虑进行导管消融治疗。

第三节　逸搏和逸搏心律

唐斌　李志善

逸搏(escape beats)是基本心搏延迟或阻滞,下级潜在起搏点被动地发出冲动产生的心搏。最常见的是房室交接处逸搏,室性或房性逸搏较少见。连续发生 3 次或以上的逸搏称为逸搏心律(escape rhythm)。逸搏和逸搏心律是具有保护作用的生理现象。

(一)房室交接处、室性和房性逸搏 房室交接处逸搏的心电图表现为长间歇后出现 QRS 波群,形态与窦性 QRS 波相同或稍不同(图 16-3-8)。逸搏周期固定,多在 1.2～1.5s。QRS 波前或后可有倒置 P 波,亦可有窦性 P 波与逸搏呈干扰分离。室性逸搏的心电图表现为长间歇后出现宽大畸形的 QRS 波,QRS 时限一般＞0.12s,少数发生于束支近端的室性逸搏,其 QRS 波畸形可不明显。逸搏周期多在 1.5s 以上,很少有逆传 P′波。房性逸搏较少见,可发生于右心房、左心房或呈多源性,心电图表现为延迟出现的个别或多个、一种或多种畸形 P′波,PR 间期＞0.12s,逸搏周期固定于 1.2s 左右(多源性时周期不等),QRS 波与基本心律相同。

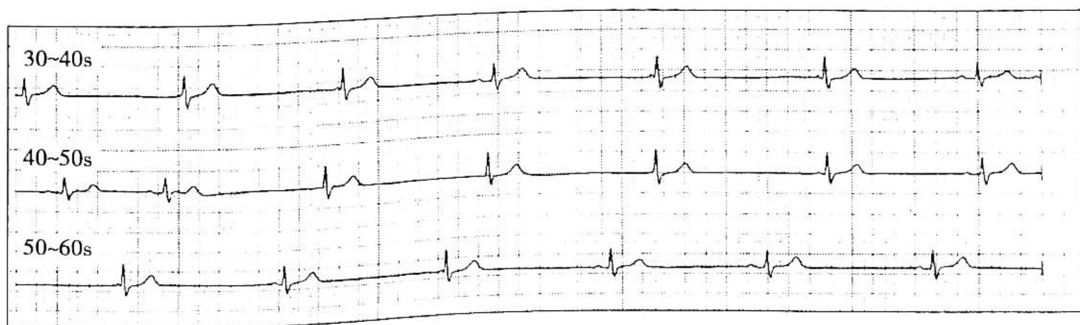


图 16-3-8　窦性心动过缓伴房室交接处逸搏,不完全性房室分离

(二)房室交接处逸搏心律 3 次或以上连续出现的房室交接处逸搏称为房室交接处逸搏心律。常见于窦房结自律性减低或二度以上窦房或房室传导阻滞时,亦见于迷走神经张力增高、病窦综合征、麻醉、洋地黄、奎尼丁等药物中毒,以及冠心病、心肌炎、心肌病等。

心电图示慢而规则的 QRS 波群,40～60 次/分,但亦可有逸搏节律渐加快所谓节律加热现象。房室交接处冲动控制心房和心室活动时,P 波不见或呈房室交接处型,即在Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联上倒置,aVR 上直立。QRS 波群形态与窦性时相同。P 波与 QRS 波群的关系主要取决于前向与逆向传导的相对时间关系,P 波可能在 QRS 波群之前、中或后。

房室交接处冲动控制心室活动,而窦房结或心房异位起搏点控制心房活动时,心室被房室交接冲动激动,处于不应期,对下传的窦房结冲动不能应激;同样,逆传的房室交接处冲动,也不能使处于不应期的心房应激,房室各自独立活动,相互干扰冲动的传导,形成了房室分离的现象,称为干扰性房室分离(图 16-3-9)。有时个别窦房结冲动可在心室脱离不应期时下传激动心室,形成心室夺获;同样,个别房室交接处冲动逆传使脱离不应期的心房激动时可形成心房

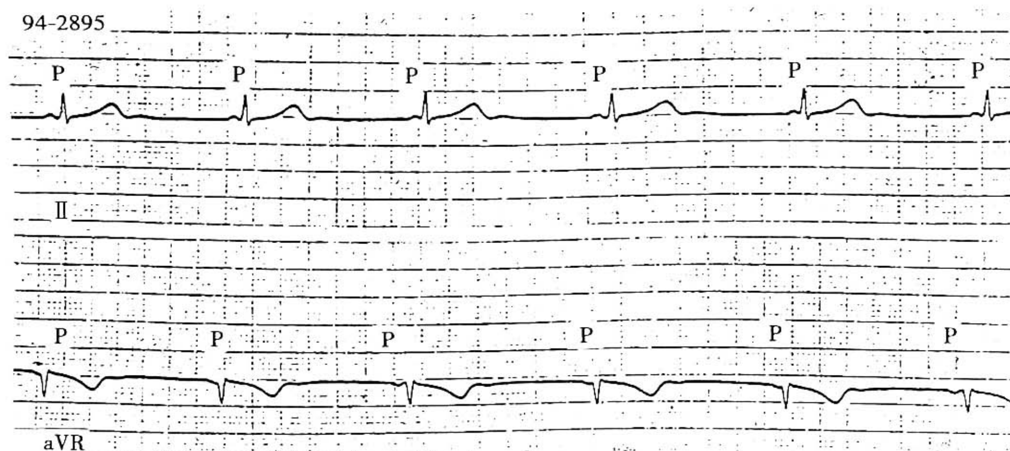


图 16-3-9　非阵发性房室交接处心律，完全性房室分离

夺获。当一次逸搏和一次夺获交替出现时，称为逸搏夺获二联律。干扰性房室分离大多短暂，本身无重要临床意义，但常使心电图复杂化。干扰性房室分离在一段较长时期内有或无夺获的分别称为不全性和完全性干扰性房室分离。

冠状窦心律和左心房心律曾被认为是分别起源于冠状窦和左心房的房室交接处逸搏心律的特殊类型。其共同心电图特征为P波呈逆传型（Ⅱ、Ⅲ、aVF的P倒置），PR间期>0.12s，心率40～50次/分。左心房心律时，P波在Ⅰ、V_6和（或）其他心前区导联也倒置，而在V_1则呈钝圆尖角型双峰。目前统称为房室交接处心律。临床意义同房室交接处心律。

逸搏和房室交接处心律的临床意义决定于其病因和基本心律。由迷走神经张力增高窦性心律过缓所致的短暂发作，大多无重要性；持久发作提示有器质性心脏病，药物引起窦房结功能低下或房室传导障碍，治疗针对病因，心率过缓或伴心室停搏等逸搏功能障碍者，应考虑安置人工心脏起搏器。

（三）游走心律　心脏的起搏点在窦房结、心房及房室交接处游走的心律，称为窦房结与房室交接处游走心律。基本心律大多为窦性心动过缓或不齐，多与迷走神经张力改变有关，亦见于SSS。心电图表现为P波形态变化于窦性与房室交接处之间，可直立、倒置或缺如，或呈心房融合波。PR间期亦多有相应变化。

（四）心室自主心律　逸搏心律起源于希氏束分支以下潜在起搏点者称为心室自主心律或心室逸搏心律。心室率30～40次/分，起搏点接近束支远端时，心率可在30次/分以下。见于上级起搏点如窦房结和房室交接处起搏功能障碍或上级起搏点冲动下传受阻时。亦见于高血钾、奎尼丁等药物中毒及临终前。心电图示QRS波群宽而畸形（起源于束支近端者畸形可不明显），心室率缓慢，心律规则或不规则。高血钾或临终前的心室自主心律，QRS可呈多种形态，其时限可达0.16s以上，心室率极慢而不规则，心排血量因而显著下降，可致低血压、休克或阿-斯综合征。发生在希氏束分支以下阻滞所致三度房室传导阻滞的心室逸搏心律，频率较慢，且不稳定，容易突然发生心室停搏。

第四节　期前收缩

唐斌　李志善

期前收缩（premature contractions）亦称过早搏动，简称早搏，是一种提早的异位心搏。按起源部位可分为房性、房室交接性和室性三种。期前收缩是最常见的异位心律，可发生在窦性或异位心律的基础上。可偶发或频发，可以不规则或规则地在每一个或每数个正常搏动后发生，形成二联律或联律性期前收缩。

【病因】

期前收缩可发生于正常人。但心脏神经症与器质性心脏病患者更易发生。情绪激动，精神紧张、疲劳、消化不良、过度吸烟、饮酒或喝浓茶等均可引起发作，亦可无明显诱因。洋地黄、锑剂、奎尼丁、拟交感神经类药物、氯仿、环丙烷麻醉药等毒性作用，缺钾以及心脏手术或心导管检查都可引起。冠心病、晚期二尖瓣病变、心肌病、心肌炎、甲状腺功能亢进性心脏病、二尖瓣脱垂、心衰等常易发生期前收缩。

【发病机制】

（一）异常自律性　①在某些条件下，如窦性冲动到达异位起搏点处时由于魏登斯基现象，使该处阈电位降低及舒张期除极坡度改变而引起期前收缩；②病变心房、心室或浦肯耶纤维细胞膜对不同离子通透性改变，使快反应纤维转变为慢反应纤维，舒张期自动除极加速，自律性增强，而产生期前收缩。

（二）折返现象　环形折返激动是心动过速最常见的发生机制，如果在一次折返激动后，折返环路各部分的电生理特性（如不应期和传导速度）不匹配，则环形折返激动不能持续，只引起一次期前收缩。如折返途径相同则期前收

缩形态一致，如折返激动的传导速度一致，则期前收缩与前一搏动的配对时间固定。

（三）平行收缩（参见下文）。

（四）触发激动（参见下文）。

（五）机械反馈学说 认为心肌细胞存在牵张激活通道，增加左心室容量可激活更多的牵张通道，因此心脏扩大者易发生室性心律失常。室性期前收缩后的代偿间歇使舒张期延长可导致成对室性期前收缩，心肌梗死后瘢痕组织在收缩期向外凸出所形成的牵张是引起室性心律失常的原因。

【临床表现】

期前收缩可无症状，亦可有心悸或心跳暂停感。频发的期前收缩可致乏力、头晕等症状（因心排血量减少引起），原有心脏病者可因此而诱发或加重心绞痛或心力衰竭。部分患者因频繁发作的期前收缩导致严重焦虑、失眠，从而形成恶性循环使室性期前收缩更为频繁，使患者的生活质量下降。

听诊可发现心律不规则，期前收缩后有较长的代偿间歇。期前收缩的第一心音多增强，第二心音多减弱或消失。期前收缩呈二联或三联律时，可听到每两或三次心搏后有长间歇。期前收缩插入两次正常心搏间，可表现为三次心搏连续。脉搏触诊可发现间歇脉搏缺如。

【心电图表现】

期前收缩的共同心电图特征为较基本心律提早的一次或多次 P-QRS 波群。

（一）房性期前收缩 P′波提早出现，形态与窦性 P 波不同，PR 间期＞0.12s。QRS 波大多与窦性心律的相同。有时稍增宽或畸形，伴 ST 及 T 波相应改变者称为心室内差异性传导（图 16-3-10），需与室性期前收缩鉴别，房性期前收缩伴心室内差异传导时畸形 QRS 波群前可见提早畸形的 P′波。提早畸形 P′波之后也可无相应的 QRS 波，称为阻滞性房性期前收缩，需与窦性心律不齐或窦性静止鉴别。房性期前收缩冲动常侵入窦房结，使后者提前除极，窦房结自发除极再按原周期重新开始，形成不完全性代偿间歇，偶见房性期前收缩后有完全性代偿间歇。

（二）房室交接处性期前收缩 除提早出现外，其心电图特征与房室交接处性逸搏相似，提早出现的异位 P′波在Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联倒置，提示其起源于房室交界区（图 16-3-11）。期前收缩冲动侵入窦房结的形成不完全性代偿间歇，不干扰窦房结自发除极的则形成完全性代偿间歇。

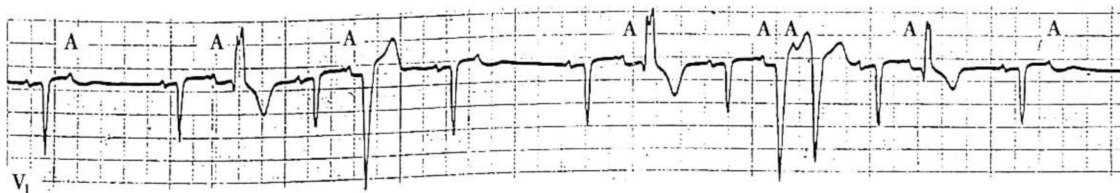


图 16-3-10 频发房性期前收缩伴室内差异性传导

频发房性期前收缩（标记 A）提前的畸形 P′在前一次心搏 T 波上，下传 QRS 波与窦性不同的为室内差异性传导，第 1 个和第 8 个标记 A 其后无 QRS 波为阻滞性房性期前收缩

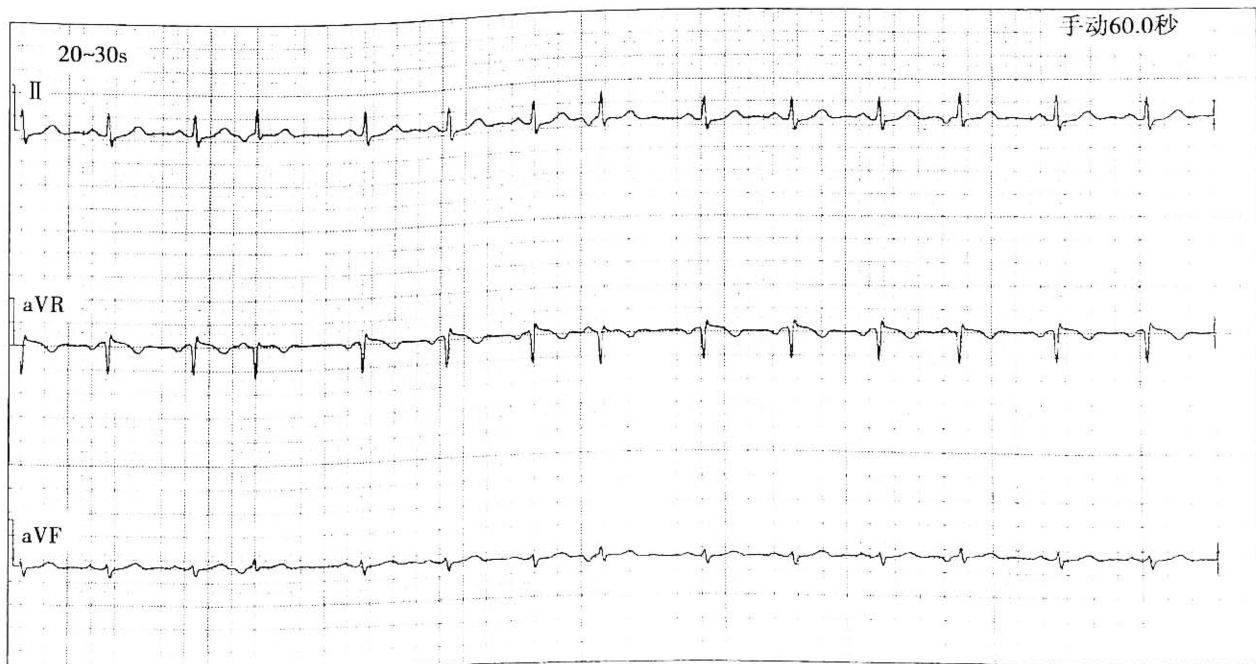


图 16-3-11 房室交接处性期前收缩

16

（三）室性期前收缩(PVC)　QRS 波群提早出现，其形态异常，时限大多＞0.12s，T 波与 QRS 波主波方向相反，ST 随 T 波移位，其前无 P 波。发生于束支近端处的室性期前收缩，其 QRS 波群可不增宽。室性期前收缩后大多有完全代偿间歇。基本心率较慢时，室性期前收缩可插入于两次窦性心搏之间，形成插入型室性期前收缩。偶见室性期前收缩逆传至心房的逆行 P′波，常出现于室性期前收缩的 ST 段上。

房性及室性期前收缩，按其与基本心律的关系有两种类型，以室性期前收缩为例：

1. 配对型　所有期前收缩和其前一个 QRS 波有固定距离，此型多见(图 16-3-12)。

2. 平行收缩型　期前收缩与前面的 QRS 波群无固定间期，但期前收缩之间有固定规律，最长的期前收缩间距与最短期前收缩间距之间呈整倍数关系，且常出现室性融合波(图 16-3-13)。

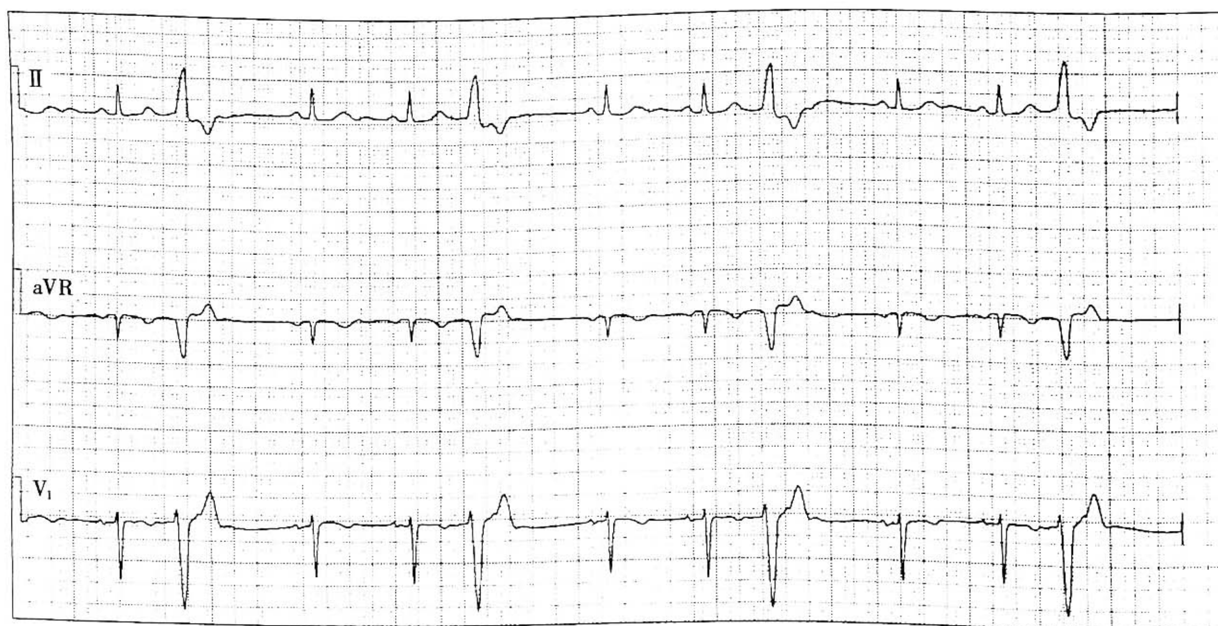


图 16-3-12　配对型室性期前收缩呈三联律

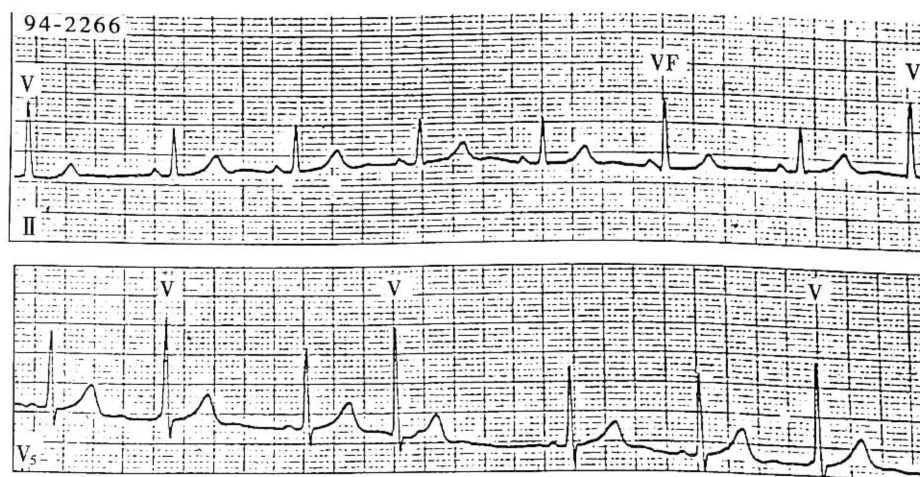


图 16-3-13　平行收缩型室性期前收缩

期前收缩与前一心动无固定配对时间，期前收缩发生迟者与窦性激动相遇形成室性融合波(Ⅱ导联第 6 个心动)

研究发现上述规律可由于窦性或异位冲动，在保护性传入阻滞区缓慢递减传导，而在阻滞远端产生阈值下电位，影响平行心律异常冲动形成的自发除极，使之提早、延迟或完全被抑制，而有所改变，称为电张电流调变的平行心律(electrotonic modulated parasystole)。

房性或室性期前收缩有时由两个以上异位起搏点产生，心电图表现为两种或两种以上不同形态、配对间期不等的期前收缩，称为多源性期前收缩。连续两次或三次和以

上的期前收缩分别称为连发和短阵心动过速。

【临床意义】

正常人和无器质性心脏病患者的各类期前收缩大多无临床意义。虽然既往把频发和复杂性室性期前收缩(室性期前收缩连发、多源性室性期前收缩、R在T上的室性期前收缩)与演变为致命性室性快速心律失常预测相关联,但后者的发生主要取决于有无器质性心脏病和心脏病类型及其程度。发生在下列背景下的室性期前收缩,演变为室性心动过速或心室颤动的可能大,如急性心肌梗死、冠心病心肌缺血时、心肌病、低钾、洋地黄及抗心律失常等药物毒性作用以及特发或继发性长QT间期综合征(LQTS)等。长期频发的室性期前收缩可引起心肌病,其心脏征象和临床表现与扩张型心肌病一致,为心动过速性心肌病(tachycardiomyopathy,TCM),对于每天PVC≥5%的人,即使没有任何症状,需要跟踪随访,以防PVC诱发TCM;如果左心室功能已经降低,而没有其他的心力衰竭病因,应考虑PVC诱发的TCM。

频发房性期前收缩多见于二尖瓣病变和甲状腺功能亢进,多源性房性期前收缩常为心房颤动的前奏。

【治疗】

应根据有无器质性心脏病,是否影响心排血量以及发展成为严重心律失常的可能性而决定治疗原则。无器质性心脏病的期前收缩,大多不需特殊治疗。有症状者宜解除顾虑,由紧张过度、情绪激动或运动诱发的期前收缩可试用镇静剂和β受体阻断药。频繁发作,症状明显或伴有器质性心脏病者,宜尽快找出期前收缩发作的病因和诱因,给予相应治疗,同时正确识别其潜在致命可能。

对于可诱发诸如室上速、房颤的房性期前收缩应给予治疗。

不伴有器质性心脏病的室性期前收缩,其治疗终点是缓解症状。伴有器质性心脏病的室性期前收缩,根据病史、室性期前收缩的复杂程度、左心室射血分数,参考信号平均心电图和心律变异性分析进行危险分层。高危患者加强治疗。

除病因治疗外,可选用抗心律失常药物治疗,房性和房室交接处期前收缩大多选作用于心房和房室交接处的Ⅰa、Ⅰc、Ⅱ、Ⅳ类药物,而室性期前收缩则多选用作用于心室的Ⅰ类和Ⅲ类药。对于期前收缩患者,应综合考虑患者长期应用抗心律失常药物治疗的风险和收益,伴有心衰和心肌梗死的患者禁用Ⅰ类抗心律失常药物。有潜在致命危险的室性期前收缩常需紧急静脉给药。急性心肌梗死初期可选静脉内使用胺碘酮或利多卡因。心肌梗死后若无禁忌,则常用β受体阻断药或胺碘酮治疗。长QT间期综合征患者禁用Ⅰ类药,原发性长QT间期综合征患者可选用β受体阻断药、苯妥英钠或卡马西平,继发性者在病因治疗的基础上,宜用异丙肾上腺素或心房或心室起搏治疗。

射频消融术是除抗心律失常药物外另一种有效治疗室性期前收缩的方法。目前认为可对频发室性期前收缩并伴有临床症状、多次室速、室颤均由相似的单形性室性期前收缩诱发以及因频发室性期前收缩出现心动过速性心肌病患者行射频消融治疗。

第五节　异位快速心律失常

朱文青

异位快速心律失常(ectopic tachyarrhythmias)包括起源于窦房结以外部位,如心房、房室结、希-普系统或心室的心动过速、扑动、颤动以及加速的自主节律。

一、室上性心动过速

【概念与分类】

传统的室上性心动过速定义是起源于希氏束分支以上部位的心动过速。随着现代电生理的研究进展,认识到其折返途径涉及心房、房室交结处、希氏束、心室。因此新的定义应为:起源和传导途径不局限于心室内的心动过速。临床工作中所称的室上性心动过速通常是狭义的,主要是指房室结折返性心动过速和房室折返性心动过速。在心脏电生理学的分类中广义上的室上性心动过速则包括:窦房结区域折返性心动过速(sinus node reentrant tachycardia,SNRT),自律性房性心动过速(automatic atrial tachycardia,AAT),房内折返性心动过速(intra-atrial reentrant tachycardia,IART),房室结折返性心动过速(atrial-ventricular node reentrant tachycardia,AVNRT),房室折返性心动过速(atrial-ventricular reentrant tachycardia,AVRT)以及持续性交界性心动过速(permanent junctional reentrant tachycardia,PJRT),有人又将此类心动过速称为自律性交界性心动过速)。本节不包括心房扑动内容。

临床心动过速表现为突发突止者,称之为阵发性心动过速(paroxysmal tachycardia);表现为非突发突止者,称之为非阵发性心动过速(non-paroxysmal tachycardia);心动过速持续时间小于半分钟为非持续性心动过速(non-sustained tachycardia);心动过速持续时间大于半分钟为持续性心动过速(sustained tachycardia);如果心动过速连发偶有少许窦律者则称之为无休止性心动过速(incessant tachycardia)。

【病因】

室上性心动过速较多见于无器质性心脏病者,如较常见的AVRT和AVNRT等;亦见于器质性心脏病者,如瓣

膜病、冠心病、高血压心脏病、肺源性心脏病和心肌病及心包疾病等所致心房病变和(或)负荷过度,易致房性心动过速;亦见于甲状腺功能亢进、酒精(醉酒或戒酒)、药物毒性反应、心力衰竭和开胸手术后;伴有房室传导阻滞的房性心动过速发作是洋地黄毒性表现伴低血钾的典型快速性心律失常之一。

【发病机制】

冲动频率异常和传导异常是阵发性室上性心动过速发生的两个基本发生机制。

(一)冲动频率异常 冲动频率的增快见于本身具有自律性的细胞,以及原来无自律性的快反应细胞在病理情况下转变为慢反应细胞,从而成为具有自律性的不正常细胞。冲动频率增加还可由正常和不正常的自律性增加所致。在动物实验中发现有时自发激动的动作电位之后出现一慢的除极波,当其达到阈电位时可引起另一次动作电位,称之为触发活动,因此也被认为是自律性心律失常的另一机制。触发活动与膜慢内向电流有关,这种触发活动可发生一次,也可连续多次。当触发活动由其前的自发激动的后电位在动作电位的2相及3相引起,称之为早期后除极;如果后除极出现在动作电位的4相,则称之为延迟后除极。

(二)冲动传导异常 冲动传导途径的异常是引起心动过速的另一机制,即折返机制。一般认为一个折返环的形成需要具备有三个条件:①至少存在两条或以上功能上或解剖学上的传导途径,在近端和远端相聚,形成一闭合环路;②在闭合的环路上有一条存在有单向传导阻滞;③形成环路的两条通路上存在有不同的传导速度和不同不应期,使得冲动在非阻滞通道上传导的时间足够使单向阻滞的通路脱离不应期。冲动在环内反复循环,产生持续而快速的心律失常。程序刺激和快速起搏能诱发或终止快速性折返性心律失常,但不能诱发或终止自律性增高的心动过速。如果是由于触发活动引起的心动过速,则超速起搏可使心率反而加快(图16-3-14)。

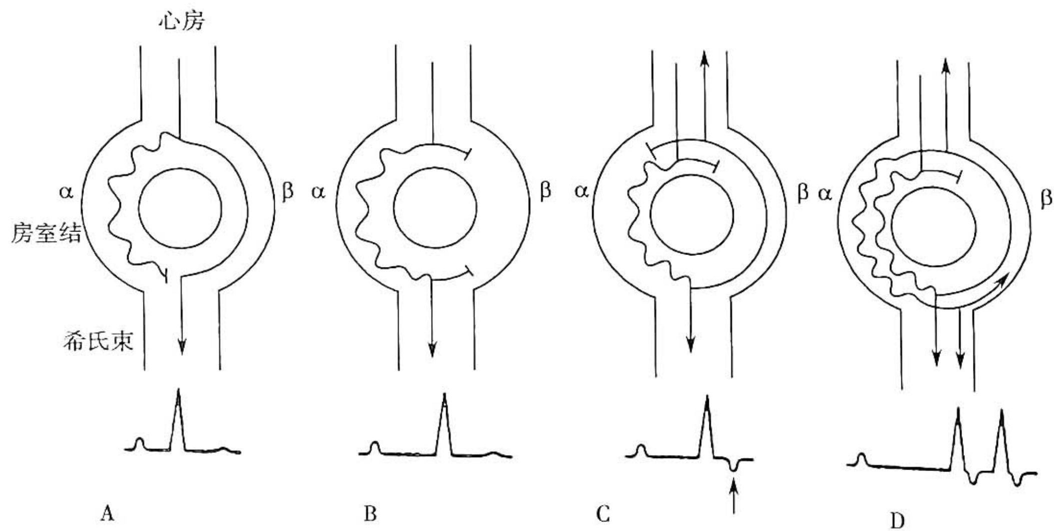


图16-3-14 房室结内双径路与折返形成示意图

A. 正常心房冲动传导,体表心电图为正常的P-QRS-T波群 B. 快通道产生单向传导阻滞,体表心电图可表现为一度房室传导阻滞 C. 从快通道心室端下部逆传至心房端(下部)时慢通道仍处于不应期,体表心电图上出现一心房回波(箭头) D. 在满足所有条件后形成折返性心动过速

室上性心动过速时,折返可发生在窦房结与邻近心房肌间、心房内、房室结内或房室间(经旁束)任何一处,从而形成折返产生心动过速。房室结内的快径与慢径路间电生理特征上差别(前者传导速度快、不应期长,而后者传导速度慢、不应期短)为折返的基础。环行预定方向以自慢径下传、快径逆传(慢-快型)多见,反之(快-慢型)少见。旁束与正常房室传导系统间电生理特性的差别是经旁束房室间折返的基础。常见的环行运动方向为自房室结下传至心室再沿旁束逆传至心房,也有经旁束下传至心室再沿希氏束逆传的(图16-3-15)。局部心肌缺血、坏死或纤维化病变所致心肌细胞电生理特性改变,与邻近正常心肌间存在差别,为

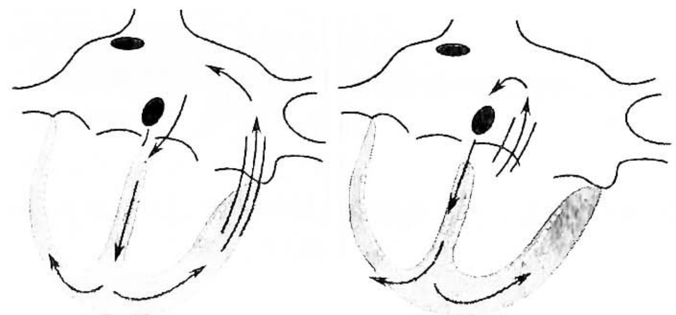


图16-3-15 附加通道与正常房室传导系统间折返性心动过速

心肌内微折返形成的有利基础。心房和(或)心室肌病变可使相应心肌细胞静息膜电位下降,由快反应细胞转为具慢反应细胞电生理特性时,传导减慢并有异常自律性(图 16-3-16)。早期后除极触发激动可由细胞外钙离子增高、儿茶酚胺等药物作用引起;而延迟后除极触发激动则可能与洋地黄中毒有关。在以上机制中,以折返机制多见,且以房室结折返和房室折返最多见,本文将重点讨论房室结折返和房室折返引起的室上性心动过速。

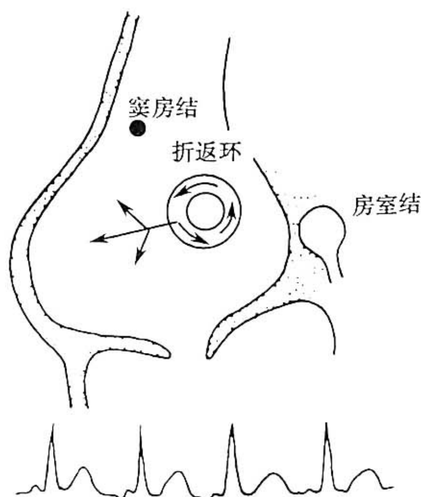


图 16-3-16 心房内折返性心动过速

【室上性心动过速类型】

(一) 窦性心动过速 见本章第二节"窦性心律失常"部分。

(二) 心房内或窦房结区域折返性心动过速 心房内折返性心动过速的折返环可在心房内任何区域内。如心房激动顺序与窦房结一样称之为窦房结区域折返性心动过速,发作时窦率大多 130～140 次/分,偶高达 200 次/分。可发生在任何年龄,无性别差异。由于发作时心率不十分快,症状可不明显。心电图表现符合窦性心动过速,心动过速发作时有以下特点:可以为房性期前收缩、心房调搏、室性期前收缩、心室调搏诱发或终止;不依赖心房内传导延缓或房室传导阻滞,常伴二度Ⅰ型房室传导阻滞而不影响心动过速;P 波形态和激动顺序与窦性搏动相同;兴奋迷走神经可终止心动过速发作。如心房激动顺序与窦房结异样则为心房内折返性心动过速。常见于有结构性心脏病的患者,其折返环可位于心房内任何部分。发作可阵发或持续无休止,发作时房率 120～240 次/分,常伴与心动过速相关的症状。心动过速发作时有以下特点:可因心房刺激落在心房相对不应期内新形成心房内传导延迟而诱发;心房激动顺序与窦性搏动顺序不同;可有房室传导阻滞而不影响心动过速;兴奋迷走神经可终止心动过速发作,也可能不终止(图 16-3-17)。目前对该两种心动过速是否分为两大类尚有争议,有学者建议将窦房结区域折返性心动过速归为



图 16-3-17 阵发性房内折返性心动过速伴有房室传导阻滞

A. 发作前 B. 发作时

心房内折返性心动过速的一种特殊类型。

(三) 自律性房性心动过速 自律性房性心动过速多好发于青少年,临床上常有多个病灶。发病呈慢性或持续性,常发生在器质性心脏病基础上,如心肌梗死、心功能不全、阻塞性肺病患者等,其频率在 100～180 次/分,多非阵发,症状可不明显。发病机制尚不清楚,发病时间较长可产生心动过速性心肌病。临床和电生理特点可表现为:①呈现慢性或持续性快速性房性心动过速,心房率变化较大,逐渐加快或减慢;②心房内激动顺序与窦性不同;③程序刺激不能诱发或终止心动过速;④电生理检查排除了房室或房室结内折返。

无论是心房内或窦房结区域折返性心动过速以及自律性房性心动过速治疗的手段有很多,包括有药物、电治疗、经导管射频消融及外科手术等。

临床上治疗首先采用兴奋迷走神经的方法,有部分患者可能有效,如采用乏氏动作(Valsalva 动作)、咳嗽、呕吐反射、按压眼球和按摩颈动脉窦,后两种方法对老年人应慎用。

如果以上治疗无效可采用药物治疗,常见的药物有普罗帕酮、维拉帕米、洋地黄类、胺碘酮、美托洛尔等。

同样,如果患者合并有心功能不全或心绞痛或有血流动力学的变化则可选用电治疗(直流电同步电复律)。

选择经皮导管射频消融术是根治的最佳方案。两种类型的心动过速标测相似,根据房速发作时右心房(低位、高位)、冠状窦及希氏束记录 A 波情况确定房速起搏点或折返环的关键部位,用消融导管在右或左心房内标测。可以是一根消融导管逐点标测或二根消融交替进行。一般认为在心动过速时找到 A 波较体表 P 波提前 20～40ms 并且在 A 波前有碎裂电位,常为成功靶点图。如在体表心电图上 P 波与 A 波分不清,可选定某一腔内电图 A 波为参照点进行标测。还可用频率稍快于心动过速的频率起搏,其起搏时心肌的兴奋波形态无改变,停止刺激时心动过速并不停止,此种现象称为隐藏性拖带标测。根据拖带时刺激至 P 波间期的长短来确定房速折返环的缓慢传导区出口,并确定靶点部位。寻找最短的刺激信号至 P 波(S-P 间期)的部位,此处进行消融成功的机会将会更大。起搏标测,主要用

于自律性升高的房性心动过速。在窦律下用等于或快于房速的频率起搏消融导管，如果心房激动顺序与房速时相一致，表明消融电极接近兴奋灶，可选择为消融靶点。近年来，三维标测技术的发展给所有类型的房性心动过速的根治带来了崭新的面貌。可以通过激动标测来观察整个心动过速的传导方向和顺序（使得心动过速的机制一目了然，是折返机制还是局灶激动），用来确定心动过速的起源点，也可以用电压标测来确定折返环的可能通路，取关键峡部来进行治疗，这样有的放矢不仅可以使成功率显著增加，也可使患者的手术时间和创伤及并发症明显地减少。

由于目前临床实践中大多采用的是温控导管（温度优先），故一般放电参数的设计温度为 50～55℃，能量选择为 40W。由于愈来愈多的操作者采用三维系统来进行操作，故选用冷盐水导管进行消融也变成习惯，常用的参数设计为：温度 43℃，能量为 30W，盐水流量为 17ml。必须注意的是：由于心房壁较薄，直流电消融损伤较大，易发生心脏穿孔。操作应仔细小心（图 16-3-18、见文末彩图 16-3-19）。



图 16-3-18　射频消融治疗房性心动过速

图示右侧房性心动过速时标测到理想靶点位放电成功地终止心动过速

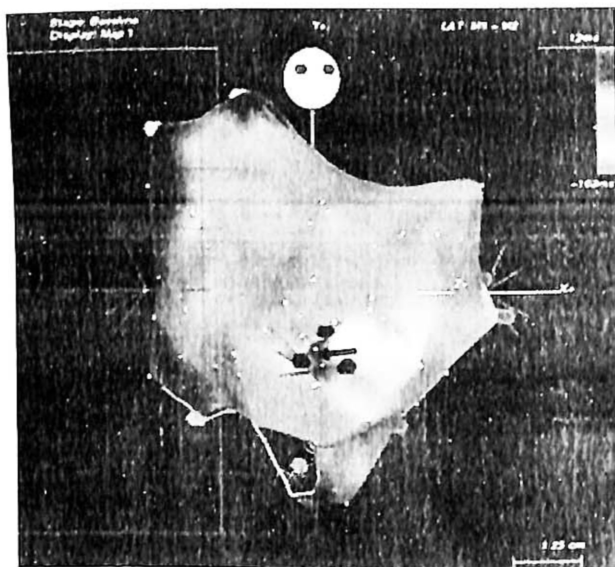


图 16-3-19　利用三维标测技术射频消融治疗房性心动过速

该图为一无休止性房性心动过速患者，曾在外手术 3 次均未能成功，应用三维技术 3 次放电后心动过速终止，巩固放电后再也不能诱发

（四）房室结折返性心动过速　房室结位于 Koch 三角的前方，位于二尖瓣三尖瓣附着缘之间的房室膈内。近年的研究发现在房室结内有纵向分离的两个通道。其中一个为慢通道，特点是传导慢、不应期短，位于后间隔近冠状窦口处；另一个为快通道，特点是传导快，不应期长，位于房间膈前上部。解剖学上的两个通道及电生理特性成为临床上房室结折返性心动过速的基础。

临床上房室结内折返性心动过速有三种类型：

- 慢-快型房室结内折返性心动过速：约占所有 AVNRT 的 90%以上。
- 快-慢型房室结内折返性心动过速：少见。
- 慢-慢型房室结内折返性心动过速：罕见。

前者有以下特点：①心动过速多由房性或交界性期前收缩所致，诱发期前收缩的 P-R 间期较长，发作频率大多在 110～210 次/分之间；②发作时 QRS 波群形态正常，约有 30%～50%的患者在Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联上有逆行的 P 波，R-P<1/2R-R；③发作和终止常为突然性，期前收缩或应用刺激迷走神经的方法可终止发作；④如在发作终止后发现有一过性一度房室传导阻滞或在正常情况下进行心电图检查时发现有一度房室传导阻滞，常常提示发生的心动过速为房室结内折返性心动过速。

1. 心电图特点

（1）室上性的 QRS 波群，频率 130～240 次/分，律匀齐。

（2）可为房性或室性期前收缩诱发。

（3）慢-快型者，逆行 P 波可落在 QRS 波群中或起始部或终末部，此时 RP<PR；快-慢型者，逆行 P 波可落在 ST 段或在 T 波上，此时 RP>PR（图 16-3-20、图 16-3-21）。

2. 电生理特点

（1）心房扫描可发现 AH 出现跳跃式延长达 50ms 以上，一般跳跃在 70～130ms，也有跳跃达 200ms 以上的（图 16-3-22）。

（2）AH 跳跃延长后可出现室上速。

（3）室上速发作时希氏束电图可见 V、A 融合或叠加，H 波位于其前。

3. 临床表现　发作呈阵发性，突发突止，诱发因素多为情绪激动或体位改变，有时并无明显诱因，在静息状态下亦可出现。阵发性室上性心动过速发作时频率在 130～240 次/分，且持续时间较短。在无器质性心脏病的年轻

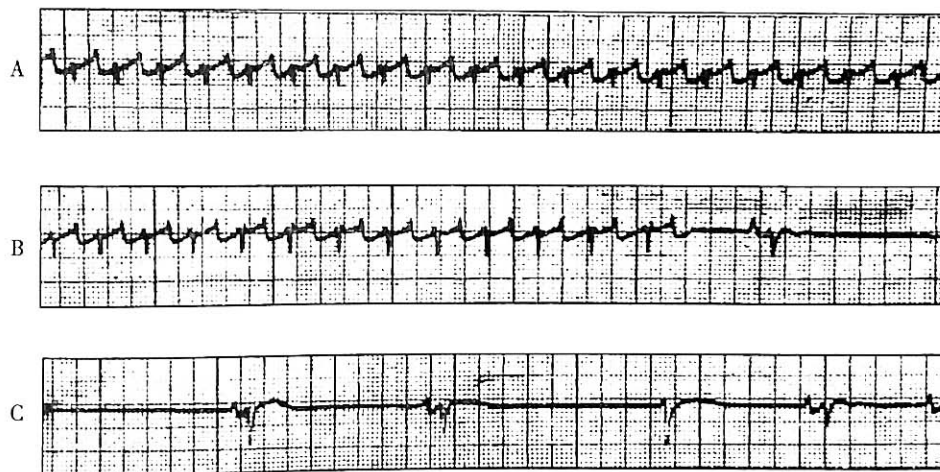


图 16-3-20 室上性心动过速发作时及压迫眼球后心电图的变化

A. 室上性心动过速发作 B、C. 室上性心动过速发作时及压迫眼球时连续心电图记录，示压迫眼球当时出现 PR 间期逐次延长至心室脱漏，心动过速终止，以后出现窦性心动过缓、交界处逸搏

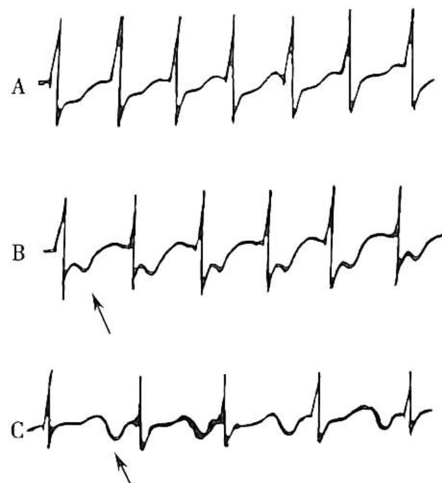


图 16-3-21 房室结折返性心动过速的心电图表现

A、B. P 波见不到，P 波紧随 QRS 波（慢-快型折返） C. PR <RP（快-慢型折返）

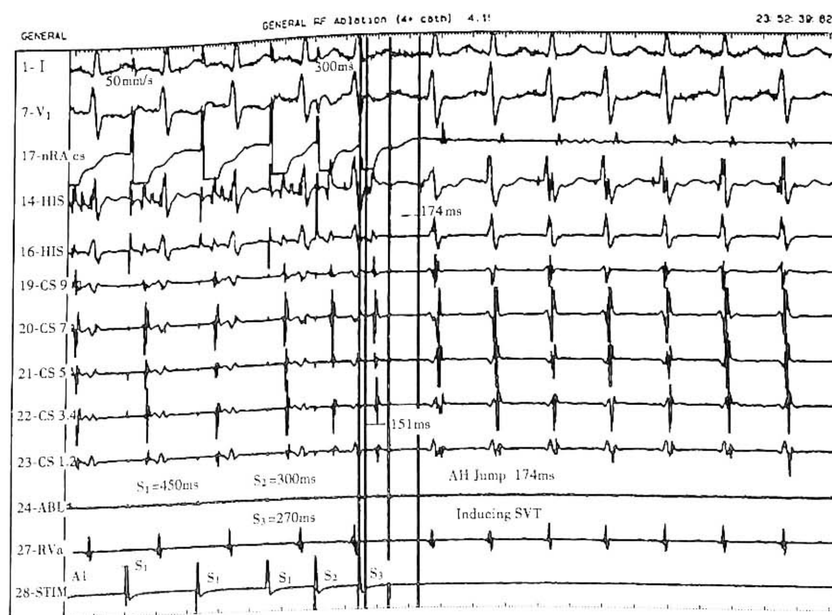


图 16-3-22 房室结折返性心动过速的电生理特点

表现为心房扫描($S_1S_2S_3$)时 AH 跳跃 174ms 并诱发室上速

人,大多仅有突然心悸感,有时伴多尿。反之,在有器质性心脏病的患者,心动过速频率超过160次/分,且持续发作时间较久的,可引起心脑等器官供血不足,导致血压下降、头昏、黑朦甚至晕厥、抽搐发作(阿-斯综合征),以及心绞痛、急性心力衰竭,甚至猝死。心动过速有多次发作倾向,起始发作间歇较长,以后逐渐缩短,发作频繁时可一日数次。

4. 治疗

(1) 一般治疗:首先针对基本病因,如充血性心力衰竭、心肌梗死、缺氧、电解质紊乱、药物中毒等原因。如无任何诱因,则可使患者安静、休息,有条件给予吸氧和镇静剂,部分患者可自行恢复窦性心律。

(2) 物理治疗:经过上述处理心动过速仍存在,则可采用物理的方法——兴奋迷走神经的方法,如Valsalva动作、咳嗽、呕吐反射、按压眼球(按压时应用力适当)和按摩颈动脉窦(对老年人应慎用),按压和按摩均应仅按单侧,切忌两侧同时按压。

(3) 药物治疗:上述处理后心动过速仍存在,可选择药物治疗。三磷酸腺苷可静脉推注,由于该药有抑制窦房结的作用,静脉推注后可能会出现一过性窦性静止,故在老年人中应用要小心。维拉帕米静脉缓慢推注(稀释后应用)有较好的疗效,该药对旁道无效,如20分钟后仍不能终止,可追加一次,总量不超过15mg为安全。严禁在短时间内与β受体阻断药联合应用。如以上药物仍无效,可改用普罗帕酮、奎尼丁、普鲁卡因酰胺、丙吡胺或胺碘酮(表16-3-3)。

表16-3-3　阵发性室上性心动过速的药物治疗

药物名称	作用机制	用药方法	常用剂量
新福林(neo-synephrine)	抑制结内折返	持续静滴/静推	5～10mg
腺苷(adenosine)	抑制房室结内折返	迅速静注	5～10mg
美托洛尔(metoprolol)	抑制房室结及窦房内折返	静注或口服	0.02mg/kg或12.5～25mg
维拉帕米(verapamil)	抑制房室结及窦房内折返	缓慢静注	5～10mg
地尔硫䓬(diltiazem)	抑制房室结及窦房内折返	缓慢静注	0.15～0.45mg/kg
普罗帕酮(propafenone)	减慢多数心脏组织的传导	静滴/静注	1.0～1.5mg/kg
胺碘酮(amiodarone)	延长多数心脏组织的复极时间	静滴/静注	1～2mg/kg
奎尼丁(quinidine)	减慢旁路传导,降低自律性	口服	100～200mg
西地兰(cedilanid)	抑制房室结内折返	缓慢静注	0.2～0.4mg

(4) 电复律:如药物治疗无效或患者出现血流动力学改变(血压下降或出现心力衰竭或合并有心绞痛等)可选择或直接进行同步直流电复律。如条件和技术水平许可,亦可选择进行食管调搏复律。

(5) 射频消融治疗:主要为房室结改良,有两种方式,慢径路消融或快径路消融,房室结慢径多位于房室结的后下部,远离希氏束;而快径位于房室结的前上方接近希氏束容易导致三度房室传导阻滞,目前多不采用。

常用的消融方法有以下几种:①后位法(posterior approach):将X线球管位于后前位或右前斜30°下将希氏束电极导管送入Koch三角顶部,并记录到清晰的H波,然后将冠状窦口与希氏束连线三等分,然后直接将消融导管送至中下1/3处进行射频,此方法安全性高,极少发生三度房室传导阻滞,但成功率低,X线影像见图16-3-23;②下位法(inferior approach):是将球管位于后前位或右前斜位30°经静脉送消融导管于Koch三角顶部记录到清晰的H波后将电极向下弯曲,直至H波消失,且A/V之比小于1处进行消融;③中位法(middle approach):与后位法相比是将消融电极导管放置于冠状窦口与希氏束连线的中1/3处进行消融,虽然其成功率高于后位法,但其损伤希氏束形成完全性传导阻滞的危险性亦随之而增加;④前位法(anterior approach):此法主要消融房室结快径,于1990年由Goy和Lee首先采用。但由于易发生完全性房室传导阻滞,已很少或不用。其方法为,将X线球管位于后前方位或右前斜30°,将消融导管送至Koch三角顶端记录到H波后将导管后撤5～10mm,H波消失或H波≤0.1mV加上A/V比≥1,即可作为靶点。

一般认为经过上述定位后消融成功机会较大,其成功的特征为消融过程出现频率不快的交界性心律,交界性期前收缩或交界性逸搏,或消融后交界性心律逐渐减少也是成功迹象,如消融放电30秒后仍无交界性心律,应重新标测。必须注意的是交界性心律出现既是成功的象征,也是出现三度房室传导阻滞的迹象,应严格进行心电监护。也只有消融时出现交界性心律才能说明消融电极确实接近慢径所在的交界区,才能有成功的希望。消融慢径应在窦律下进行(切记不要在心动过速时进行放电),间断出现交界性或短阵的交界区心律(小于5秒),如无PR或AH间期延长,可以继续放电,不会导致严重房室传导阻滞。如果在放电过程中出现持续性交界性心律,无窦律,应在5秒内停止放电。只要及时停止,房室传导是可以恢复的。有学者

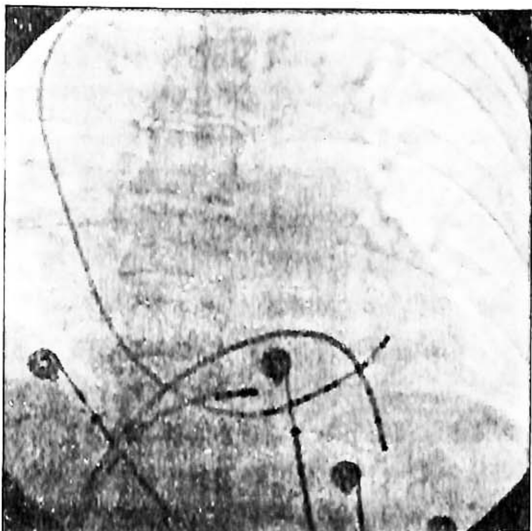


图 16-3-23 射频消融治疗房室结折返性心动过速
图中显示导管成功消融的部位在冠状窦口的后上方

认为标测到A波的曲折愈多，愈碎裂，愈宽（大于50ms），消融就愈易成功，或者是标测到慢径电位（需要与His相鉴别）。另外，还需要记住的是如果开始时出现少量交界心律，但以后的放电中再不出现，此时可以重复电生理检查，确定是否慢径已经消除。

近年来，由于大多数临床都是应用温控导管进行消融，故常规参数设计为温度55℃，能量为40～50W，总有效时间以120秒为限，一般数次放电后均能成功。

房室结改良成功的指标有：①房室结性心动过速不能被诱发；②重复心房扫描无A-H跳跃现象；③传导受损，虽有A-H跳跃，但不能诱发SVT发作（包括异丙肾上腺素静脉滴注后）；④静脉滴注异丙肾上腺素后电生理检查不能诱发SVT发作。

并发症很少发生，我们的经验是小于1%，其中以房室传导阻滞最多见，偶见心包填塞。

（五）房室折返性心动过速 参见本篇第三章第六节“心脏传导异常”内容。

（六）自律性交界性心动过速 心动过速发作特点：频率多在140～270次/分；RR可不绝对匀齐；可见到房室分离；有时可诱发出多形性室速；程序刺激不能终止。目前对该类室上速的确切机制不清楚。

（七）心房扑动 参见本节下文“心房扑动”内容。

【室上性心动过速的鉴别诊断】

（一）窦性心动过速 心率在140～160次/分之间的窦性心动过速较难与室上性心动过速鉴别。突发突止的发作史、心率固定不变而心律绝对规则、兴奋迷走神经可使发作中止的，以室上性心动过速的可能为大。窦性心动过速大多逐渐增快或逐渐减慢，心率常有变动，兴奋迷走神经不能中止发作。

房性心动过速伴2：1房室传导阻滞时，心室率多在100次/分左右，心电图中半数P波可埋没在QRS波群中，因而常被误诊为窦性心动过速。鉴别诊断应注意在心电图显示P波清楚的导联中找出P波的频率及其与QRS波群的关系。

（二）心房扑动 心房扑动大多伴2：1房室传导，心室率140～160次/分。心房活动在心电图上表现为规则的锯齿形扑动波，可被误诊为室上性心动过速。兴奋迷走神经可使心室率减半或减慢，心电图显示明确的锯齿形心房扑动波有助于确诊。少数房性心动过速的心房率可快达300次/分，与心房扑动接近，同时伴2：1房室传导，此时较难与心房扑动鉴别。

（三）窄QRS心动过速的鉴别诊断 可根据心电图或心内电生理检查结果，后者更具鉴别诊断价值（表16-3-4）。

表 16-3-4 窄QRS心动过速的心电图鉴别诊断

P波有或无	无——AVNRT、加速的AVJ节律
P激动顺序	右向左，上向下——SN、A 右向左，下向上——A、AVJ、AVNRT、AVRT 左向右，下向上——左心房、AVRT（左旁束）
P-QRS关系	RP短于PR——AVNRT（慢/快型），P在QRS终末（Ⅱ、Ⅲ假S波，V_1假r′波） RP短于PR——AVRT，P在ST上 RP长于PR——SN、A、快/慢型AVNRT、房室慢旁束参与的AVRT
伴二度AVB时	心动过速终止——AVRT
伴BBB时	心动过速减慢——AVRT
伴QRS电交替	多见于AVRT，亦见于AVNRT
伴房室分离	加速的AVJ节律，VT（起源于束支）

注：SN：窦房结；A：心房；AVB：房室传导阻滞；AVJ：房室交接处；BBB：束支传导阻滞；AVNRT：房室结折返性心动过速；AVRT：房室折返性心动过速；VT：室速

二、室性心动过速

唐斌 朱文青

【概念和分类】

室性心动过速（ventricular tachycardia，VT），简称室速，是指起源于心室、自发、连续3个或3个以上、频率大于100次/分的期前搏动组成的心律。如果是心脏电生理检查程序刺激所诱发的，则必须持续6个或以上连续的心室搏动。室速多见于有器质性心脏病患者，发作时间稍长，常

常伴有血流动力学的改变，因此，临床上情况都表现较为紧急，是心血管病常见的急症之一。

室速的分类有多种方法，一般根据发病机制可分为自律性、折返性和触发性室性心动过速。其他分类方法有：

（一）根据室速持续时间分类

1. 持续性室速　指室速的持续时间达到或超过30秒，或虽未到30秒但出现严重的血流动力学改变。事实上，室速发作持续15秒的，一般都将持续30秒或30秒以上。

2. 非持续性室速　室速的持续时间未达到30秒，在30秒内能自行终止者。

（二）根据室速的发作形态分类

1. 单形性室速　指室速发作时，其QRS波形态稳定而单一，大部分室速为此类。根据QRS形态又可分为右束支阻滞型室速和左束支阻滞型室速。

2. 多形性室速　指室速发作时，其QRS波形态不同。一般认为，连续5个以上QRS波形态不稳定且无明确的等电位线和在多个同时记录的导联上QRS波不同步，称为多形性室速。其中包括尖端扭转型室速。

（三）根据室速病因分类　冠心病性室速、药物性室速、再灌注性室速、右心室发育不良性室速等。

（四）根据室速是否合并有器质性心脏病分类　临床上又可分为病理性室速和特发性室速。

（五）其他分类　临床上还有一些特殊类型的室速。例如具有遗传背景特征的室速（长QT综合征、短QT综合征及Brugada综合征等）；具有特殊临床特征和心电图及心电生理的室速（如儿茶酚胺敏感性室速、分支型室速和尖端扭转型室速等）。

【病因和发病机制】

室速大多数见于各种类型的器质性心脏病，尤其是心肌病变广泛而严重的患者，如冠心病伴急性心肌梗死后心功能不全或合并室壁瘤者，心肌梗死后产生心电活动的异常、室壁运动异常、束支传导异常及心力衰竭等为室速的发生提供了病理基础。

流行病学资料表明90%以上的扩张型心肌病存在有持续性室速。尸检发现1/3的室速患者有心内膜广泛的瘢痕形成，50%以上患者有心肌组织被纤维组织取代，从而为折返的形成提供了解剖学上的基础。

右心室心肌发育不良、肥厚型心肌病及严重心肌炎等都是由于心肌本身的病变导致心肌细胞的排列紊乱，心肌缺血，心肌功能下降等为室速的发生形成病理基础。

少数见于无明确器质性心脏病的正常人，如原发性QT间期延长综合征、二尖瓣脱垂等。洋地黄毒性反应、拟交感神经药物过量以及抗心律失常药物、三环类抗忧郁药导致的继发性QT间期延长、锑剂和氯喹以及低血钾或低血镁所致QT间期延长等。

此外，低温麻醉、心肺手术或心导管的机械性刺激也可导致各种心动过速。室速的电生理机制大多为折返，其折返环大多位于心室，束支折返少见。少数属异常自律性或后除极继发激动，这类室速通常不能为电生理的程序刺激所终止。

【临床表现】

室速的诱因常为心肌缺血或心功能不全或电解质紊乱等，亦可无明显诱因。发作时症状与心动过速所致血流动力功能障碍程度密切相关，而后者又受患者年龄、有无器质性心脏病基础、基础心功能状态、心动过速频率以及重要器官基础血供状态等因素影响。室速发作时，血流动力功能障碍程度多较严重，心脑器官供血不足表现常较明显。

临床症状可有心悸、胸闷、气促、胸痛、头晕、黑矇；严重者可有晕厥、休克、阿-斯综合征发作，甚至猝死。体格检查可发现患者精神紧张，神情淡漠，甚至昏迷；有的患者脉搏不易扪及，有的出现脉搏短绌、交替脉，有的出现血压下降或测不出；如有房室分离，颈静脉搏动可见大炮A波、第一心音强弱不等、偶及大炮音；心律一般较齐，但也有心律不齐，心率一般在130～200次/分之间，有时肺部可闻及哮鸣音、湿啰音等。

兴奋迷走神经的措施大多不能终止室性心动过速发作。

【心电图表现】

1. QRS波呈室性波形，增宽而变形，QRS时限＞0.12秒（图16-3-24）；少数起源于希氏束分叉处的室速可不超过0.12秒。

2. 常有继发性ST-T波改变。

3. 心室频率为140～200次/分，规则或略不规则，偶见R-R间距相差达0.33秒（图16-3-25）。

4. 窦性心律可持续单独存在，形成房室分离。

5. 偶尔窦性P波下传夺获心室，形成一次提早出现的窄QRS（心室夺获），其形态与窦律时QRS相同或略有差别（合并频率依赖性室内差异传导）；有时窦性P波夺获部分心室，与室性异位搏动形成心室融合波，后者形态兼有窦性和室性QRS的特征（图16-3-26）。心室的夺获和融合波是诊断室速的有力证据，但临床发生率很低，文献报道小于5%的患者可见该现象。

6. 室速发作时QRS形态大多一致，也可具多种形态，分别称为单形和多形室速。

7. 室速常被期前收缩诱发，其形态通常与期前收缩一致，也有不一致的。

8. 室速可自行终止，终止前常有频率和节律的改变；也可转变为室扑、室颤，转变前多有心室率的加速（图16-3-27）。

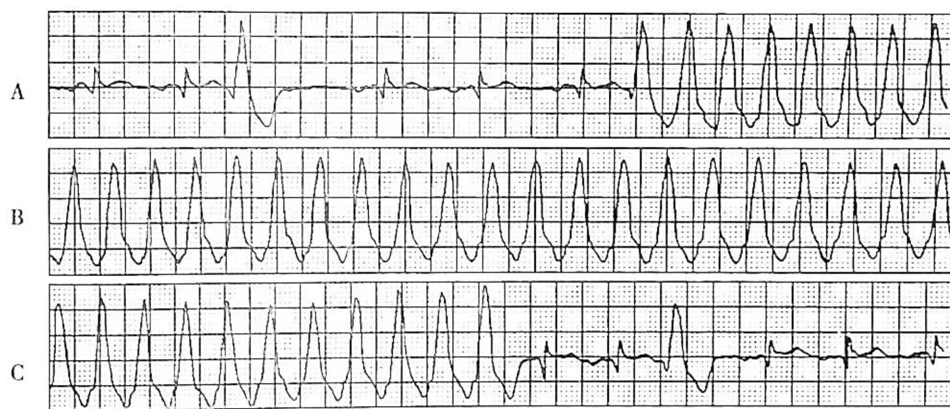


图 16-3-24　阵发性室性心动过速

A. 发作前　B. 发作时　C. 发作后

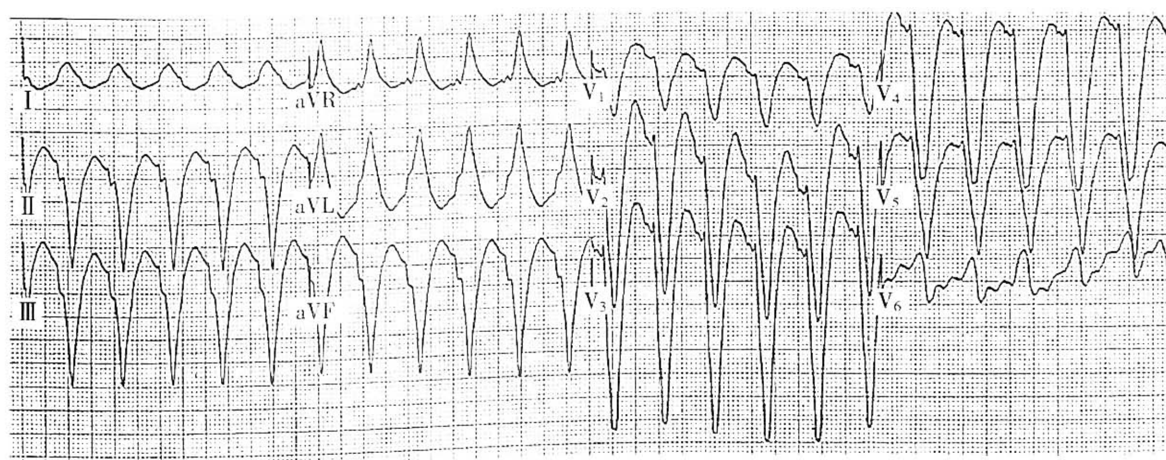


图 16-3-25　持续性室性心动过速

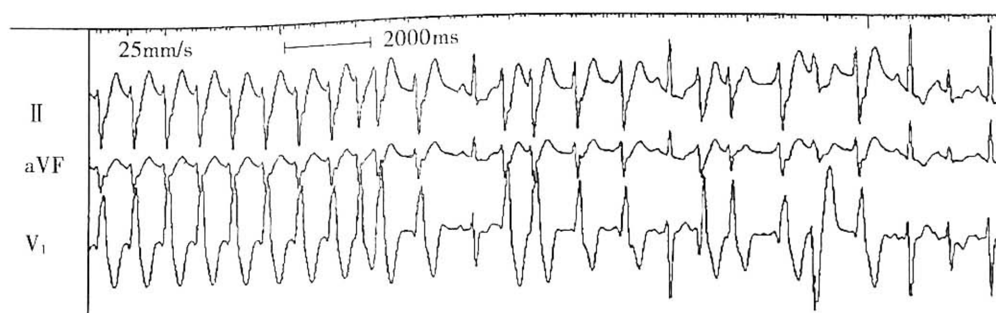


图 16-3-26　室性心动过速时窦性夺获

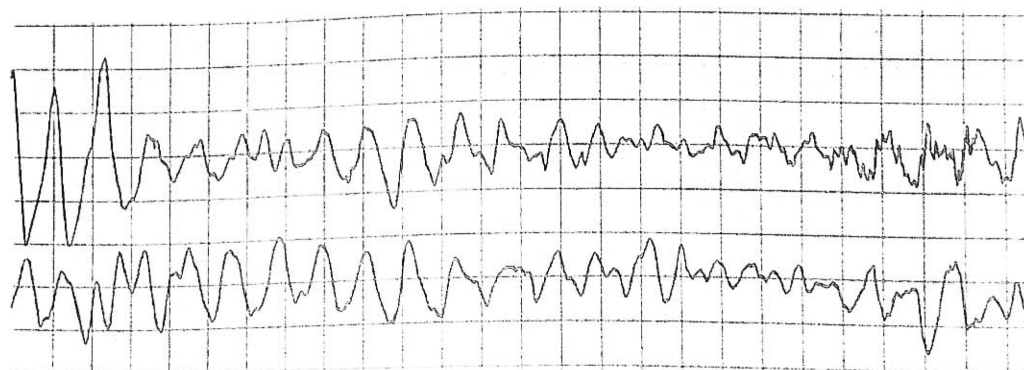


图 16-3-27　室速、室扑、室颤的转变

16

【特殊类型的室性心动过速】

（一）分支型特发性室速　室速发作多为持续单形性（发作时 QRS 形态一致，持续大于 30 秒），室率 160～240 次/分，QRS 多呈（束支阻滞）BBB 型，起源于右心室流出道的，发作时 QRS 呈 LBBB 型，起源于左心室的则发作时 QRS 呈 RBBB 型伴电轴左偏（图 16-3-28）。患者大多为青、中年，无结构性心脏病证据，部分由运动或窦率增快诱发。机制可能为触发所致自律性异常。RBBB 型对维拉帕米敏感而 LBBB 型对腺苷敏感，预后大多良好，猝死率低。

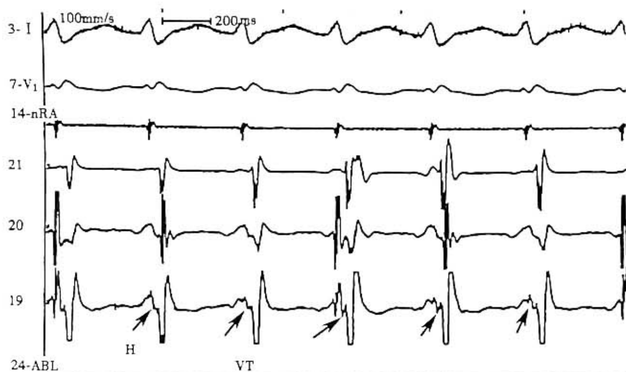


图 16-3-28　分支型室速

腔内电图示为在希氏束导联上 V 波前有束支电位，V-A 无关系

采用经导管射频消融术可根治该类型室速，成功率可高达 90%以上。

（二）致心律失常型右心室发育不全性心肌病伴发的室速　病因为右心室心肌先天性发育不全，超声心动图上可见右心室壁局限性变薄膨出及活动减弱或反常活动。室速机制为折返。多见于年轻的男性，临床上常以室速为首发症状。心电图窦性心律时示为不全性 RBBB，QRS 终末可见 epsilon 波（V_1导联上 QRS 波时限超过 120ms，终末部出现），右心导联 T 波倒置。室速多呈单形性持续发作，发作时 QRS 大多呈 LBBB 型伴电轴右偏。抗心律失常药物可控制发作但常不能预防复发，猝死率高，临床上多选用索他洛尔，也可选用其他抗心律失常药物及射频消融进行根治，但常又可出现新的室速源灶。

（三）儿茶酚胺敏感性多形性室速　多见于无器质性心脏病的儿童，30%者有家族性猝死特征。为反复发作的运动时多形性室速，常与房速同时存在，QT 时限正常，演变为室颤的可能小。运动可诱发。治疗首选 β 受体阻断药治疗。

（四）尖端扭转型室速　是较为严重的一种室性心律失常。发作时呈室性心动过速特征，只是增宽变形的 QRS 波群围绕基线不断扭转其主波的正负方向。每约连续出现 3～10 个同类的波之后就会发生扭转，翻向对侧。一般发作时间不长，常在十几秒内自行停止，但较易复发。临床上常表现为反复发作心源性晕厥或阿-斯综合征（图 16-3-29）。

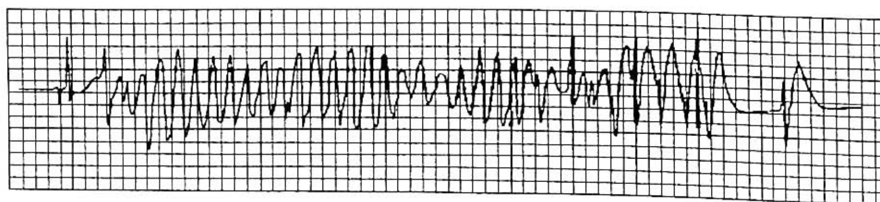


图 16-3-29　尖端扭转型室性心动过速

【宽 QRS 心动过速的鉴别诊断】

室上速伴束支传导阻滞或频率依赖性室内传导障碍或伴前向预激时，心电图表现为宽 QRS 心动过速，与室速的鉴别常有一定困难。

Brugada 等 1991 年提出 4 步鉴别诊断法，鉴别宽 QRS 心动过速，其标准为：

1. V_1至 V_6的 QRS 均非 RS 型（包括 rS、Rs、RS），诊断室速。

2. 胸导联的 RS 间期（R 波起点至 S 波谷底）如有大于 100ms 者，诊断室速。

3. 有房室分离，诊断室速。

4. 发作时 QRS 呈 RBBB 型，而 V_1呈 R、qR、Rs，V_6呈 QS 或 R/S<1，诊断室速；发作时 QRS 呈 LBBB 型，而 V_1或 V_2的 R 波宽≥30ms，或 RS 间期≥60ms，V_6呈 QR 或 QS，诊断室速。

不符合以上标准者，诊断室上速。据称该标准诊断室速的敏感性和特异性分别达到 98.7%和 96.5%。

【防治】

室速的治疗应该采用个体化方案。根据不同的患者，不同的类型，是否合并有器质性心脏病以及发作时血流动力学的状态来评估和选择治疗方案。

（一）急性发作期的处理

1. 临床血流动力学不稳定者应立即行电转复，能量开始选用 150～200J，效果不佳时能量应及时加大，情况紧急时可直接选用 300～360J。

2. 如果临床血流动力学尚稳定者，可先选用抗心律失常药物治疗，无效时再选择电复律。一般首选利多卡因，其有效率在 40%～50%之间。也可首选胺碘酮，其有

效率文献报道可达70%，尤其对冠心病所致室速。索他洛尔静脉注射的转复率也可达65%左右。对特发性室速（分支型室速）应用维拉帕米静脉注射终止室速效果可达90%以上。

（二）慢性期的处理　该期主要为预防室速的发作，并预防由此而引起的并发症——猝死。治疗原则包括基础疾病的治疗、抗心律失常药物的治疗、外科治疗、射频消融治疗及ICD治疗等。

1. 抗心律失常药物的选用　此为目前最为广泛和有效的治疗方法之一。常用利多卡因、普罗帕酮、美西律、胺碘酮、索他洛尔、硫酸镁及β受体阻断药和维拉帕米等。自从CAST研究结果公布后，目前大多数学者认为Ⅰ类药物虽然能有效地抑制心律失常的发生，但增加了心律失常的相关性死亡和总体死亡率。现在所有的指南都推荐使用Ⅲ类抗心律失常药物为首选，尤其是冠心病患者更是首选胺碘酮或索他洛尔。尽管β受体阻断药抗心律失常作用效果较差，但大量的临床试验结果证实了可改善心脏病患者的预后，可以作为联合用药的理想药物。

2. 经导管射频消融术　射频消融术对合并有器质性心脏病患者的室速效果较差，如果其他方法无效或进行综合处理时可以一试，但对无器质性心脏病的室速，如分支型室速或单形性室速或流出道起源室速效果较好（图16-3-30～图16-3-33），可以作为首选方法之一。常规的标测技术仅仅适用于血流动力学稳定，且可反复诱发的持续性的室速。近年来，随着技术的不断改进和进步，三维标测技术的应用已经能够在窦律下进行基质的标测（如电解剖标测技术，CARTO导航系统）和激动标测（见文末彩图16-3-34、文末彩图16-3-35），或快速标测系统（如非接触标测技术，Ensite 3000系统）等能够对靶点准确定位（见文末彩图16-3-36、图16-3-37），大大提高了成功率。

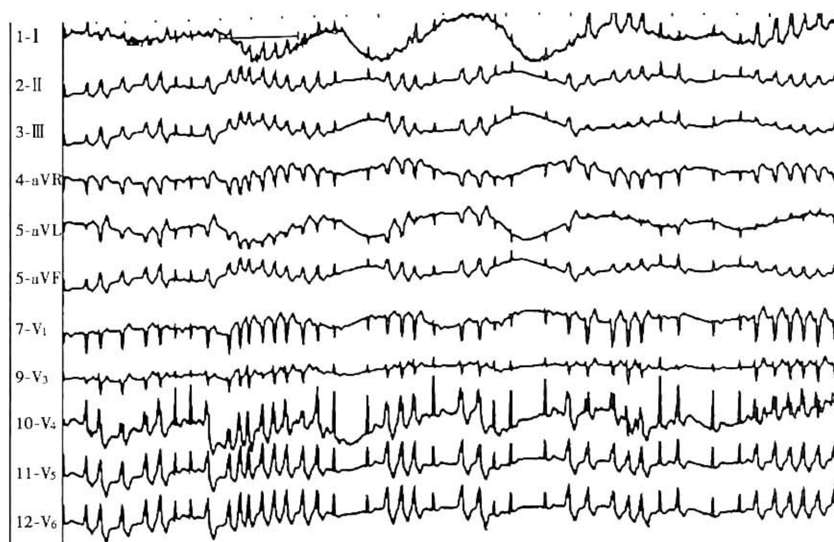


图16-3-30　室性心动过速消融前

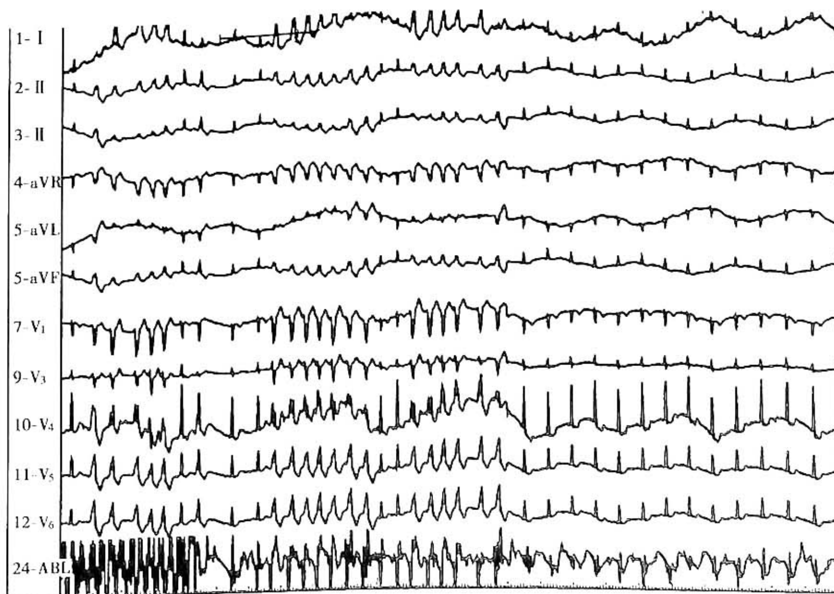


图16-3-31　室速消融过程中见室速终止转变为窦律

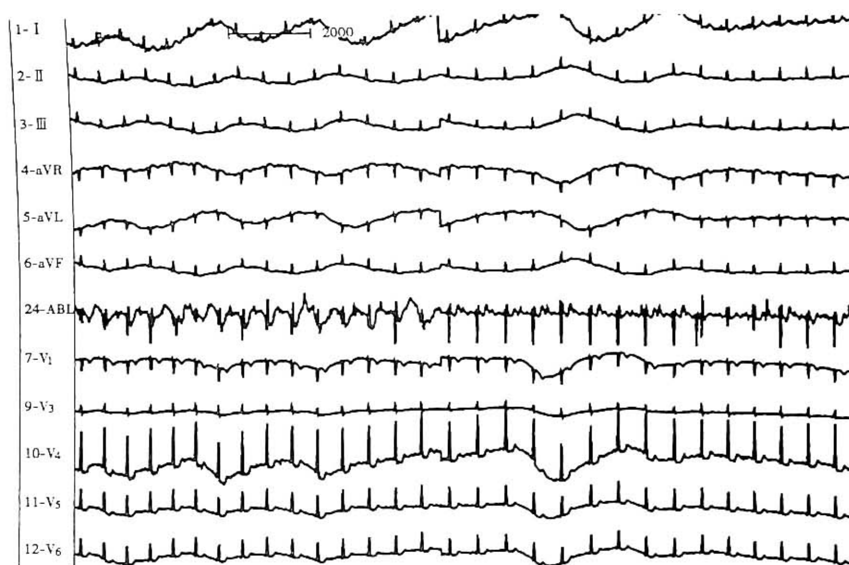


图 16-3-32　室性心动过速消融术后表现为窦性心律

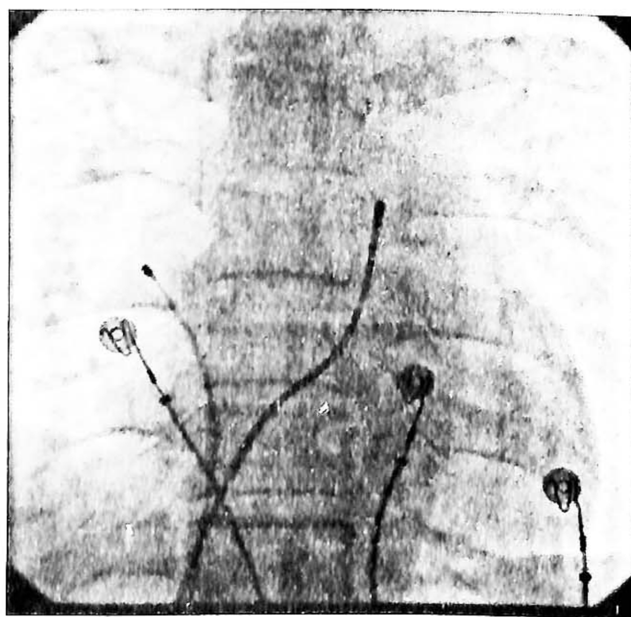


图 16-3-33　为右心室流出道部位起源室速的 X 影像

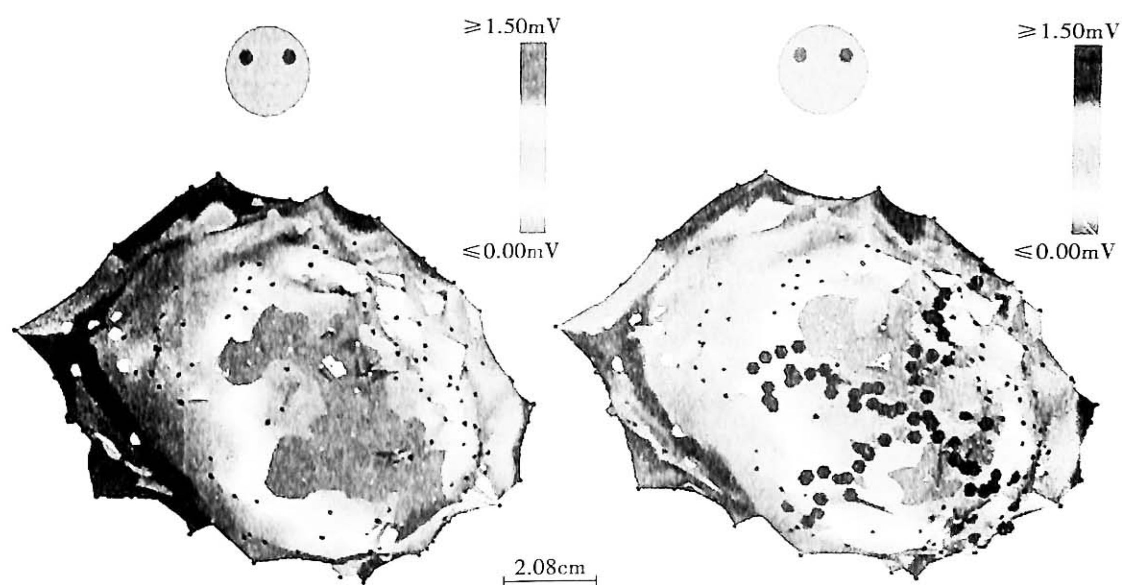


图 16-3-34 在 CARTO 系统下标测到为疤痕相关性室速，并成功消融

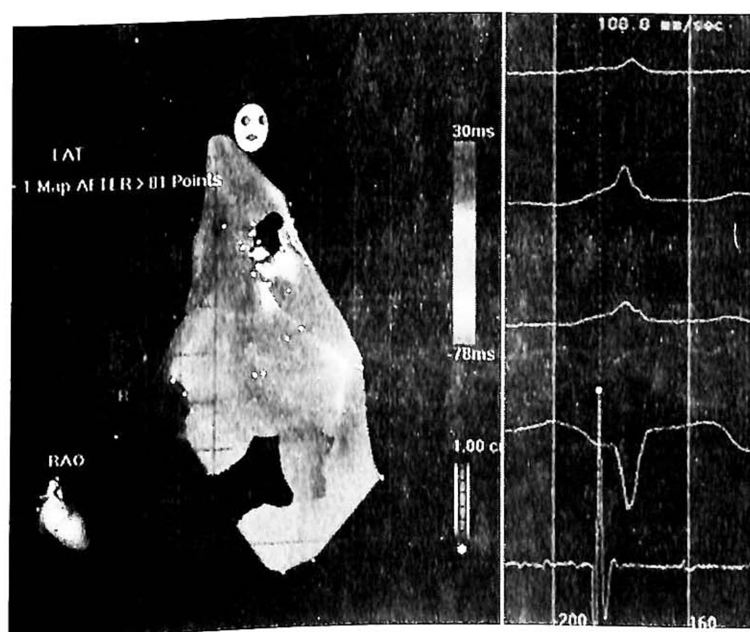


图 16-3-35 在 CARTO 系统激动标测到理想靶点位放电消融成功

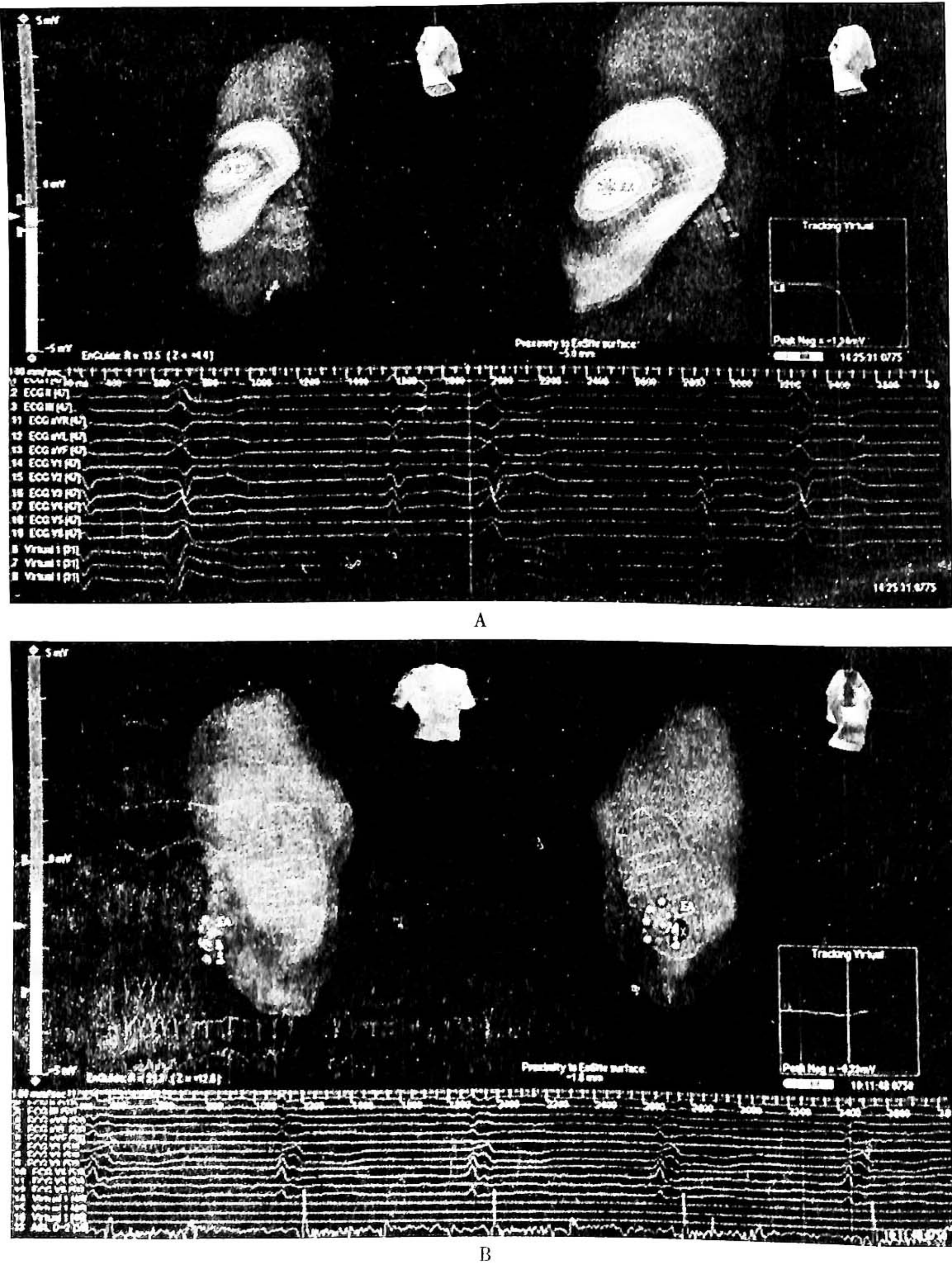


图 16-3-36　在 ensite 3000 系统下应用 ARRAY 技术重建右心室流出道并寻找理想靶点位

A. ARRAY 标测到最早激动点　B. 在通过 ARRAY 标测最早靶点位放电后期前收缩消失



图 16-3-37 X线下见球囊在右心室流出道，大头在寻找靶点

3. 外科手术治疗　外科治疗的适应证为心肌梗死后形成的室壁瘤，或致心律失常性右心室发育不全性心肌病的病灶，可行与室速相关病变的切除。对无器质性病变的心脏可行心内膜或心外膜标测对相应病灶进行切割。有报道进行颈胸交感神经结切除对长 QT 综合征有效。还有文献报道对肥厚型心肌病的肥厚的室间隔进行切除可预防其发生的猝死。

4. 植入式心脏复律除颤器（ICD）　该装置为各大指南推荐的治疗有危及生命的室性心律失常的首选方法。对持续性和反复发生的室速效果较好，但必须注意的是该方法仅仅是治疗心律失常（室速）而对病因无效，且价格昂贵，故如果有其他方法能更好预防和治疗应作为首选。安装此类设备后还应同时进行药物治疗或选择适当时机行射频消融术对病灶进行根治。

三、加速的异位自主节律

为潜在起搏点自律性的加速，亦称非阵发性心动过速。心率常在 70～130 次/分，偶有慢至 60 次/分或快达 140 次/分者。由于频率与窦性心率接近，发作的开始和中止常不易被察觉，因而有“非阵发性”之称。按冲动发生部位可分为房室交接处、心室性和心房性三类，心房性罕见。

【病因和机制】

加速的异位自主心律主要见于急性心肌炎、急性心肌梗死、洋地黄毒性反应、心脏手术及麻醉过程中。发生机制为自发或触发的自律性增高。

【临床表现和心电图表现】

加速的异位自主心律本身并无特殊临床表现，发生于心房颤动时，可使心室律由不规则转为规则。心电图表现，除心率较快外，与交接处心律或室性心律相同。常与窦性心律呈不全性或完全性干扰性房室分离，窦性心率超过异位心律的频率时，异位心律被抑制。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要依据心电图表现，并以此与下列情况相鉴别：窦性心动过速，心率相似但起搏点不同；阵发性异位心动过速，起搏点相似，心率明显快于非阵发性者；高度房室传导阻滞，有房室分离表现，但心房率大多超过心室率，而加速的异位自主心律心室率则大多超过心房率。

【治疗】

主要针对病因进行治疗。对心功能良好的患者，心动过速本身多不影响血流动力状态，极少发展为严重心律失常。发生在器质性心脏病心功能不全的患者时，应积极治疗病因，防止导致心力衰竭等严重后果。

四、心房扑动

朱文青

心房扑动（简称房扑）是一种起源于心房的异位性心动过速，是心房快速而规律的电活动，频率在 250～350 次/分之间，至少在一个体表心电图导联上心房波间无明确的等电位线。它导致快而协调的心房收缩，心室律多数呈规则（房室传导比例多为 2：1～4：1），少数呈不规则比例传导（房室传导比例不匀），心室率常在 140～160 次/分之间，房扑分为阵发性和持久性两种类型，其临床发生率较房颤少。房扑的发生常提示合并有器质性心脏病。

【病因】

1. 器质性心脏病　房扑几乎总是见于器质性心脏病患者，很少见于正常人。最常见于风湿性心脏病，以二尖瓣狭窄者最为多见，其次是冠心病，也可见于心肌病、心肌炎、高血压心脏病、慢性肺源性心脏病、病态窦房结综合征、某些先天性心脏病（尤其是房间隔缺损）、肺栓塞、慢性缩窄性心包炎、急性心包炎等。

2. 心外疾病　最常见的为甲状腺功能亢进症，其他原因还有心胸外科手术后、心导管检查、糖尿病性酸中毒、低血钾、低温、缺氧、急性胆囊炎、胆石症、烧伤、全身感染、蛛网膜下腔出血，尤其是原有器质性心脏病患者更易发生。精神过度紧张、激动、过度疲劳等均可诱发心房扑动。

3. 药物　药物引起者较少见，但可见于洋地黄中毒。

4. 正常人　偶见于无器质性心脏病的正常人。

【发病机制】

目前认为系心房内环形折返机制所致心房扑动，此

外局灶性异位起搏点自律性增高所致也可能是因素之一。

根据房扑大折返环路的缓慢传导区是否位于三尖瓣环与下腔静脉交接的峡部，将心房扑动分为：①典型房扑（图16-3-38、图16-3-39），又称峡部依赖性心房扑动，即Ⅱ、Ⅲ、aVF导联F波向下的Ⅰ型心房扑动；②非典型房扑，又称非峡部依赖性心房扑动，即Ⅱ、Ⅲ、aVF导F波向上的Ⅱ型心房扑动。

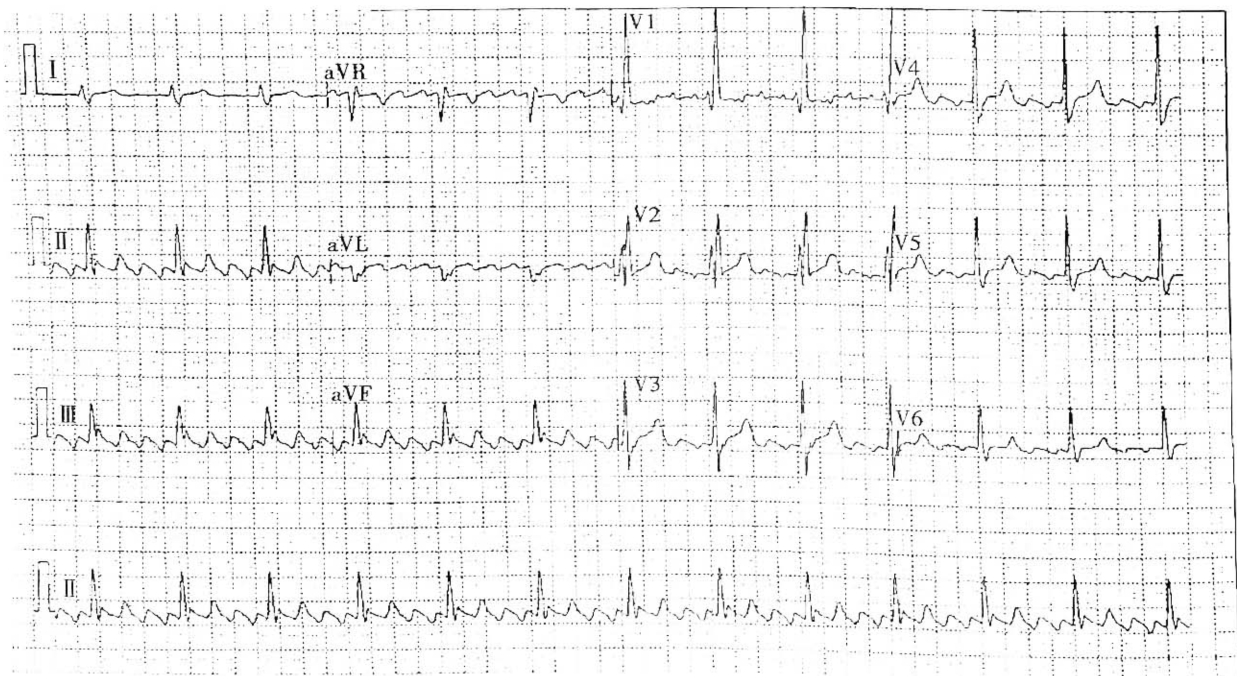


图 16-3-38 心房扑动呈3：1房室下传

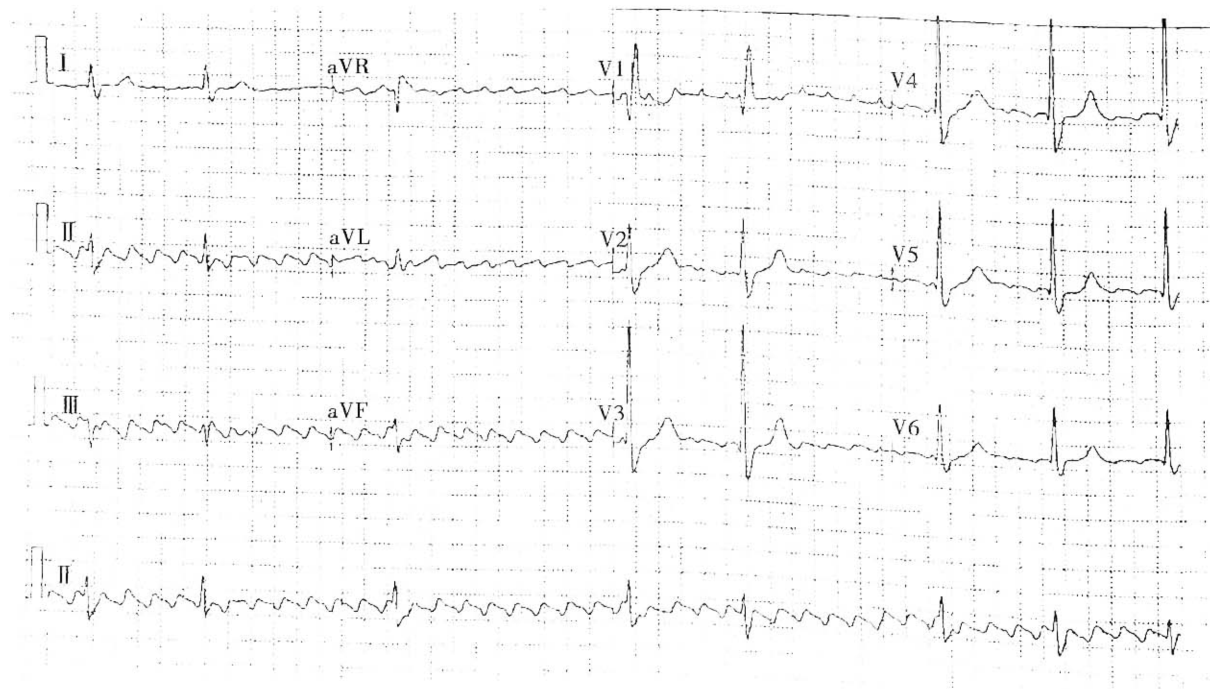


图 16-3-39 慢性心房扑动呈不同比例房室下传

【临床症状】

心房扑动大多数为阵发性，常突然发作、突然终止，每次发作可持续数秒、数小时、数天。若持续时间超过2周即为持续性发作，又称慢性心房扑动。个别病例有达数年者。心房扑动也可由心房颤动转变而来。心房扑动如为持续性者，则大多变为慢性（永久性）心房颤动。阵发性心房扑动也有部分可转为慢性心房颤动。

临床上有无症状取决于是否存在基础心脏病和心室率的变化。当房室传导比例为3：1与4：1时，其房扑的心室率接近正常值，故而对血流动力学影响较小，症状可无或轻，或仅有轻微的心悸、胸闷等；当房室传导为2：1甚至达1：1时，心室率可超过150～300次/分，血流动力学可明显受累，患者可出现心悸、胸闷、头晕、精神不安、恐惧、呼吸困难等，甚至可诱发心绞痛，特别是老年患者或原有心脏病较严重者，心室率显著的增快可诱发或加重心力衰竭的发生。

体检可发现：①如患者房室呈规律传导（2：1或3：1），此时表现为心律整齐；当呈2：1～4：1甚或4：1～6：1不同比例交替下传时，则表现为心律不齐。此时听诊第一心音强弱不等、间隔不一，应与心房颤动鉴别；②运动可加速心房扑动的房室传导比例，如由4：1变为2：1传导，心室率可增快并可成倍增加；当停止运动后，心室率又可逐渐恢复到原来的心率值；③压迫颈动脉窦可抑制心房扑动的房室传导比例，使2：1变为3：1或4：1等，心室率变慢。当出现房室传导不同比例时，心律可不齐。停止压迫颈动脉窦后即可恢复原来的心率。

【心电图特点】

1. 窦性P波消失，代之以连续（无等电位线）形态、振幅相同、间距相等，频率为250～350次/分呈锯齿状或波浪状（F波）。

2. QRS波群形态与窦性相同，有时因F波的影响，QRS波群形态可稍有差异。

3. 常见房室传导比例为2：1，也可呈3：1、4：1，房室传导比例不固定者心室律可不规则。

4. 有时F波频率和形态不是绝对规则，称不纯性心房扑动或心房扑动-颤动。

【鉴别诊断】

（一）当房扑呈规律房室传导时应与其他规则的心动过速进行鉴别 心室率150次/分左右的房扑需与窦性心动过速和室上性心动过速鉴别。仔细寻找心房活动的波形及其与QRS波群的关系，辅以减慢房室传导以暴露扑动波的措施，不难作出鉴别。房扑与心房率在250次/分左右且伴有2：1房室传导阻滞的房速有时难以鉴别。

（二）当房扑呈不规则的房室传导时应与房颤及频发期前收缩或室上性心动过速等心律失常进行鉴别 心电图检查可以作出诊断。

【治疗】

心房扑动的治疗主要分为两方面：

（一）病因治疗 由于心房扑动大多系器质性心脏病所致。因此，治疗原发病很重要。有时当原发病未能纠正，心房扑动虽用药物控制但很易反复发作。

（二）对症治疗 心房扑动时心室率常常明显增快，尤以活动时更明显，这对原发病影响较大。故原则上除了对极短阵发作的心房扑动且无器质性心脏病依据的患者可以观察外，对其他患者均应及时纠正，使心房扑动转为窦性心律，至少也应将其心室率控制在正常范围内。阵发性或持续性心房扑动的治疗目的有以下几个方面：①终止发作：A. 直流电转复；B. 抗心律失常药：胺碘酮、普罗帕酮（心律平）以及伊布利特等；②维持治疗：当药物或电转复为窦性心律时，需服胺碘酮、普罗帕酮（心律平）及索他洛尔等药物以维持疗效；③采用导管射频消融术或外科手术可达根治目的。

有关抗凝治疗仍有争议，以往的观点认为虽然有报道心房扑动患者左心耳血栓的发生率较高，但尚未证实在电复律后血栓栓塞事件发生率增高。近年来的文献报道认为只要不是窦性心律的情况下均可发生栓塞事件，也应该进行正规的抗凝治疗。发生持续性房扑（超过72小时）后如需要转律，更应该进行正规的抗凝治疗后再行转复（药物或电转复）。

1. 终止发作

（1）直流电复律术：电复律是转复窦性心律的最有效方法，成功率可高达94%～100%。最适用于持续性心房扑动而药物治疗无效者。对于预激综合征合并心房扑动，或伴有明显血流动力学障碍需要紧急复律的心房扑动，宜首选电复律治疗。急性心肌梗死伴心房扑动者由于心室率过快也应用电复律。通常应用25～50J即可成功转复。

电复律的缺点：复发率高，约有20%的患者在复律后数天内又复发。文献报道转复后又复发者，在3个月内者约有20%，在3个月后约有50%，在1年后者为66%。复发率与心房扑动持续时间的长短有关，持续时间长的复发率高。故在复律后应服用抗心律失常药物进行预防。

（2）药物转复：药物对心房扑动转律效果欠佳，目前尚无特别有效的药物。伊布利特和维纳卡兰等对房扑的转复带来希望，文献报道有效率可高达50%～70%。但在国内尚无产品。目前国内主要应用的药物如下。

1）胺碘酮：建议按5mg/kg剂量将胺碘酮加入5%葡萄糖液20ml中缓慢静脉推注。注射时间不得短于5分钟。15分钟后如无效可再给予上述剂量1次。如有效可改用维持量10～20mg/kg，加入250～500ml 5%葡萄糖液中静脉滴注24小时。从静脉注射的第1天起同时口服胺碘酮，200mg/次，3次/日，服7天；然后200mg/次，2次/日，服7天；最后200mg/次，1次/日维持。

2）普罗帕酮：常规首剂70mg，稀释于5%葡萄糖液20ml中缓慢静脉推注，10分钟后如不复律可重复1次，静注总量不超过210mg。

3）索他洛尔：按1.5mg/kg剂量将索他洛尔稀释于生理盐水20ml中。缓慢静脉推注10分钟。观察30分钟，若未转复可重复该剂量一次。转复率在40%左右。口服转

复法：每次40～80mg，2次/日，通常日总量超过320mg/d可产生严重不良反应，该药半衰期长，且随剂量增加发生尖端扭转型室速的发生率增加。低钾、低镁加重索他洛尔毒性作用。用药期间应监测心电图变化，当QTc≥0.55s时，应考虑减量或暂时停药。窦性心动过缓、心力衰竭者不宜应用。

4）伊布利特（ibutilide）：转复成功率为53%。剂量成人体重≥60kg者用1mg溶于5%葡萄糖液50ml内静脉缓慢推注（10分钟），若心律失常仍未终止，10分钟后可重复1次。成人体重<60kg患者推荐剂量为开始0.01mg/kg，按上法应用。如心律失常终止或出现非持续（持续）室性心动过速或明显QT延长均需立即停药。在应用该药后至少要留院监测4小时以上，有文献报道应用该药4小时内仍可发生恶性室性心律失常事件。静注至少4小时以后才能应用Ⅰa和Ⅲ类抗心律失常药。肝肾功能不全者无须调整剂量。

5）洋地黄：转复成功率为40%～60%。有报道第一次发生的心房扑动用洋地黄转复成功率为90%。是既往常用的首选药。尤其适合伴发于心力衰竭时的心房扑动。不足之处为起效慢，对体力活动等交感神经兴奋时的心室率控制不满意。用西地兰0.4mg加入5%葡萄糖液20ml中缓慢静脉推注至少10分钟，如无效可以再追加0.2～0.4mg，但24小时内不应大于1.2mg。

2. 预防发作 在应用上述5种药物转复有效后可以继续口服此类药物维持窦律。如不能转复为窦性心律，但有一定的降心室率作用，可改为口服。此外，如上述药物无效不能转复，则以控制心室率为主。可以选择的药物有地尔硫䓬和维拉帕米，β受体阻断药与地高辛合用对维持窦律和控制心室率均有较好的效果。

3. 根治疗法

（1）外科手术：手术分隔病灶心房，维持窦性心律下传心室，或造成完全性房室传导阻滞之后安装心脏起搏器，以达到控制心室率的目的，此方法已极少用于临床。

（2）经导管射频消融术：典型心房扑动（Ⅰ型心房扑动、峡部依赖性心房扑动）消融成功率>90%，复发率为10%左右。消融靶点在下腔静脉开口和三尖瓣环之间的峡部，即是心房扑动折返环的解剖关键部位，行线性消融。实现峡部双向性传导阻滞（见文末彩图16-3-40）。非典型心房扑动（Ⅱ型心房扑动、非峡部依赖性心房扑动）消融成功率低，常需要三维标测技术和普通电生理检查方法相结合并根据折返环的路径、主要峡部和屏障选择合理的消融路径。

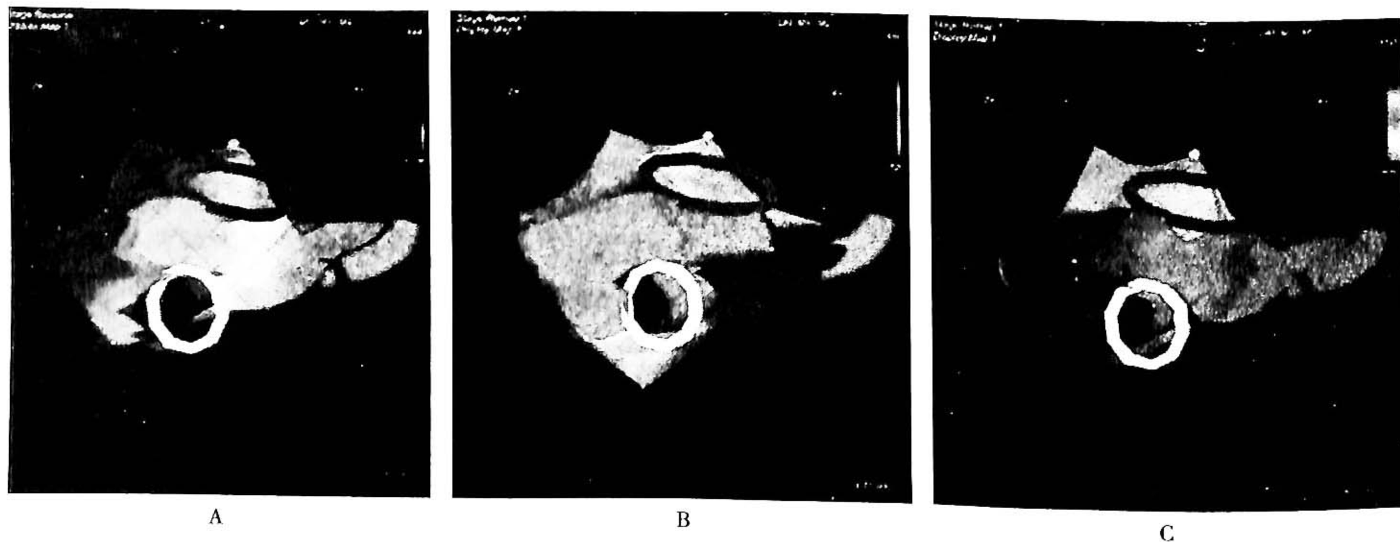


图16-3-40 峡部双向性传导阻滞

A. 为心房扑动时激动沿三尖瓣峡部呈逆时针方向传导 B. 为消融峡部后右房下起搏见传导不能从峡部传导呈顺钟向传导 C. 为消融峡部后冠状静脉窦起搏传导仍然不能通过峡部，激动沿逆钟向方向传导

五、心房颤动

朱文青

【心房颤动的定义和分类】

心房颤动（atrial fibrillation，AF）简称房颤，是临床上最常见的心律失常之一。是指规则有序的心房电活动丧失，由心房主导折返环引起许多小折返环导致的房律紊乱，是最严重的心房电活动紊乱。无序的颤动使心房失去了有效的收缩与舒张，泵血功能恶化或丧失。它几乎见于所有的器质性心脏病，在非器质性心脏病也可发生。由于可引起严重的并发症，如心力衰竭和动脉栓塞，因此严重威胁人类健康。

2010年欧洲心脏病学会（ESC）会议上公布了《心房颤动治疗指南》。该指南将房颤分为五类：首次诊断的房颤、

阵发性房颤、持续性房颤、长程持续性(long-standing persistent)房颤和永久性房颤。该指南增加了长程持续性房颤的概念,定义为房颤持续时间超过1年,拟采用节律控制策略,即导管消融治疗。这一概念是适应了当前导管消融治疗新时代的特殊名词,毋庸置疑,导管消融使房颤治愈成为可能,可以遏制、逆转房颤致房颤的重构进程,房颤不再是永久性疾病。

1. 首次诊断的房颤(first diagnosed AF) 第一次心电图发现为房颤,无论持续时间或房颤相关临床状况的严重程度如何。

2. 阵发性房颤(paroxysmal AF) 房颤持续短于48小时,可自行终止。虽然房颤发作可能持续到7天,但48小时是个关键的时间点,有重要的临床意义。超过48小时,房颤自行终止的可能性会降低,需考虑抗凝治疗。

3. 持续性房颤(persistent AF) 房颤持续超过7天,或者需要转复治疗(药物转复或者直接电转复)。

4. 长程持续性房颤(long-standing persistent AF) 房颤持续时间超过1年,拟采用节律控制策略,即接受导管消融治疗。长程持续性房颤是在导管消融时代新出现的名词,导管消融使房颤治愈成为可能,因此,房颤已不再是"永久性"。

5. 永久性房颤(permanent AF) 是指房颤已为患者及其经治医师所接受,从而不再考虑节律控制策略的类型;换言之,一旦决定采取节律控制策略,该型房颤将重新定义为长程持续性房颤。

6. 孤立性房颤(silent AF,或无症状性房颤) 是分类外较为特殊的一种情况,患者可能以偶尔体检或缺血性卒中或心动过速心肌病为首发症状,可以是上述五种类型中的任何一种。

【心房颤动的流行病学】

尽管房颤是很常见的心律失常,但在健康人群中的发生率并不高。而随着年龄的增长,房颤发生率呈急剧性的增加。据统计,房颤总体人群患病率为0.4%~1.0%,60岁以上者在2%~4%,60岁以后每10年发病增加1倍,80岁以后发病率可达8%~10%。Framingham心脏研究的42年随访观察房颤的发病率:男性2.15%,女性1.71%,房颤在心脏病患者中的发生率约为4%,在心脏病的进展期甚至高达40%。合并房颤后心脏死亡率增加2倍,如无适当抗凝,脑卒中发生率高5倍。孤立性房颤缺血性脑卒中的危险增加仅发生在60岁以上的患者。房颤是目前因心律失常而住院的最常见原因,仅在美国大约有150多万慢性房颤患者。

国内一组大规模流行病学研究对14个自然人群的29 079例进行了调查,其中房颤患病人数为224例,房颤患病率为0.77%,根据中国1990年标准人口构成标准化后患病率为0.61%,其中房颤患病率在50~59岁人群中为0.5%,而大于80岁组上升为7.5%。中国男性房颤总发生率约为0.9%,略高于女性的0.7%($P=0.013$)。房颤发生率按病因分类结果显示,在所有房颤患者中,瓣膜性、非瓣膜性和孤立性房颤所占比例分别为12.9%、65.2%和21.9%。非瓣膜性房颤发生率明显高于瓣膜性房颤和孤立性房颤($P<0.01$),其中1/3为阵发性房颤,2/3为持续或永久性房颤。两组患者的脑卒中患病率相近(13.1%比14.7%),非房颤人群脑卒中的患病率仅为2.36%,提示房颤是严重危害中国人健康的疾病之一。

【病因】

房颤无论性别、年龄、有无器质性疾病均可发生,但老年人居多。房颤既可以是心脏疾病,又可以是全身疾病的临床表现。引起房颤的病因很多,主要为心脏本身的疾病。发达国家以冠心病、心肌疾病为主,发展中国家则以风湿性心脏瓣膜病为最多。老年人可由隐匿的甲状腺功能亢进症或房间隔缺损所致。少数房颤找不到明确病因被称为孤立性房颤或特发性房颤。常见病因如下。

1. 高血压 高血压在房颤原因中的比率为9.3%~22.6%,房颤的发生与高血压所致肥厚心肌的心电生理异常、肥厚心肌缺血及肥厚心肌纤维化有关。由于心肌肥厚及纤维化,心室顺应性减退,心房压升高及左心房增大,加上心肌缺血,从而诱发房性电生理紊乱而导致房颤。

2. 冠心病 在冠状动脉造影中显示有明显冠状动脉狭窄者中发生房颤者占0.6%~0.8%,急性心肌梗死者房颤的发生率占10%~15%。

3. 风湿性心脏瓣膜病 风湿性心脏瓣膜病仍是房颤的常见原因,尤其多见于二尖瓣狭窄合并关闭不全。其中二尖瓣狭窄患者中41%合并有房颤,而主动脉瓣病变发生房颤的机会较小。患者发生房颤的平均年龄大约为37岁,以女性居多。

4. 肺源性心脏病 肺源性心脏病发生房颤的报道为4%~5%。常呈阵发性,其原因与肺内反复感染、长期缺氧、酸中毒及电解质紊乱有关。

5. 先天性心脏病 在先天性心脏病中房颤主要见于房间隔缺损。

6. 心肌病 各种类型的心肌病均可以发生房颤,发生率在10%~50%之间,成人多见,儿童也可发生。以原发性充血性心肌病为主,约占20%。

7. 甲状腺功能亢进 房颤是甲亢的主要症状之一,甲亢患者中房颤的发生率在15%~20%,老年人甲亢者可能存在心肌的器质性损害,易发生慢性房颤。房颤可能成为有些患者的首发表现。

8. 预激综合征 需要提及的是虽然预激综合征的主要表现是阵发性房室折返性心动过速,但其合并房颤的机会很高。文献报道预激综合征同时发生房颤的机会约占12%~18%。一般认为心室预激的房颤发生率与年龄有关,在儿童患者很少发生,而高龄患者则合并房颤发生率较高。

【发病机制】

目前的研究发现房颤的发生机制主要涉及两个基本方面。一是房颤的触发因素。触发因素的表现是多种多样的，包括交感和副交感神经刺激、心动过缓、房性期前收缩或心动过速、房室旁路和急性心房牵拉等。二是房颤发生和维持的基质。心房具有发生房颤的基质是房颤发作和维持的必要条件，以心房有效不应期的缩短和心房扩张为特征的电重构和解剖重构是房颤持续的基质，重构变化可能有利于形成多发折返子波。此外，还与心房某些电生理特性变化有关，包括有效不应期离散度增加、局部阻滞、传导减慢和心肌束的分隔等。目前认为房颤是多种机制共同作用的结果。

（一）折返机制

1. 多发子波折返　Moe 及其同事于 1955 年提出的多发子波折返学说占据着统治地位。他们认为波阵面在心房内传布的过程中分裂成几部分，从而各自产生具有自我复制能力的“子波”。任一时刻出现的微波的数量取决于心房不同部分的不应期、质量以及传导速度。异位局灶快速冲动发放引起的单个或成对的房性期前收缩或心动过速是房颤最常见的一个触发因素。房性期前收缩可引起心房内多个子波折返而导致房颤，但是若心房内没有形成多条折返径路的基质，即使有触发因素，也不能发生房颤；反之，有形成多个子波折返激动的异常基质存在，若没有触发因素，房颤也很少发生或复发。

2. 自旋波折返　20 世纪 80 年代末，Winfree 等提出了颤动的自旋波折返假说，认为自旋波的产生与波裂现象有关。心脏通常被点兴奋源产生的环形波或线性兴奋源产生的平面波所控制。兴奋波的去极化波阵面之后紧随着复极化带，波阵面与其复极化波尾之间的距离为波长。平面波和环形波的波阵面上所有点向前扩散的速度相对恒定，这样，波阵面不可能与复极化波尾相遇。然而，如果心肌兴奋性恢复不一致，波阵面与复极化波尾可能在某一特定点遭遇而发生波裂。波裂形成时，波阵面曲率达到最大限度，以致兴奋波被迫开始围绕某一小区域旋转。这一由未被兴奋的可兴奋心肌组织构成的区域即为自旋波核心或转子。自旋波折返的一个显著特征是：其核心为未被兴奋的可兴奋心肌。自旋波折返的主旨在于房颤的有序性，即貌似随机无序的电活动实质上是某一确定机制所决定的有序活动。

（二）触发机制　早在 1953 年 Scherf 等就提出异位局灶自律性增强是房颤发生机制的假说。Haissaguerre 等首先采用导管射频消融异位局灶和（或）其冲动引起的房性期前收缩来治疗阵发性房颤取得了成功，并发现肺静脉的异位兴奋灶可通过触发和驱动机制发动和维持房颤，而绝大多数异位兴奋灶（90%以上）在肺静脉内，尤其左、右上肺静脉。肺静脉内心肌袖（myocardial sleeve）是产生异位兴奋的解剖学基础。组织学上可看到肺静脉入口处的平滑肌细胞中有横纹肌成分，即心肌细胞呈袖套样延伸到肺静脉内，而且上肺静脉比下肺静脉的袖套样结构更宽更完善，形成心肌袖。腔静脉和冠状静脉窦在胚胎发育过程中亦可形成肌袖，并有这种可以诱发房颤的异位兴奋灶存在。异位兴奋灶也可以存在于心房的其他部位，包括界嵴（crista terminalis）、房室交界区、房间隔、Marshall 韧带和心房游离壁等。

（三）自主神经机制　心房肌的电生理特性不同程度地受自主神经系统的调节。许多研究发现自主神经张力改变在房颤中起着重要作用。Coumel 等称其为神经源性房颤，并根据发生机制的不同将其分为迷走神经性房颤和交感神经性房颤两类。前者多发生在夜间或餐后，尤其多见于无器质性心脏病的男性患者；后者多见于白昼，多由运动、情绪激动和静脉滴注异丙肾上腺素等诱发。迷走神经性房颤与不应期缩短和不应期离散性增高有关；交感神经性房颤则主要是由于心房肌细胞兴奋性增高、触发激动和微折返环形成。而在器质性心脏病中，心脏生理性的迷走神经优势逐渐丧失，交感神经性房颤变得更为常见。

（四）其他　电重构在房颤的发生和发展中也起着重要的作用，房颤时心房有效不应期的缩短可导致房颤的发作频率增加，发作持续时间延长，即使没有器质性病变者，仅电重构也能使房颤发作并持续。电重构的主要机制是离子通道的重构。多数学者认为短暂外向性钾电流通道、L 型 Ca^{2+} 通道及电流密度的下调，在心房电重构的发生和维持中发挥着重要的作用。

【临床症状】

房颤的临床表现为多样性，既可有症状，也可无症状，即使对于同一患者亦是如此。房颤的症状取决于发作时的心室率、心功能、伴随的疾病、房颤持续时间以及患者感知症状的敏感性等多种因素。大多数患者感觉有心悸、呼吸困难、胸痛、疲乏、头晕和黑矇等症状，部分患者还有多尿表现。部分房颤患者无任何症状，仅仅是在体检或偶然的机会出现房颤的严重并发症，如卒中、栓塞或心力衰竭时才被发现。有些患者有左心室功能不全的症状，可能继发于房颤时持续的快速心室率。晕厥并不常见，但却是一种严重的并发症，常提示存在窦房结障碍及房室传导功能异常或存在房颤转律过程中血栓形成后脱落所致。

【心电图表现】

房颤的心电图表现（图 16-3-41）为：①P 波消失代之以大小、形态及时限均不规则的颤动波（f 波）；频率在 350～600 次/分，f 波可以相当明显类似不纯房扑；也可以纤细而难以辨认；②R-R 间距绝对不规则。

房颤时的心室率取决于房室结的电生理特性、迷走神经和交感神经的张力水平，以及药物的影响等。如果房室传导正常，则伴有不规则的快速心室反应；如果合并房室阻滞，由于房室传导系统发生不同程度的传导障碍，可以出现长 RR 间期。但是，房颤时由于房室传导组织生理不应期

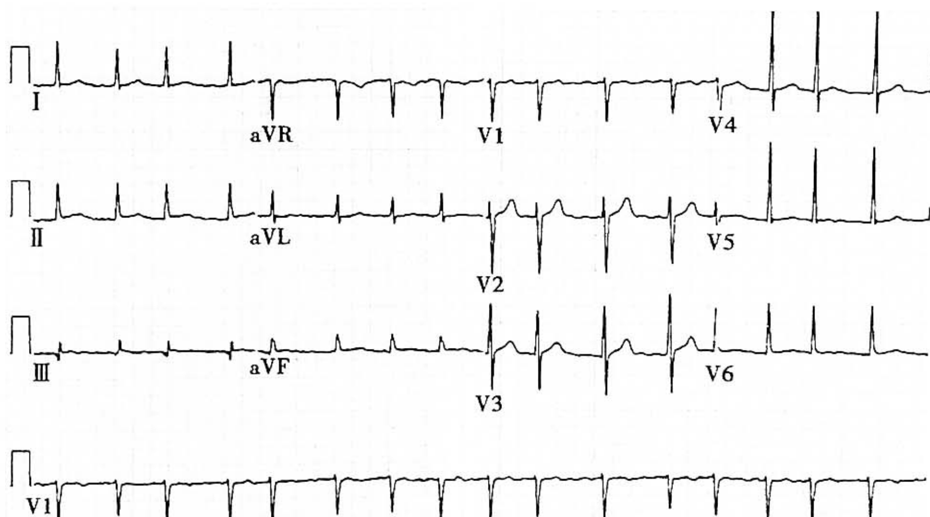


图 16-3-41 心房颤动

图中所示为P波消失，出现不规则的f波，心室率不整

的干扰、连续的隐匿性传导、睡眠时迷走神经张力增高以及影响心脏自主神经张力的因素亦可造成室上性激动延迟或不能下传引起长RR间期。房颤患者发生长间歇较为常见，所以普通心电图上出现长RR间期，不能轻易地诊断为房颤合并高度房室传导阻滞。患者在清醒状态下频发RR间期≥3.0s，同时伴有与长RR间期相关症状者，作为房颤治疗时减药、停药或植入心脏起搏器的指征可能更有价值。房颤时如果出现规则的RR间期，常提示房室阻滞、室性或交界性心律。如出现RR间期不规则的宽QRS波群，常提示存在房室旁路前传或束支阻滞。

【鉴别诊断】

（一）心房颤动伴室内差异性传导与室性期前收缩的鉴别 室性期前收缩的特点为：①V_1导联QRS波呈单向或双向型，V_6呈QS或rS型；②以左束支阻滞多见；③有固定的联律间期，后有完全性代偿间歇；④畸形QRS波的起始向量与正常下传者不同。

（二）心房颤动伴室内差异性传导与室性心动过速的鉴别 ①前者的节律大多绝对不规则，心率极快时才基本规则，而后者基本规则（R-R间期相差仅在0.02～0.04s）或绝对规则；②前者QRS时限多为0.12～0.14s，易变性大；而后者QRS时限可大于0.14s，如>0.16s则肯定为室性心动过速，此外易变性小；③前者无联律间期也无代偿间歇，后者有联律间期并固定，发作终止后有代偿间歇；④前者无室性融合波而后者有；⑤V_1～V_6导联QRS波方向一致，都向上或都向下，高度提示室性心动过速；⑥如出现连续畸形QRS波时，如电轴发生方向性改变者。多为室性心动过速（扭转型室性心动过速）。

（三）预激综合征合并心房颤动与室性心动过速的鉴别 室性心动过速的特点是：①心室率在140～200次/分，大于180次/分者少见；②心室节律可稍有不齐或完全整齐，R-R间期相差仅0.02～0.04s；③QRS波很少呈右束支阻滞图形，无预激波；④可见到心室夺获、有室性融合波；⑤室性心动过速发作前后的心电图可出现同一形态的室性期前收缩。

预激综合征伴心房颤动的特点（图16-3-42）是：①心室率多在180～240次/分；②心室节律绝不规则，R-R间期相差可大于0.03～0.10s；③QRS波宽大畸形，但起始部可见到预激波；④无心室夺获故无室性融合波；⑤发作前后，心电图可见到预激综合征的图形。

（四）心房颤动与房室交接区性心律的鉴别 在某些情况下，心房颤动的f波非常细小，以致常规心电图上不能明显地显示出来，此时容易误诊为房室交接区性心动过速。但心房颤动时心室律是绝对不规则的（伴三度房室传导阻滞除外）；而房室交接区性心律是绝对匀齐的。此外，如能加大增益f波可能会出现。如能在特殊导联（如食管导联）描记到f波，即可确诊为心房颤动。

【心房颤动的治疗】

众所周知，无论何种类型的房颤在临床上均能产生诸多不良后果，所以需加以预防和治疗。治疗的主要原则有：①尽量寻找引起房颤的基本病因并加以治疗，如纠正心脏瓣膜病变，纠正低血压，改善心脏功能、心肌缺血，控制甲状腺功能亢进等；②消除易患因素，转复和维持窦性心律；③预防复发；④控制心室率；⑤预防栓塞并发症，减少病残率提高患者生活质量，延长生命。

（一）病因治疗 房颤的病因治疗至关重要，积极治疗原发性心脏病才容易使房颤转复为窦性心律，并使之转复后长期维持。即使不能治愈病因，能解除血流动力学异常也很重要。在冠心病、高血压、心肌病等情况下，如心肌缺血改善、心衰纠正、血压控制良好，房颤转复的机会增加并能长时间维持窦性心律。风湿性心脏病二尖瓣狭窄并房颤



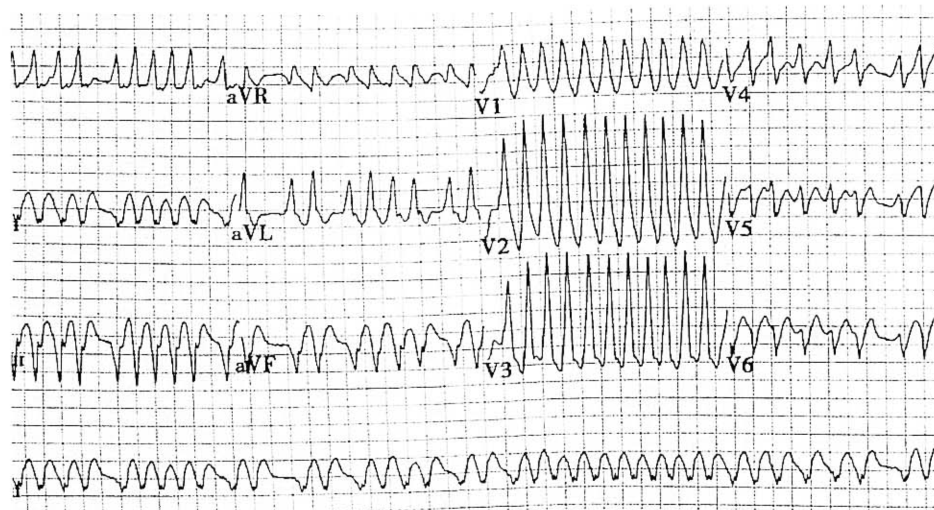


图 16-3-42　心房颤动合并预激综合征

图中所示为心房颤动，快速性心室率（绝对不齐），合并有预激综合征

患者，实行手术去除病因后许多患者能在复律后长期维持窦性心律。

（二）药物治疗　心房颤动的药物治疗包括药物复律、控制心室率及抗凝。

1. 药物复律　目前国内临床上常用于复律的药物有胺碘酮、普罗帕酮、多非利特、伊布利特等。

（1）药物复律的适应证：①持续性房颤小于半年，或经超声检查证实心房内无血栓；②对于阵发性房颤患者，在房颤发作或发作间歇期均可以治疗；③电复律后用药物维持窦性心律。

（2）药物的选择：在心房颤动进行药物复律时应该遵守的临床选药原则是：

1）无器质性心脏病的阵发性心房颤动及有器质性心脏病（但非冠心病亦不伴左心室肥厚）的阵发性心房颤动者，可首选Ⅰc类药如普罗帕酮，次选索他洛尔、伊布利特（ibutilide）。若仍无效，可选用胺碘酮，但也可作为首选。

2）有器质性心脏病或心力衰竭者：胺碘酮为首选药。

3）冠心病（包括急性心肌梗死）合并心房颤动者：应首选胺碘酮，次选索他洛尔。

4）迷走神经介导性心房颤动：选用胺碘酮，或胺碘酮与氟卡尼联合应用，也可用丙吡胺。

应该注意的是对器质性心脏病合并心房颤动患者，尤其是冠心病和心力衰竭患者，应尽量选用胺碘酮、索他洛尔，避免使用Ⅰa类（奎尼丁）和Ⅰc类（普罗帕酮）药物。

胺碘酮静脉注射转复房颤的成功率为34%～69%，口服转复成功率在15%～40%，但由于其严重副作用临床应用受到限制。

普罗帕酮静脉注射可以转复房颤，对近期发生者效果较好，其特点是不良反应较少，但对合并器质性心脏病者应慎用。

伊布利特静脉注射后1小时左右起效，其转复房扑效果较房颤好。对长程房颤效果差，文献报道大约有4%患者注射后发生扭转型室速，且在女性更易发生，因此，应用时应在监护下进行，用药后监护时间不少于5小时。

目前很少应用奎尼丁和普鲁卡因酰胺进行转复，主要是考虑其严重的不良反应，丙吡胺和索他洛尔转复房颤效果不确定。

近年来，新药在房颤转复中逐渐占有一定地位，如决奈达隆和维纳卡兰等对房颤的转复有较好的疗效。

决奈达隆：是一种新型Ⅲ类抗心律失常药物，其结构与胺碘酮结构相似，但不含碘，心外不良反应少，常用剂量为400mg每日两次，临床试验其能降低房颤患者心血管病的住院率和心律失常的病死率，但维持窦律的有效性不及胺碘酮，指南推荐为轻或无器质性心脏病非永久性房颤的一线用药，但禁用于心功能NYHAⅢ～Ⅳ级心衰和新近（4周内）仍有失代偿的心衰患者。

维纳卡兰（vernakalant）：维纳卡兰是目前市场上第一个心房选择性的房颤治疗药物，其同时作用于钠离子和钾离子通道。该药经过肝脏色素 P_{450} 2D6同工酶代谢，半衰期大约在4～8小时，均不受年龄、肾功能及其他药物等影响。该药引起室性心律失常的副作用发生率低。目前维纳卡兰被欧盟批准用于新近发生房颤（非外科手术患者发作时间≤7天，手术后患者发作时间≤3天）的成年患者的复律治疗。

2. 控制心室率　对于已不适合药物转复或药物及电复律转复失败的老年患者，治疗目的则是控制心室率。目前常用药物有：

（1）洋地黄：对于有明显症状或伴有血流动力学变化的快速房颤，应及时控制心室率，洋地黄是最常用于减慢心率的药物。

1）西地兰：用于急性房颤的常用方法：0.2～0.4mg溶于5%葡萄糖20ml中缓慢静注至心室率达到满意程度，半小时后酌情重复上述剂量。需要注意的是西地兰有促进

激动经旁道传导的作用，对于预激综合征伴房颤要慎用。

2）地高辛：该药是目前控制心室率最常用的药物，适用于慢性房颤控制心室率。用法一般为0.125～0.25mg/d一次口服。地高辛的作用机制：通过迷走神经作用于房室结，从而减慢房室传导降低心室率。

（2）β受体阻断药：此药也常用于减慢房颤患者的心室率，主要用于增强运动时房颤心室率的控制，对静息时的心室率也有控制作用并可使心室律相对规则，可与地高辛合用，其作用机制为直接抑制房室传导。常用药为美托洛尔、阿替洛尔、比索洛尔等。

（3）钙通道阻断药：主要指非二氢吡啶类钙通道阻断药，如维拉帕米、地尔硫䓬（硫氮䓬酮），可延长房室结不应期，减慢房室结传导速度，可减慢安静及运动时房颤的心室率，特别是当患者合并有支气管炎支气管哮喘时，宜首先采用维拉帕米静脉用药5～10mg缓慢静注，口服120mg/d，分3次口服；地尔硫䓬主要为口服用药，30～60mg，3次/日。

（4）胺碘酮：因其具有预防猝死的作用，可以作为控制心室率药物之一。临床上应用，疗效较佳。

（5）非药物治疗：当药物控制不满意时，可采用经导管消融房室结，并植入永久性心脏起搏器来达到控制心室率的目的（参见导管消融）。

3. 预防房颤的复发　即复律后窦性心律的维持。无论是药物复律还是电转复窦性心律后，都需要药物来维持窦性心律，如不维持1年内房颤的复发率可达70%～75%。一般来说所有用于复律的药物均可用作预防房颤的复发。在选用抗心律失常药物预防房颤复发时，除了应注意患者的年龄（>60岁）、基础心脏病类型、病变程度、房颤持续的时间（≥3～6个月）、心功能（Ⅲ级以上）之外，还要评估药物的有效性、安全性及耐受性。现有的抗心律失常药物在维持窦性心律中，虽可改善患者的症状，但有效性差，副作用较多，且不降低总死亡风险。选择药物应在考虑其疗效的同时注意以下问题：①脏器的毒性反应：普罗帕酮、氟卡尼、索他洛尔、多非利特、丙吡胺对脏器的毒性反应相对较低；②致心律失常作用：一般说来，在结构正常的心脏，Ⅰc类药物很少诱发室性心律失常。在有器质性心脏病的患者，致心律失常作用的发生率较高，其发生率及类型与所用药物和本身心脏病的类型有关，Ⅰ类药物一般应当避免在心肌缺血、心力衰竭和显著心室肥厚情况下使用。

因此，具体用药原则的共同特点如下：①若无器质性心脏病，首选Ⅰc类药物；索他洛尔、多非利特、丙吡胺可作为第二选择；②若伴高血压，药物的选择与①相同，若有左心室肥厚存在，有可能引起尖端扭转型室性心动过速，故胺碘酮可作为第二选择；但对有显著心室肥厚（室间隔厚度≥14mm）的患者，Ⅰ类抗心律失常药不适宜；③若伴心肌缺血，避免使用Ⅰ类药物，可选择胺碘酮、索他洛尔，也可选择多非利特与β受体阻断药合用；④若伴心力衰竭，应慎用抗心律失常药物，必要时可考虑应用胺碘酮，或多非利特加一个适当的β受体阻断药；⑤若合并预激综合征，应首选对房室旁路行射频消融治疗；⑥对迷走神经性房颤，丙吡胺具有抗胆碱能活性，疗效肯定；不宜使用胺碘酮，因该药具有一定的β受体阻断作用，可加重该类房颤的发作；对交感神经性房颤，β受体阻断药可作为一线治疗药物，此外还可选用索他洛尔和胺碘酮；⑦对孤立性房颤可先试用β受体阻断药；普罗帕酮、索他洛尔和氟卡尼的疗效肯定；胺碘酮和多菲利特仅作替代治疗。

此外，近年来流行的房颤的“上游治疗”对预防复发有一定作用。即通过预防高血压、心功能不全、炎症或外科术后房颤等心肌重构，进一步阻止房颤发生或减少房颤的发作频次及延缓发展为持续性房颤的进程等。主要方法有血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素受体拮抗药（ARB）、醛固酮拮抗药、他汀类和多聚不饱和脂肪酸等。愈来愈多文献证据显示这些非抗心律失常药物对房颤的一级和二级预防有一定作用。

4. 抗凝治疗　心房颤动最大的并发症就是血栓栓塞，无论是在房颤时或在药物或电复律前均需要进行抗凝治疗。老年房颤患者并发血栓栓塞的年发病率达5%，为非房颤患者的6倍。房颤时心房失去有效的收缩，血液在心房内淤滞有利于血栓的形成。血栓脱落后随血流移动导致全身不同部位的栓塞。因此，大多数学者主张积极予以抗凝治疗。

在2010年的欧洲指南（欧洲心律学会，EHRA）首次提出了根据房颤相关症状积分进行分级。EHRA Ⅰ：无任何症状；EHRA Ⅱ：症状轻微，日常活动不受影响；EHRA Ⅲ：症状严重，日常活动受到影响；EHRA Ⅳ：致残性症状，无法从事日常活动。需要注意的是，EHRA积分相关的症状只与房颤相关，当房颤转复为窦性心律或心室率控制后，相应的症状将消失或减轻。房颤相关症状的EHRA分级是治疗策略的选择重要依据，推荐用EHRA积分评价房颤相关症状的严重程度。

新指南还对在卒中和血栓栓塞的危险分层方面提出了新的评分系统——CHA_2DS_2VASc积分（表16-3-5）。与过去比较，在$CHADS_2$积分基础上将年龄≥75岁由1分改为

表16-3-5　新指南推荐的CHA_2DS_2VASc积分

危险因素	积分
慢性心衰/左心室功能障碍(C)	1
高血压(H)	1
年龄≥75岁(A)	2
糖尿病(D)	1
卒中/TIA/血栓栓塞史(S)	2
血管疾病(V)	1
年龄65～74岁(A)	1
性别(女性)(Sc)	1
最高积分	9

了2分，增加了血管疾病、年龄65～74岁、性别(女性)三个危险因素。

对于如何选择口服抗凝药物，新指南根据CHA_2DS_2 VASc积分提出的建议(图16-3-43)。认为除了低危患者(孤立性房颤、年龄<65岁)或存在禁忌证，所有房颤患者均应行抗栓治疗以预防血栓栓塞并发症。对于具体患者而言，抗栓治疗的选择应基于卒中、血栓栓塞和出血的绝对风险以及风险获益比。

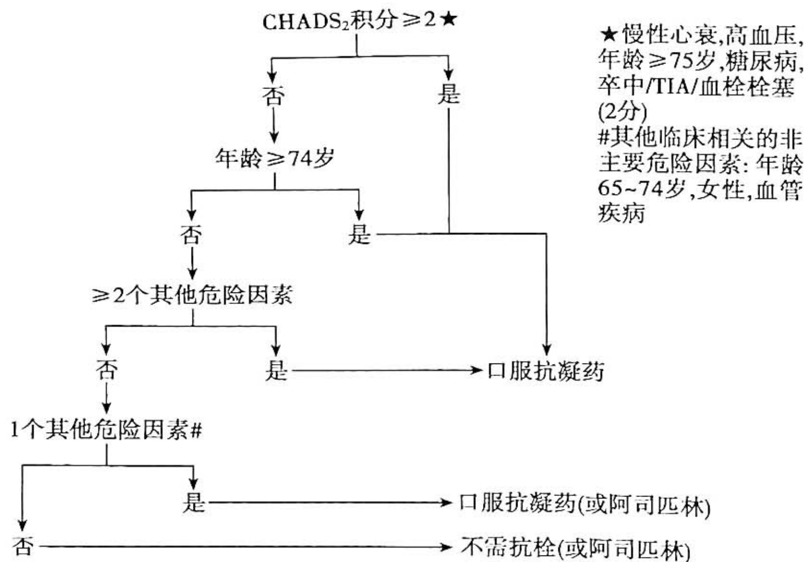


图16-3-43　根据CHA_2DS_2 VASc积分，新指南提出了选择抗栓治疗策略的方案

新指南还特别指出，对于房颤患者开始抗凝治疗之前应进行出血风险评估，并首次推出了HAS-BLED出血风险积分(表16-3-6)，包括高血压、肝肾功能损害、卒中、出血史、INR(International Normalized Ratio，国际标准化比率)波动、老年(如年龄>65岁)、药物(如联用抗血小板药或非甾体类抗炎药)或嗜酒，评价房颤患者出血风险，积分≥3分时提示"高危"，出血高危患者无论接受华法林还是阿司匹林治疗，均应谨慎，并在开始抗栓治疗之后定期复查。对于非瓣膜性房颤患者，权衡低INR时卒中风险和高INR时出血风险，新指南仍推荐控制INR 2～3。

表16-3-6　HAS-BLED出血风险积分

字母	临床特点	积分
H	高血压	1
A	肝肾功能异常(各1分)	1或2
S	卒中	1
B	出血	1
L	INR值波动	1
E	老年(如年龄>65岁)	1
D	药物或嗜酒(各1分)	1或2
		最高值9分

目前预防房颤血栓形成的药物有抗凝药物和抗血小板类药物，抗凝药物有华法林；抗血小板药物有阿司匹林和氯吡格雷。普通肝素或低分子肝素为静脉和皮下用药，一般用作华法林的短期替代治疗或华法林开始前的抗凝治疗。

关于抗凝药物的选用，临床上公认华法林疗效确切，但需要定期监测INR。使用华法林时，严重出血并发症发生率为1.3%。不建议阿司匹林与华法林联合应用，因其抗凝作用并不优于单独应用华法林，而出血的危险却明显增加。氯吡格雷也可用于预防血栓形成的治疗，临床多用75mg每日一次，顿服，其优点是不需要监测INR，出血危险性低，但预防脑卒中的效益远不如华法林，即使氯吡格雷与阿司匹林合用，其预防脑卒中的作用也不如华法林。

华法林代谢受到药物、食物和酒精等影响；服用华法林时，不同患者和同一患者不同时间INR波动较大。近期发表的临床对照试验中，仅60%～65%的时间内INR控制在2～3，而在实际应用中，这一数字可能低于50%，在我国则更低。若INR达到治疗范围的时间低于60%，有可能完全抵消服用华法林的获益。队列研究显示INR在1.5～2.0时，卒中风险升高两倍，故不建议INR<2.0。

华法林抗凝治疗的效益和安全性取决于抗凝治疗的强度和稳定性。欧美国家的临床试验证实抗凝强度为INR 2.0～3.0时，可以有效预防脑卒中事件，使脑卒中年发生率从4.5%降至1.5%，相对危险性降低68%，但并不明显增加脑出血的风险。如INR低于2.0，则出血并发症少，但预防血栓形成的作用显著减弱；INR高于4.0，血栓形成减少，但出血并发症显著增多。

国内资料提示抗凝强度INR维持2.0～3.0时，预防房颤患者血栓栓塞事件是安全有效的。保持INR 2.0～3.0所需的华法林剂量因人而异，华法林的需要量须根据INR的监测值调整。

目前用药主要为：

（1）阿司匹林：为血小板聚集抑制剂，该药乙酰基与环氧化酶结合抑制花生四烯酸变成前列腺素H_2和G_2使血小板不产生TXA_2降低血小板集聚度，一般以小剂量为宜，口服75～150mg/d，最大可用300mg/d。主张早8时服用，此为最佳治疗时间窗。

（2）华法林：为香豆素类口服抗凝药物，阻碍维生素K的代谢，致使维生素K缺乏，依赖于维生素K的凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ合成减少从而达到较好的抗凝作用。口服华法林一般2～7天才出现抗凝活性，停药后还可持续2～5天。华法林的副作用：为皮疹、胃肠道反应。最严重者致大出血，年发生率为2%～4%。

目前，指已经上市的新型抗凝药物有达比加群酯、阿哌沙班和利伐沙班，它们可阻断凝血瀑布中某一关键环节，从而达到抗凝疗效。由于新型抗凝药在治疗过程中不需要常规监测凝血功能，大出血发生率与华法林相仿，便于患者长期服用。

（3）达比加群酯（dabigatran etexilate）：作用机制为可逆性抑制凝血酶上的活性部位。达比加群酯口服后生物利用度为6%，常用剂量为110～150mg，每日两次，口服后迅速彻底地转化为达比加群。达比加群的血浆达峰时间为2小时，半衰期为14～17小时。文献报道口服小剂量（110mg，每日两次）预防房颤患者血栓事件的有效性与华法林相似，并可降低大出血的发生率，而大剂量（150mg，每日两次）与华法林相比可进一步降低脑卒中和系统性血栓栓塞事件，大出血发生率与华法林相当。由于有固定剂量服用，且不用检测INR，故可较方便地用于房颤患者的抗凝治疗。

（4）阿哌沙班（apixaban）：是口服凝血Ⅹa因子抑制药，常规用法为2.5mg，每日两次。口服后吸收迅速，口服后3小时血浆浓度达峰值，半衰期为8～14小时，阿哌沙班部分经肝脏代谢，部分经肾脏或肠道排泄。文献报道，不适合接受华法林治疗的心房颤动人群中，阿哌沙班在减少卒中和系统栓塞方面的疗效优于阿司匹林，而安全性相似；在至少有1个危险因素的心房颤动人群中进行的与华法林的对照试验中，阿哌沙班可减少卒中和栓塞事件，主要是减少出血性卒中，同时减少重要出血和全因死亡。

（5）利伐沙班（rivaroxaban）：口服利用度为80%，常规用法是10mg，每日一次，用药后起效快，半衰期为7～11小时，1/3以原型从肾脏排泄，1/3在肝脏代谢后从粪便排泄，1/3在肝脏代谢后从肾脏排泄。有研究比较利伐沙班（10mg，口服，每日一次）和依诺肝素（40mg，皮下注射，每日一次）。ROCKET-AF研究发现利伐沙班在预防非瓣膜病房颤患者血栓事件方面疗效不差于甚至优于华法林，且安全性更好。

（三）非药物治疗

1. 同步直流电复律 通过电除颤复律器，使房颤转复为窦性心律。其原理是瞬间内给予心脏以强大电能使心房肌细胞在短时间内同时除极，消除颤动波，从而重建窦性心律。采用同步电复律装置以R波触发复律器，放电分为体外及体内复律。优点：安全、迅速成功率高。电复律成功后血流动力学明显改善，心脏射血分数明显增加，患者症状减轻生活质量改善。

择期电复律的适应证：①房颤病史短半年内效果好，最多不超过1年；②应用抗心律失常药但室率控制不佳者；③左心房内径≤45mm，心胸比例<0.55；④风湿性二尖瓣狭窄的房颤，矫正术后，仍有房颤者；⑤甲亢症状已控制的房颤；⑥冠心病、高血压引起的房颤。

电转复前需常规使用抗心律失常药物，使体内维持一定的血药浓度预防复律后房颤的复发，同时提高转复的成功率。复律前对患者进行麻醉使患者安静，以减少患者不适感。复律过程中，应给予心电、血压及呼吸监护并准备好抢救设备及药品。除颤能量一般为100～150J，个别达200～300J。并发症少见，偶有栓塞的报道，发生率为1%～2%。故而有些学者认为转复前宜抗凝治疗。体内电复律临床应用较少，是指将电极置于心房内或者食管内进行电复律，有效率为73%～100%。

2. 射频消融治疗 射频消融主要应用于抗心律失常药物无效，或有明显症状的阵发性房颤患者及心室率不易控制的持续房颤患者。早期采用的术式是房室结消融术，即造成永久性完全性房室传导阻滞，然后配合起搏治疗，改善患者症状和血流动力学效应。近年来开展改良术即为选择性消融房室结慢径改良房室结的传导，减慢房颤的心室率，多数患者术后可不需永久起搏治疗。

对于经过合理药物治疗仍有明显症状的房颤患者，建议行导管消融。对具体患者而言，是否行导管消融还应考虑：房颤类型、左心房大小、房颤病史；合并的心血管疾病严重程度；替代治疗（AAD，心率控制）以及患者的意愿。对于无症状房颤导管消融是否亦能获益目前还缺乏相关资料。对于消融术前或术中记录到的典型房扑，建议行房扑消融；药物治疗无效、有明显症状的阵发性房颤建议行导管消融；药物治疗无效、有明显症状的持续性房颤，可考虑行导管消融；对于合并心衰的房颤患者，包括胺碘酮在内的药物不能控制症状时考虑导管消融；对于无严重潜在心脏疾病的阵发性房颤，若心率控制无效可在AAD治疗之前直接行导管消融；有症状的长程持续性房颤，若AAD治疗无效，亦可考虑导管消融。

房颤导管消融高度依赖于术者的经验，目前房颤导管消融的相关研究无一例外的出自经验丰富的术者和先进电生理中心，所以大范围推广还需谨慎。导管消融在房颤治

疗中的地位有所提高，但由于治疗成功率相对较低的缺陷，仍未能获得一线治疗的地位。

从2010年以来，多个知名中心报道阵发性房颤经过数次消融，5年的随访发现其真正的成功率低于50%。对于持续性房颤经多次消融5年的成功率小于30%。在逐渐回归理性的治疗理念的同时，还应认真思考和研究房颤真正的发生机制。对患者进行消融治疗时一定要个体化，切记不要为了手术而手术。

目前消融的术式有多种，方法较多。目前比较有效的方法是：左心房线性消融术、肺静脉电隔离术、心腔内超声指导下节段性消融肺静脉电隔离术的方法、肺静脉口周围环形消融术以及神经节消融和CAFÉ的消融等，其即刻和长期随访的有效率均相似。相反也提示心房颤动的发生机制可能是多源性，不同的个体其发生机制也不同。

一般认为具备以下适应证时可以进行消融治疗：

(1) 不伴有器质性心脏病的阵发性心房颤动，症状明显且抗心律失常药物治疗效果不佳或出现严重的药物不良反应者。

(2) 器质性心脏病已经得到良好的控制，但心房颤动仍然频发的阵发性心房颤动。

(3) 持续性心房颤动复律后，在抗心律失常药物治疗下不能维持稳定的窦性心律，动态心电图检查发现有频发的房性期前收缩、短阵房性心动过速、心房扑动及其触发的心房颤动。

(4) 永久性心房颤动是否适合消融治疗尚无共识。但一些有限的报道展示了希望。目前不建议对较大年龄(75岁以上)、左心房明显增大(＞55mm)、左心房血栓、未加控制的心力衰竭、合并严重心脏病等患者进行心房颤动射频消融治疗。

与普通消融治疗一样也会出现心脏压塞、血栓栓塞、肺静脉狭窄等并发症，其发生率分别为1%、0.5%和1%。尽管发生率很低，但偶尔也会出现像心房-食管瘘或死亡的严重并发症。

3. 外科治疗　主要术式为“迷宫术”。其主要是通过一系列切口打断常见的折返环，建立一条特殊的传导通路使心房电活动同步，以消除房颤，该手术既保留了窦房结至房室结的“走廊”又使窦房结的冲动能传导到各心房肌组织使心房肌能收缩一致。

迷宫术对恢复窦性心律是非常有效的，临床报道有效率可达90%以上，但其缺点是需开胸及心肺体外循环，切开/缝合方法复杂、手术时间长、并发症较多。

此外，近年来，不同能量(如冷冻、射频和微波等)的应用，使得经心外膜进行线性消融成为可能。经胸腔镜微创手术进行心耳摘除术和心外膜线性消融以及心外膜肺静脉隔离术也取得较好的疗效。大大地缩短手术时间，显著减少并发症。目前，该方法的适应证主要为有需要进行外科手术同时合并有房颤者，需要与其他心外科手术(如瓣膜置换、冠状动脉搭桥)一起实施。

4. 起搏治疗　临床上对于一些慢性房颤患者，特别是老年房颤患者应用起搏器治疗已成为一种手段有些还合并有快速室性心律失常的患者，如植入心脏起搏器(VVI或VVIR型)，可弥补心室率慢及房颤心室律不规则导致的心室充盈不足，有助于改善心脏功能并为使用抗心律失常药物提供条件。最近也有学者对快速心室率(药物不宜控制)合并有心功能不全的患者通过消融房室结植入起搏器治疗也取得较好的效果。

近年来，心脏起搏技术的发展，使起搏治疗预防房颤成为可能，预防房颤起搏模式和(或)心房多部位起搏结合可以减少房颤发生的负荷。目前起搏治疗预防房颤的适应证是有心动过缓植入起搏器指征的房颤患者。

六、心室扑动和心室颤动

西雁　朱文青

心室扑动(ventricular flutter)，简称室扑，心室颤动(ventricular fibrillation)，简称室颤，均属致命性心律失常，如不治疗3～5分钟内可致命。发作时心室激动程序打乱，心室肌快而微弱地规则或不规则活动，严重影响心室的排血功能，其结果是心室无排血，心音和脉搏消失，血压测不出，心脑等器官和外周组织血液灌注停止，阿-斯综合征发作和猝死。室扑是室颤的前奏，而室颤则是导致心源性猝死的常见心律失常，也是临终前循环衰竭的心律改变。

【病因和发病机制】

目前多数人认为心室扑动是心室肌产生环形激动的结果。其发生一般具有两个条件：一是心肌明显受损，缺氧或代谢失常；二是异位激动落在易颤期。由于心室扑动的心脏失去排血功能，因此，常不能持久，不是很快恢复，便会转为室颤而死亡。

突然意外地发生于无循环衰竭基础的原发性室颤(primary ventricular fibrillation)多见于有结构性心脏病的患者，尤多见于冠心病。亦见于无结构性心脏病者，可短阵或持久发作，复苏和治疗及时又恰当的，存活的可能大。临终前室颤一般难以逆转。

室颤的电生理机制大多为多个微折返环，主导环折返和中心漂移的螺旋波折返可能起重要作用。有利于折返的病变心肌和临时发生的触发因素可能是原发性室颤的发生机制。细胞内钙离子聚集、自主神经张力波动、代谢改变、自由基作用都可能对心肌缺血时发生的室颤有重要影响。

原发性室颤的病因：①冠心病，尤其是急性冠脉综合征(如不稳定型心绞痛、急性心肌梗死)、梗死后心功能不全、室壁瘤等；②心肌病，尤其是右心室心肌病，亦见于缺血性或非缺血性扩张型心肌病、肥厚型心肌病；Brugada综合

征，其他离子通道病等；③瓣膜病，尤其是主动脉瓣狭窄或关闭不全并发心绞痛或心功能不全的患者；④严重心动过缓，可由病窦综合征或完全性房室传导阻滞引起；⑤并发心房颤动或心房扑动的预激综合征；⑥洋地黄或肾上腺素类药物过量；⑦电击或雷击；⑧低温；⑨原因不明，所谓特发性室颤（idiopathic ventricular fibrillation）。

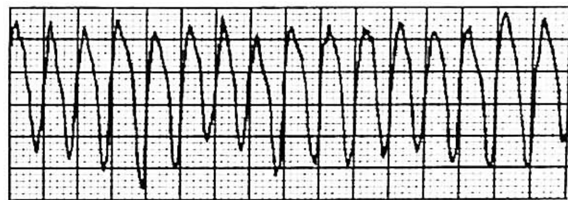


图 16-3-44　心室扑动

【心电图表现】

（一）心室扑动

1. 无正常的 QRS-T 波群，代之以连续快速而相对规则的大正弦波。

2. 扑动波频率达 150～300 次/分，大多 200 次/分（图 16-3-44）。快速室速与室扑的鉴别有时困难。

（二）心室颤动

1. QRS-T 波群完全消失，出现不规则、形态振幅不等的低小波（<0.2mV）。

2. 频率达 200～500 次/分（图 16-3-45）。

有时室颤波细，多见于室颤持续较长后，复苏成功率低。

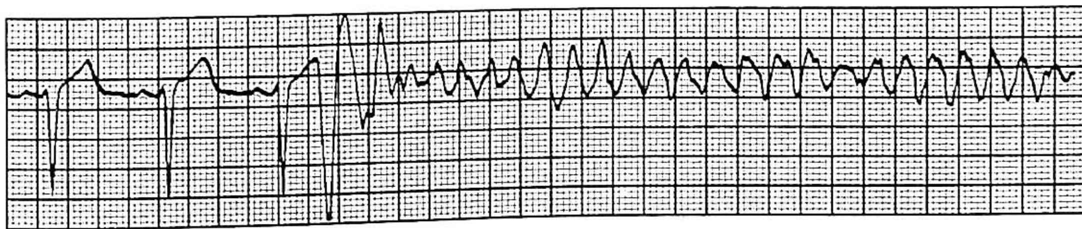


图 16-3-45　心室颤动

原发性室颤不仅可发生在有结构性心脏病患者并发持续单形室速或短阵多形室速的基础上，还常见于无结构性心脏病者短阵多形性室速发作后，如先天性和继发性 QT 时限延长综合征（参见本章第七节中"长 QT 间期综合征"内容），短 QT 综合征（参见本章第七节中"短 QT 综合征"内容）、短联律间距多形性室速以及 Brugada 综合征（参见本章第七节中"Brugada 综合征"内容）等。

短联律间距多形性室速的病因不明，室速多为短阵发作，可自动终止或演变为室颤。室速均由短联律间距（0.28s 左右）的室性期前收缩诱发，发作时心电图也呈尖端扭转型，室率极快。但发作间歇期除可见联律间距短的多形性室性期前收缩外，心电图基本正常，无 QT 延长，亦无异常 T 或 U 波。终止发作可选用维拉帕米、胺碘酮或利多卡因等。预防发作推荐除颤复律起搏器植入。

【治疗】

（一）急性发作　一旦室扑和室颤发生后应立即进行抢救，因为此刻的循环是无效的，应该力争在数分钟内建立有效的呼吸和循环，否则将发生脑细胞的不可逆性损伤，最终导致死亡。有条件时应立即施行电复律术。由于室颤和室扑的发作是无先兆的，任何地方任何条件下均可发生，故很可能在无任何医疗条件的情况下进行抢救，则应遵循心肺复苏的原则进行。具体步骤为（参见心肺复苏章节）A（airway）：保持呼吸道通畅，清除呼吸道异物；B（breathing）建立有效的呼吸包括进行人工呼吸等；C（circulation）：建立有效的循环，人工心脏按压和心前区叩击等；D（drug）：药物治疗，以肾上腺素为主要的复苏药物应用（其他药物参见心脏骤停与心肺复苏）；E（electrocardiogram）：进行心电监护；F（fibrillation）：进行非同步电除颤复律术；G（gauge）：对病情进行一次全面的评估；H（hypothermia）：低温疗法；I（intensive care）：进行重症监护和相应治疗。具体治疗参见本篇第四章"心脏骤停和心脏性猝死"。

（二）预防　在成功抢救后，应该寻找发生的病因，针对病因进行治疗（如电解质的紊乱、药物中毒、其他外界因素及急性心肌梗死等），纠正电解质紊乱、解毒及重新建立心脏血液循环（冠脉内支架术或冠脉搭桥术等）。

如果病因为非一过性或不可逆性疾病所致的室扑和室颤，则应该在抢救成功后及时植入式心脏复律除颤器（ICD）。

最近的报道，对原发心脏电生理异常者，可选择进行射频消融治疗，部分患者应用 β 受体阻断药或胸部交感神经节切断术进行预防，有一定效果。

在心脏无法修复并有条件时可适当时机进行心脏移植术。

第六节　心脏传导异常

柏　瑾

心脏传导异常（cardiac conduction abnormalties）是由解剖或功能失常造成持久或暂时性冲动传导异常。其主要

表现为传导阻滞，少数呈传导加速。传导阻滞表现为传导时间延长，部分或全部传导中断；传导加速主要指冲动经附加旁路提早传到部分心肌，即预激现象。

传导阻滞分生理性和病理性。由于冲动到达过早引起的传导阻滞，如阻滞性房早、干扰性房室分离等属生理性阻滞。病理性传导阻滞则是由传导系统的器质性或功能性改变所引起的。传导阻滞按发生的部位可分为窦房传导阻滞，房内传导阻滞，房室传导阻滞和室内传导阻滞。房室传导阻滞中，阻滞可发生于房室结、希氏束或左右束支。

传导阻滞按阻滞程度可分为三度。一度传导阻滞表现为传导时间延长，但无传导中断；二度传导阻滞有莫氏Ⅰ型和莫氏Ⅱ型两种形式：莫氏Ⅰ型的特征为传导时间逐次延长直至一次传导中断；莫氏Ⅱ型的特征为在传导中断前后无传导时间的改变。二度传导阻滞中，阻滞程度达到 3∶1 或以上，则称为高度传导阻滞；三度传导阻滞指所有冲动都不能被传导，又称完全性传导阻滞。

一、窦房传导阻滞

窦房结产生的冲动不能使心房除极或使心房除极延迟，称为窦房传导阻滞（sinoatrial block）。

【心电图表现】

主要表现为窦性 P 波及相继的 QRS 波缺如。但一度窦房阻滞在心电图上不能诊断。三度窦房阻滞时 P 波完全消失，出现逸搏心律，心电图上亦难以诊断（图 16-3-46）。二度Ⅰ型窦房阻滞表现为 PP 间期和相应的 RR 间期逐次缩短直至 P-QRS 波缺如出现长间期。二度Ⅱ型窦房阻滞表现为显著延长的 PP 间期，其长度是窦性心律 PP 间期的两倍或数倍。二度窦房阻滞 2∶1 传导则在心电图上不能与窦性心动过缓相鉴别。

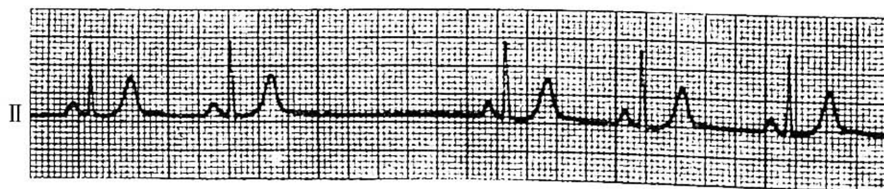


图 16-3-46　窦房传导阻滞

图示长 PP 间期恰好为窦性心律 PP 间距的 2 倍

【病因和治疗】

急性窦房阻滞的病因有急性心肌梗死、急性心肌炎、洋地黄或奎尼丁类药物作用和迷走神经张力过高。慢性窦房阻滞常见于冠心病、心肌病、迷走神经张力过高或原因不明的病态窦房结综合征。对于无症状患者，往往无须治疗。有症状的患者，如去除可逆因素无效，则需行起搏器植入治疗。对于因颈动脉窦过敏或血管神经反射介导所致窦房阻滞并引起血流动力学异常的患者，起搏治疗通常是有效的。

二、心房内传导阻滞

心房内阻滞（intra-auricular block）是以 P 波增宽为心电图表现，P 波时限超过 0.12s，波峰有切迹，电压可增高或不增高。见于各种病因引起的心房扩大和心房肌梗死（图 16-3-47）。



图 16-3-47　心房内传导阻滞

图示 P 波增宽，多个切迹（Ⅱ），但振幅不增高，Ⅰ导联可见心肌梗死的心电图表现

左右心房间完全性传导阻滞，在心电图上表现为左右心房分离，窦房结冲动仅传到一侧心房而另一侧心房则由心房异位起搏点控制，形成与窦性 P 波并列的另一组异位心房波，频率慢而不能下传激动心室。多见于临终前（图 16-3-48）。

三、房室传导阻滞

心房激动向心室传导延迟或完全不能传至心室称为房室传导阻滞（atrioventricular block）。房室传导过程中（心房内、房室结、房室束及束支、普肯耶系统）任何部位的传导障碍都能引起房室传导阻滞。

【病因和病理】

（一）局灶性或弥漫性急性心肌炎性变　如急性风湿

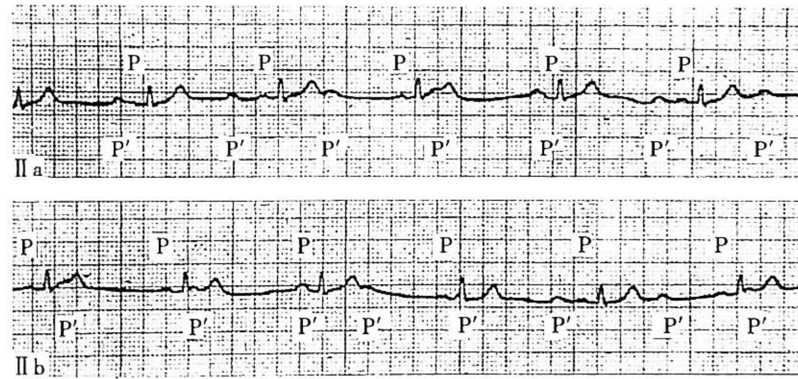


图 16-3-48 心房分离

图示连续记录的Ⅱ导联中，在窦性心律（心率 50 次/分）外，尚有一套呈一定规律出现的 P′波，P′P′间距不等（0.58～1.0 秒），其后无 QRS 波，与基本心律互不干扰

性、细菌性和病毒性心肌炎。

（二）急性心肌缺血或坏死性变 如急性心肌梗死。

（三）传导系统或心肌退行性变 如原因不明的心脏支架退行性变、原因不明的传导系统纤维化、冠心病、心肌病、由急性炎症或损伤性病变引起的心肌纤维变性、二尖瓣或主动脉瓣钙化以及肿瘤压迫引起的退行性变。

（四）损伤性变 大多为心脏手术引起的传导系统损伤或周围组织水肿，如二尖瓣或主动脉瓣换瓣手术、心内膜垫缺损或巨大室间隔缺损修补术、法洛四联症根治术等。

（五）先天性心脏传导系统缺损 可单独存在或合并其他先天性心脏病，如大血管错位、室间隔或心内膜垫缺损等。

（六）传导系统功能性变 如迷走神经功能亢进、缺氧、电解质紊乱（如高血钾）、药物作用（如洋地黄）和甲状腺功能亢进等不同原因引起的传导功能改变。儿童及青少年房室传导阻滞的主要病因为急性心肌炎症和炎症所致的纤维性变；少数属先天性。老年人持续房室传导阻滞的病因以原因不明的传导系统退行性变为多见。如果病理改变为可逆的，则阻滞常在短期内恢复，否则呈间歇性或持续性。

【心电图表现】

（一）一度房室传导阻滞 指每个心房冲动都可激动心室，但 PR 间期延长（在成人超过 0.20s，儿童超过 0.18s）（图 16-3-49）。PR 间期明显延长时，P 波可隐伏于前一心搏的 T 波内，或有时超过 PP 间期（图 16-3-50）。PR 间期延长可源于房室结、希氏束-普肯耶纤维或上述两个部位，偶尔房内传导延迟可造成 PR 延长。如体表心电图中 QRS 波形态和时间正常，则房室传导延迟几乎总源于房室结，但双束支传导延迟的长度相同可产生不伴畸形 QRS 波的 PR 间期延长。如 QRS 波呈束支阻滞型，则传导阻滞可发生于

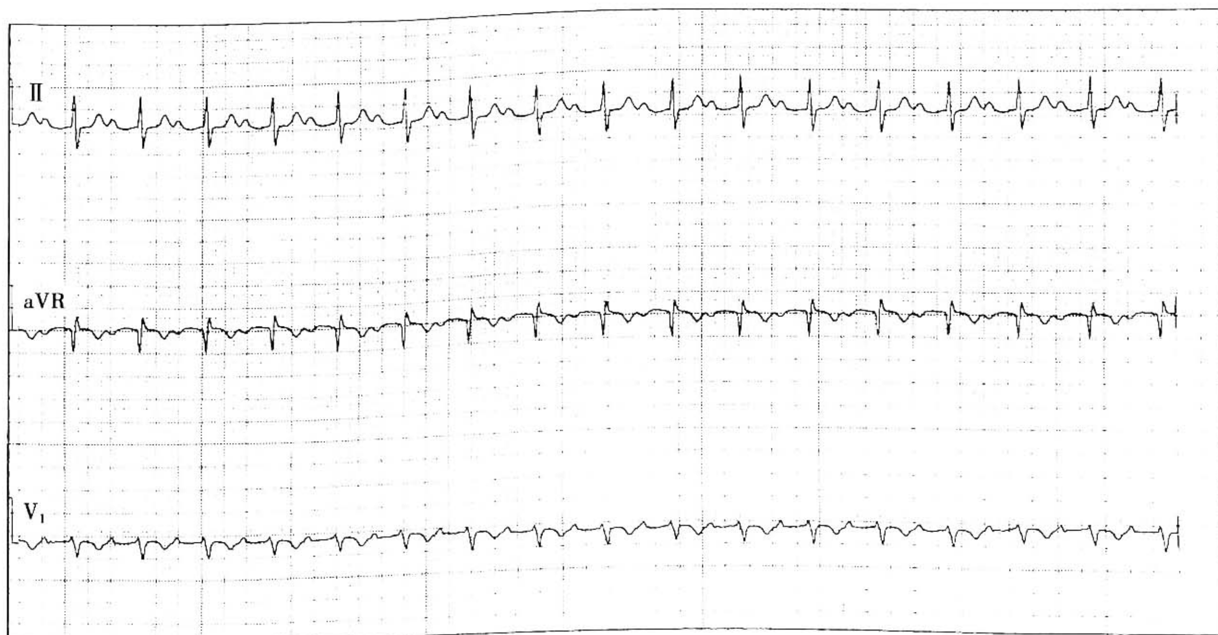


图 16-3-49 一度房室传导阻滞

图示 PR 间期延长

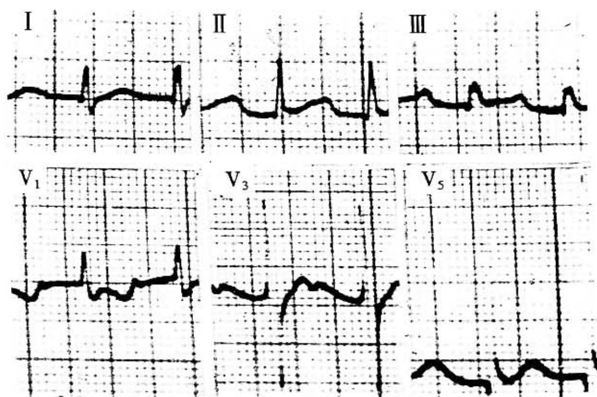


图 16-3-50　一度房室传导阻滞

图示 P 波埋没在前一个 T 波中，以 V_1 较明确

房室结和(或)希氏束-普肯耶纤维。对于后者需做希氏束电图来确定传导延迟部位。

(二) 二度房室传导阻滞　指间歇出现 P 波后无 QRS 波群，P 波与 QRS 波之间可呈规则或不规则比例，QRS 波群形态正常，或呈束支阻滞型。二度房室传导阻滞分为两型。莫氏Ⅰ型(又称文氏阻滞)的特征为 PR 间期逐次延长直至 P 波不能下传，RR 间期逐次缩短直至心室脱漏，P 波与 QRS 波群的比例大多不规则；莫氏Ⅱ型的特征为心室脱漏前 PR 间期固定。持续 2：1 房室传导阻滞时较难区别Ⅰ型或Ⅱ型(图 16-3-51)。

(三) 高度房室传导阻滞　二度Ⅱ型房室传导阻滞呈 3：1 或 3：1 以上比例，称为高度房室传导阻滞(图 16-3-52)。

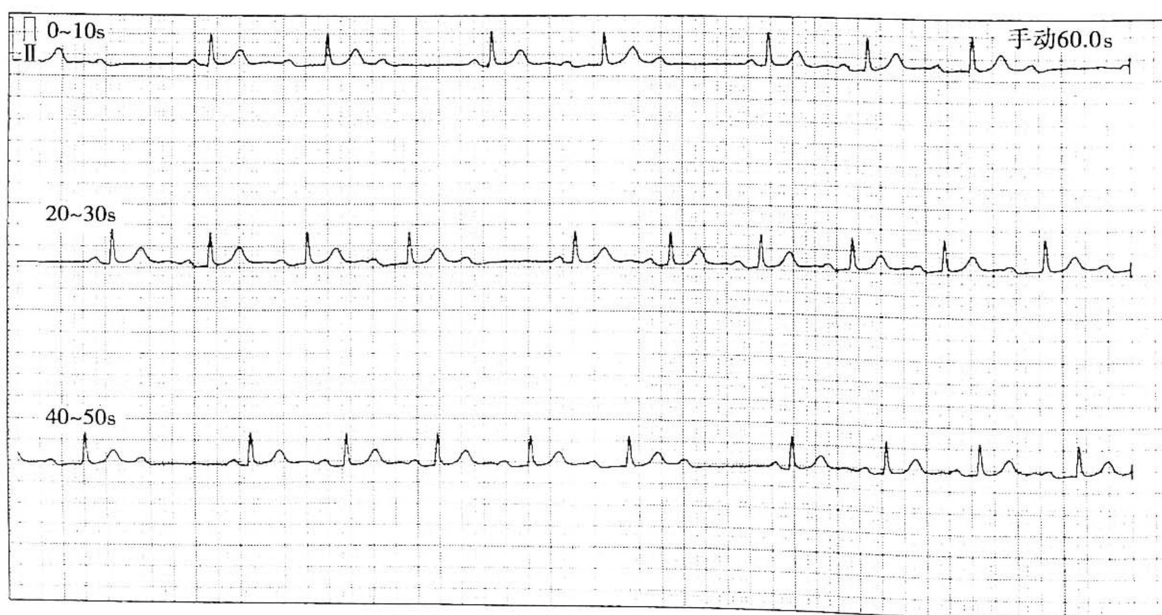


图 16-3-51　二度Ⅰ型房室传导阻滞

图示不典型文氏周期，心室脱漏前一个心搏 PR 间期延长显著，使 RR 相应延长，因而不见典型文氏周期 RR 逐次缩短的特征

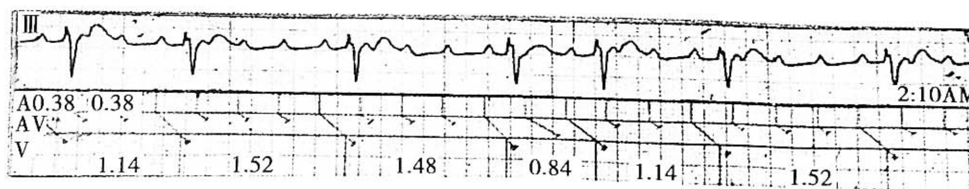


图 16-3-52　高度房室传导阻滞

窦性心动过速 2：1～4：1 房室传导阻滞

(四) 三度或完全性房室传导阻滞　所有 P 波不能下传至心室，心房和心室各自由独立的起搏点控制，房室分离，P 波与 QRS 波群无固定关系。PP 和 RR 间期则基本规则，PP 间期短于 RR 间期，如两者差异不大，可通过上肢运动、站立或行走来增快 P 波频率以鉴别。心室由交界处或心室自主心律控制，前者频率 35～50 次/分，后者小于 35 次/分左右(图 16-3-53)。QRS 波群形态与心室起搏点部位有关，起搏点在左束支的，QRS 波群呈右束支阻滞型；在右束支的，QRS 波群呈左束支阻滞型。在心室起搏点不稳定时，QRS 波群形态和 RR 间期可多变。心室起搏点自律功能暂停则引起心室停搏，心电图上只见 P 波(图 16-3-54)。完全性房室传导阻滞时偶有短暂超常传导表现。心

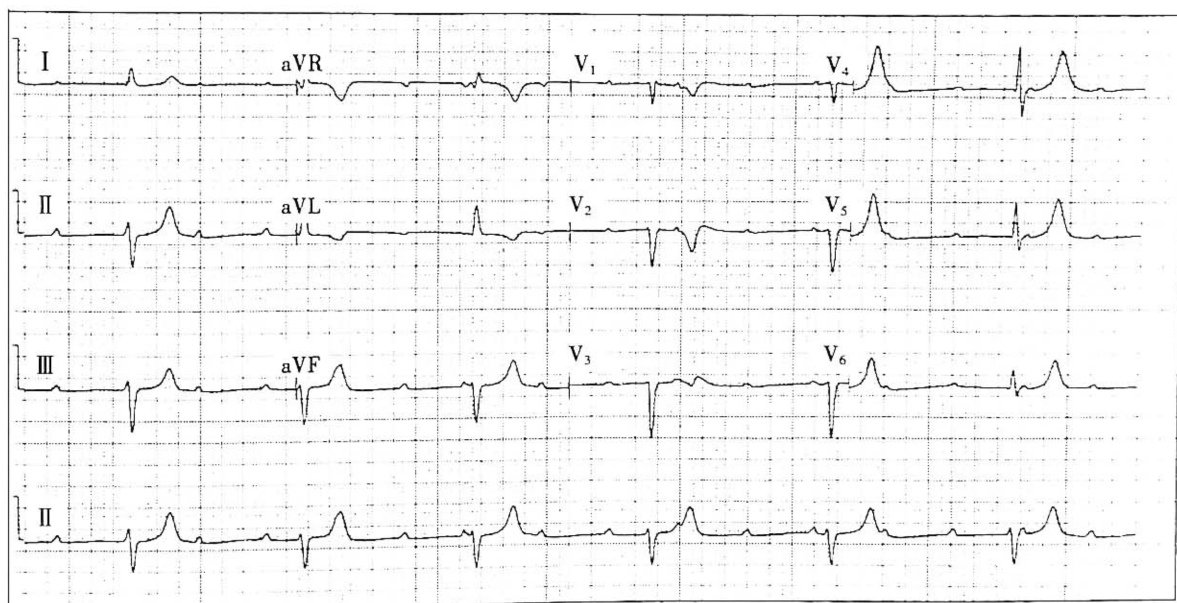


图 16-3-53 三度房室传导阻滞

图示 PP 间距和 RR 间距比较固定，但 P 波和 QRS 波互不相关，P 波频率较 QRS 波频率快，QRS 波较宽，说明为心室起搏点所控制

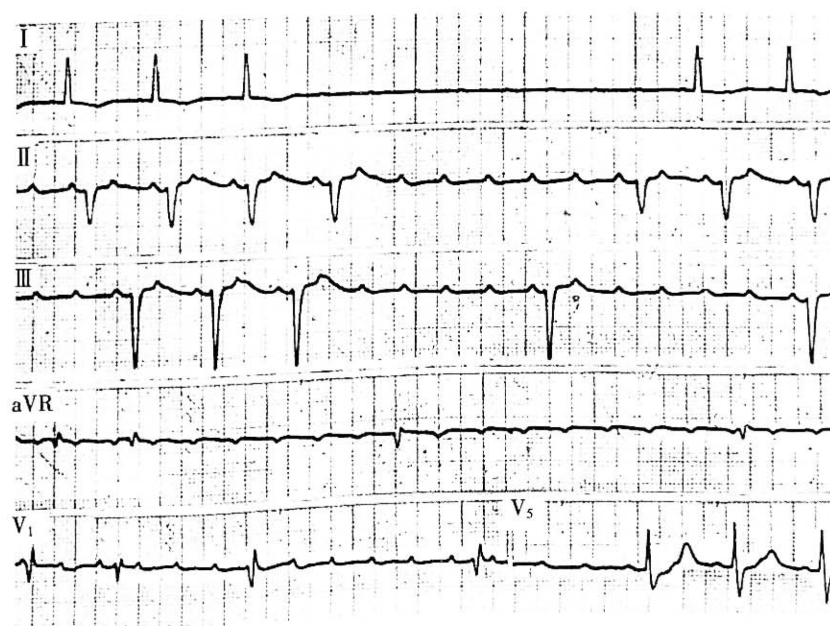


图 16-3-54 三分支传导阻滞、心室停搏发作

图示 2：1 房室传导阻滞突然转为心室停搏，下传的 QRS 波呈右束支传导阻滞合并左前分支传导阻滞的表现

电图表现为一次交界处或心室逸搏后出现一次或数次 P 波下传至心室的现象，称为魏登斯基现象。其发生机制为逸搏作为对房室传导阻滞部位的刺激，可使该处心肌细胞阈值电位降低，应激性增高，传导功能短暂改善。

由三分支阻滞引起的房室传导阻滞的心电图表现有以下类型：①完全性三分支阻滞：完全性房室传导阻滞，心室起搏点在房室束分支以下或心室停顿（图 16-3-54）；②不全性三分支阻滞：一度或二度房室传导阻滞合并二分支传导阻滞；一度或二度房室传导阻滞合并单分支阻滞；交替出现的左束支和右束支传导阻滞（图 16-3-55），合并一度或二度房室传导阻滞。

【希氏束电图表现】

以多极心导管记录希氏束电图，可较体表心电图更准确地估计房室阻滞的部位。

（一）一度房室阻滞 以 A-H 延长（房室结内阻滞）为最常见，H-V 延长且 V 波形态异常（三分支阻滞）的较少见。其他尚可表现为 P-A 延长、H 波延长、H 波分裂和 H

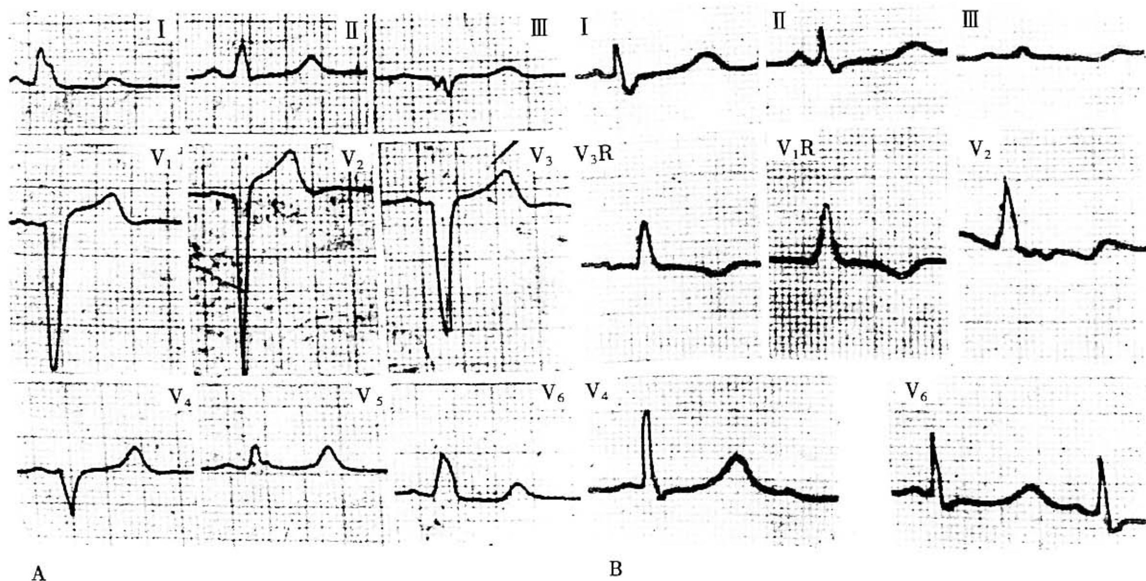


图 16-3-55 不伴房室传导阻滞的三分支阻滞

A. 完全性左束支传导阻滞，PR 间期正常范围 B. 8 个多月后出现完全性右束支传导阻滞，PR 间期正常范围

V 延长但 V 波形态正常。

（二）二度房室阻滞 ①Ⅰ型大多数表现为 A-H 逐次延长、直至 A 波后无 H 波、且 H-V 正常（房室结内阻滞）；极少表现为 H-V 逐次延长、直至 H 波后无 V 波、而 A-H 正常者（三分支阻滞）；②Ⅱ型以部分 H 波后无 V、而 A-H 固定（三分支阻滞）的为多见；表现为部分 A 波后无 H 波、而 H-V 固定的（房室结内阻滞）少见。

（三）三度房室阻滞 可表现为 A 波后无 H 波而 H-V 关系固定，A 波与 H 波间无固定关系（房室结内阻滞）或 A-H 关系固定、H 波后无固定的 V 波，V 波畸形（图 16-3-56）。

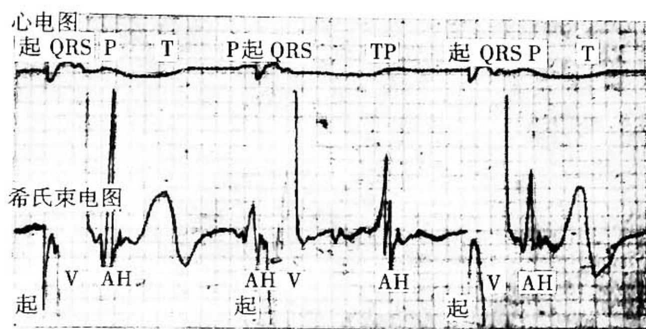


图 16-3-56 完全性房室传导阻滞的希氏束电图

图示 A 波之后均有 H 波，V 波之前均有起搏脉冲信号，说明房室间传导阻滞发生在希氏束以下部位，心室活动由起搏器所带动

四、心室内传导阻滞

心室内阻滞（intraventricular block）指房室束分支以下的传导障碍。正常冲动经房室束及三分支系统几乎同时到达心室肌，室内传导时间 0.08 秒左右，不超过 0.10 秒。

【病因和临床意义】

左束支阻滞常提示心肌弥漫性病变，如冠心病、心肌病或主动脉瓣狭窄。国内有研究报道病变主要见于左束支上段，尤以主干与希氏束交界处显著。认为可为缺血或机械损伤造成。右束支传导阻滞不一定有广泛心肌损害，如不伴其他器质性心脏病，常无重要意义；常见病因为风湿性心脏病和先天性心房间隔缺损，亦见于慢性肺源性心脏病、冠心病、心肌炎、心肌病和急性肺动脉栓塞。不全性右束支传导阻滞可见于无心脏病证据的健康人。双侧束支阻滞和三支阻滞的主要病因是原因不明的传导系统退行性变，预后严重。

【分类】

（一）近端束支阻滞 累及束支近端（房室束分支部分和假分支部分）的、范围较小的病变可引起三分支阻滞或右束支与左前分支合并阻滞。

（二）远端束支阻滞 累及三分支远端的病变，可引起：①左束支分支前阻滞，即左束支阻滞；②左束支分支后阻滞，即由左束支前、后分支共同阻滞形成的左束支阻滞；③左束支前分支阻滞；④左束支后分支阻滞；⑤右束支阻滞；⑥右束支阻滞合并左束支前分支阻滞；⑦右束支阻滞合并左束支后分支阻滞；⑧两侧束支主干阻滞（双侧束支阻滞）；⑨三分支阻滞。

既往一般按 QRS 时限是否长达 0.12 秒将束支传导阻滞分为不全性和完全性。实则可分为一、二、三度阻滞。一度 QRS 时限略延长，相当于不全性束支传导阻滞。二度部分 QRS 时限明显延长，相当于间歇性束支传导阻滞。三度

所有 QRS 时限明显延长，相当于持续的完全性束支传导阻滞。两支或三支合并阻滞时，各支阻滞的程度可不相同，冲动一般经阻滞程度较轻的一支传导，而形成的 QRS 波群呈另两支合并阻滞的形态。三支同时完全阻滞，可造成一次或多次心室脱漏。因此，不完全三支阻滞的心电图表现可以极为错综复杂。

（三）心室内阻滞　普肯耶纤维或心室内阻滞 QRS 时限延长，无束支阻滞的特征表现，统称心室内阻滞。

【心电图和心向量图表现】

（一）完全性右束支阻滞（complete right bundle branch block，CRBBB）

1. 心电图表现　①QRS 时限 0.12 秒或以上；②Ⅰ导联有明显增宽的 S 波；③V_1、V_2 导联有小 r 波、大 R 波或 R 波双峰；④V_5、V_6 导联 R 波窄而高，S 波宽；⑤T 波与 QRS 波群主波方向相反（图 16-3-57）。

2. 心向量图表现　①各面 QRS 向量环运行时间 0.12 秒或以上；②起始部与主体部接近正常，终末部传于右前方，运行缓慢；③水平面和右侧面常有指状终末附加环；④T 环与 QRS 环终末向量方向相反（图 16-3-57）。

（二）完全性左束支阻滞（complete left bundle branch block，CLBBB）

1. 心电图表现　①QRS 时限 0.12 秒或以上；②Ⅰ导联 R 波宽大或有切迹，S 波常不存在；③V_5、V_6 导联 R 波宽，有切凹或呈双重 R 波，无 Q 波；④V_1、V_2 导联 r 波极小，S 波宽大；⑤T 波与 QRS 波群主波方向相反（图 16-3-58）。

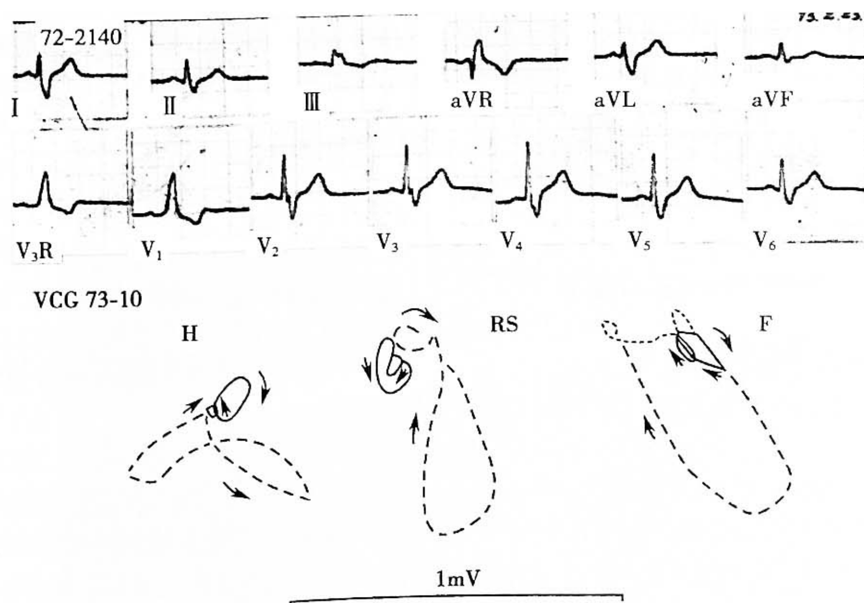


图 16-3-57　完全性右束支传导阻滞的心电图和心向量图

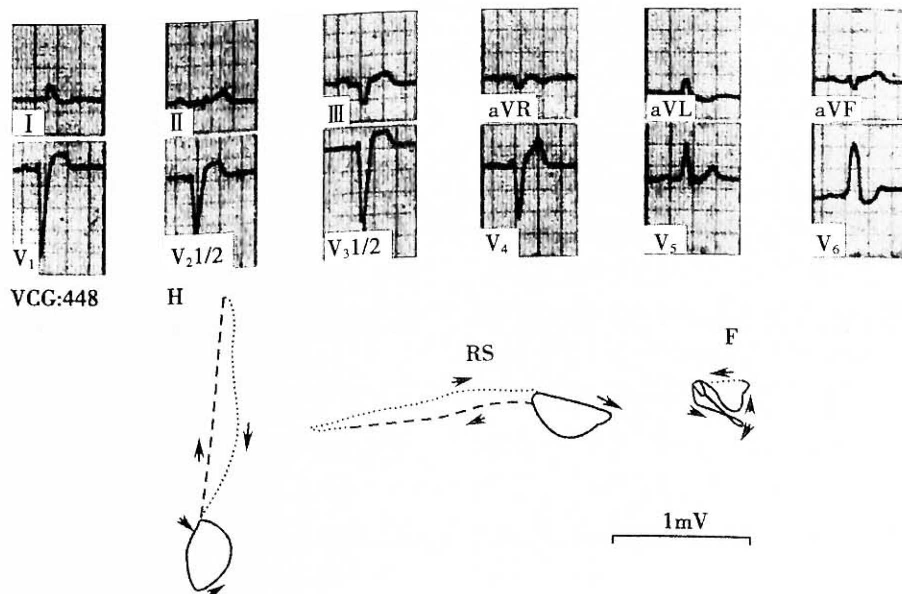


图 16-3-58　完全性左束支传导阻滞的心电图和心向量图

2. 心向量图表现　①各面 QRS 向量环运行时间 0.12 秒或以上；②QRS 环位于左、右方，环中部与归心支运行缓慢；③水平面 QRS 环狭长，起始向量向左前，逆时针方向运行（少数起始即向左后，顺时针方向运行），不久转左、右，顺时针方向运行，归心支位于离心支之左；④QRS 与 T 夹角近 180°（图 16-3-58）。

（三）不全性左或右束支阻滞　同完全性左、右束支阻滞，但 QRS 时限 0.10～0.11 秒。

（四）左束支前分支阻滞

1. 心电图表现　①QRS 时限不超过 0.11 秒，大多正常；②额面 QRS 平均电轴超过－45°，可达－60°或以上；③Ⅰ导联 R 波为主，S 波小或无；Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联 r 波小，S 波深（图 16-3-59）。

2. 心向量图　表现以前额面改变最明显，QRS 环大部分位于 X 轴上方，环形宽广，逆时针方向运行，0.01 秒以内向量向下、向右，0.03～0.04 秒以后转向上、左，0.06 秒以后运行缓慢。QRS 环运行时间多在 0.08～0.10 秒（见图 16-3-59）。

（五）左束支后分支阻滞

1. 心电图表现　①QRS 时限 0.11 秒以下；②额面 QRS 平均电轴右偏达＋120°或以上；③Ⅰ导联有明显的 S 波，Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联 QRS 波群为 qR 型，V_1 QS 波型，V_2 rS 波型。

2. 心向量图　表现以前额面改变最为明显，QRS 环大部位于 X 轴之下，最大向量在右、下方，顺时针方向运行。0.01～0.02 秒向量均向上，0.02 秒向量向左，0.03 秒以后转向下，0.06 秒以后运行较缓慢。QRS 环运行时间多在 0.08～0.10 秒。确定左束支后分支传导阻滞前，必须排除可能产生类似心电图表现的其他情况，如右心室肥大、慢性肺气肿、正常瘦长体形者和侧壁心肌梗死等。

（六）右束支阻滞合并左束支前分支或左束支后分支阻滞　心电图与心向量图改变基本上是上述相应束支传导阻滞的联合（图 16-3-60）。

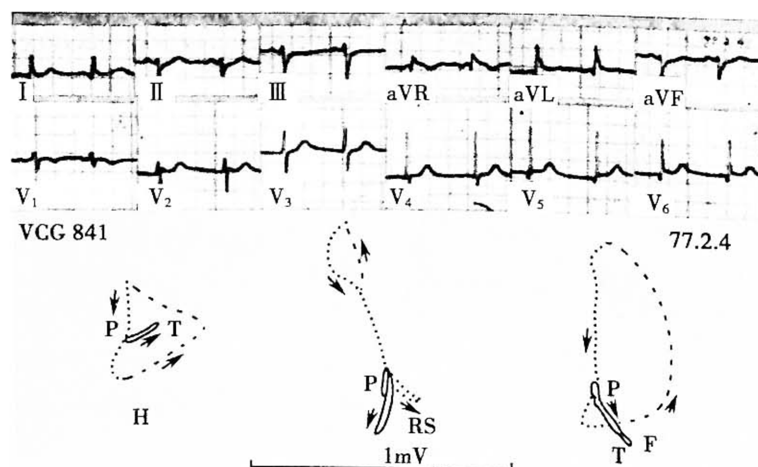


图 16-3-59　左束支前分支传导阻滞的心电图和心向量图

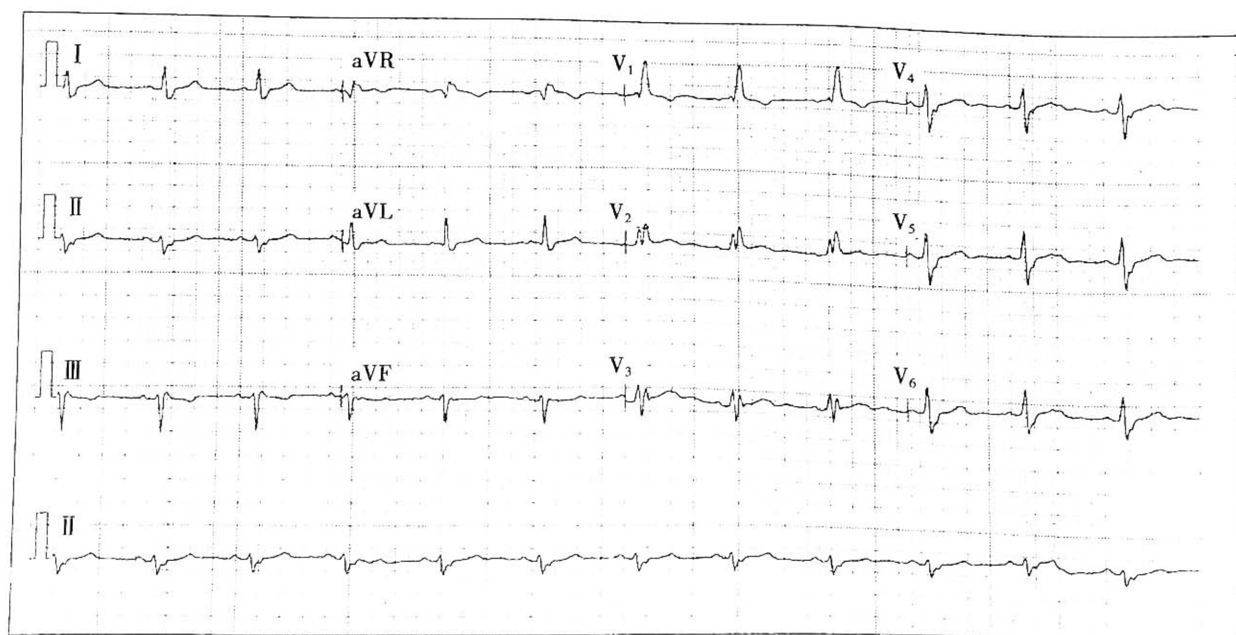


图 16-3-60　右束支传导阻滞合并左束支前分支传导阻滞

（七）三支阻滞　参见上文“房室传导阻滞”部分。

（八）心室内阻滞　QRS时限0.10～0.11s或以上，但无左或右束支阻滞的典型改变。

【临床表现】

一度房室传导阻滞很少有症状，听诊时第一心音可略减弱。二度房室传导阻滞则可有心脏停顿或心悸感，听诊可发现心音脱漏，脉搏也相应脱漏。心室率缓慢时可有头晕、乏力，易疲倦、活动后气促，甚至短暂晕厥。三度房室传导阻滞时，除上述症状外，还可能进一步出现心、脑血供不足的表现，如智力减退、心力衰竭等。听诊时心率慢而规则，35～50次/分，第一心音强弱不等，强的心音又称“大炮音”。此外，尚可有收缩压增高、脉压增宽、颈静脉搏动、心音不一致，以及心脏增大。偶尔可听到心房音。

心室率过慢、心室起搏点不稳定或心室停搏时，可有短暂的意识丧失。心室停搏超过15秒时可出现晕厥、抽搐和青紫，即所谓阿-斯综合征发作。迅速恢复心室自主心律的，发作可立即终止，神志也立即恢复，否则可导致死亡。

房室束分支以上阻滞，大多表现为一度或二度Ⅰ型房室传导阻滞，病程一般短暂，少数持续。阻滞的发展与恢复有逐步演变过程，突然转变的少见。发展成三度时，心室起搏点多在房室束分支以上（QRS形态不变），这些起搏点频率较高，35～50次/分（先天性房室传导阻滞时可达60次/分），且较稳定可靠，因而患者症状较轻，阿-斯综合征发作少见，病死率低，预后良好。

房室束分支以下阻滞（三分支阻滞），大多先表现为单支或二束支传导阻滞，而房室传导正常。发展为不全性三分支阻滞时，少数人仅有交替出现的左或右束支传导阻滞而仍然保持正常房室传导，多数有一度、二度Ⅱ型、高度或三度房室传导阻滞，下传的心搏仍保持束支传导阻滞的特征。早期房室传导阻滞可间断发生，但阻滞程度的改变大多突然。转为三度房室传导阻滞时，心室起搏点在阻滞部位以下（QRS波群畸形），频率慢28～40次/分，且不稳定，容易发生心室停顿，因而症状较重，阿-斯综合征发作常见，病死率高，预后差。

【诊断】

根据心电图改变并结合临床表现作出诊断。为估计预后并确定治疗，尚需区分生理性与病理性房室传导阻滞、房室束分支以上阻滞和三分支阻滞，以及阻滞的程度。

个别或少数心搏的PR间期延长或心室脱漏，多由生理性传导阻滞引起，如过早发生的房性、交接处期前收缩、双向阻滞的交接处期前收缩、心室夺获、反复心搏等。室性期前收缩隐匿传导引起的PR延长（冲动逆传至房室结内中断，未传到心房，因而不见逆传P波；但房室结组织则因传导冲动而处于相对不应期，以致下一次冲动传导迟缓）也属生理性传导阻滞。此外，室上性心动过速的心房率超过180次/分时伴有的房室传导阻滞，以及心房颤动由于隐匿传导引起的心室律不规则，均为生理性传导阻滞的表现。生理性传导阻滞的另一种表现，干扰性房室分离，应与完全性房室传导阻滞引起的房室分离仔细鉴别。前者心房率与心室率接近而心室率大多略高于心房率；后者心室率慢于心房率。

三分支阻滞的诊断应结合病史、临床表现和心电图分析，有条件时辅以希氏束电图。不完全性三分支阻滞的心电图表现中，除交替出现左束支和右束支传导阻滞可以肯定诊断外，其他几种都可能是房室束分支以上和以下多处阻滞的组合。

一度房室传导阻滞或二度2∶1房室传导阻滞时，如全部或未下传的P波埋在前一个心搏的T波中，可分别被误诊为交接处性心律和窦性心动过缓。二度房室传导阻滞形成的长间歇中可出现1～2次或一系列交接处逸搏，打乱房室传导规律，甚至类似三度房室传导阻滞的心电图表现，仔细分析可发现P波一次未下传，一次与QRS波群干扰分离的现象。

【治疗】

房室束分支以上阻滞形成的一至二度房室传导阻滞，并不影响血流动力状态者，主要针对病因治疗。房室束分支以下阻滞者，无论是否引起房室传导阻滞，均必须结合临床表现，基础病因和阻滞的发展情况，慎重考虑起搏治疗的适应证。

（一）病因治疗　如解除迷走神经过高张力、停用有关药物、纠正电解质失调等。各种急性心肌炎、心脏直视手术损伤引起的房室传导阻滞，往往与急性炎性水肿有关，可试用肾上腺皮质激素治疗纠正。急性下壁心肌梗死所致房室传导阻滞往往是可逆的，数小时至数日即可恢复，心肌再灌注后预后良好，可用阿托品治疗或需临时起搏治疗，多不需永久起搏治疗。因睡眠呼吸暂停而出现房室传导阻滞的患者，则应针对呼吸系统疾病进行治疗。

（二）增快心率和促进传导

1. 药物治疗　常用于临时处理。①拟交感神经药物：常用沙丁胺醇2～4mg，3～4次/日。预防或治疗房室传导阻滞引起的阿-斯综合征发作，宜用0.5mg/dl异丙肾上腺素溶液连续静脉滴注，控制滴速使心室率维持在60～70次/分。但需注意的是过量不仅可明显增快房率而使房室阻滞加重，而且还能导致严重室性异位心律。在急性缺血性心脏病发生时应避免使用该类药物，而应实施临时起搏治疗。关于阿-斯综合征发作的其他紧急处理参见本篇第四章“心脏骤停和心脏性猝死”；②阿托品：0.5～1.0mg肌肉或静脉注射；③碱性药物：碳酸氢钠或乳酸钠有改善心肌细胞应激性、促进传导系统心肌细胞对拟交感神经药物反应的作用，一般用克分子溶液静脉滴注或推注，尤其适用于高血钾或伴酸中毒时。

2. 人工心脏起搏器治疗　心室率缓慢并影响血流动力学状态(如黑矇、晕厥和心衰)的二至三度房室传导阻滞，尤其是阻滞部位在房室束分支以下，如发生在急性心肌炎、急性心肌梗死或心脏手术损伤时，均有用临时起搏器治疗的指征。安装永久起搏器前，或高度至三度房室传导阻滞患者施行麻醉或外科手术时，临时起搏可保证麻醉或手术诱发心室停搏时患者的安全，并可预防心室颤动的发生。持续高度或三度房室传导阻滞伴有心、脑供血不足症状、活动量受限，心功能异常或有阿-斯综合征发作史者，均应考虑采用永久起搏治疗(参见本篇第五章"植入性心脏电子装置和体外电复律")。

束支阻滞不影响房室传导功能时，本身无须特殊治疗。治疗主要针对病因。三支阻滞导致房室阻滞时的治疗如上述。二支阻滞(右束支合并左束支前或后分支阻滞)的治疗尚有争论，目前倾向于对伴晕厥或先兆晕厥者，或 H-V 间期延长达 100ms 以上者采用起搏器治疗。

五、预激综合征

朱文青

预激综合征(pre-excitation syndrome)是指在房室传导系统之外存在附加连接组织(房室旁路束)，使部分或全部心室或心房肌在正常房室传导系统顺传或逆传的激动传抵心室或心房之前，提早出现心电激动，是一种房室间传导异常的现象。在一定条件下无论是房室旁路呈前向传导或是逆向传导，均可导致房室折返性心动过速的发作，是临床上一种常见的心律失常类型。

【病因和发病机制】

预激综合征的病因是在正常房室传导系统外尚有先天性附加通道(旁路束)连接心房与心室肌。患者大多无器质性心脏病，少数有先天性或后天性心脏病，在先天性心脏病的患者中尤以 Ebstein 畸形最常见，文献报道在 Ebstein 畸形(三尖瓣下移)中发生预激综合征的概率为 5%～25%，而且都是右心房室旁路。在室间隔缺损和大血管转位者伴有预激综合征的机会也比自然几率高。也有文献报道二尖瓣脱垂患者伴有预激综合征者较多，而且多为左侧房室旁路。偶有家族性倾向的报道，我们曾发现有两个家族出现数名患者有房室旁路存在。

旁路由心肌束组成，其电生理特征与正常房室传导系统不同。已知的旁路有下列几种：①房室旁路(Kent 束)，连接左心房-左心室或右心房-右心室，大多位于两侧房室沟或间隔旁；②房希旁路(James 束)，连接心房与希氏束，终止于房室结下部或希氏束上部；③结室(或结束)，束室旁路(Mahaim 束)，前者连接房室结与心室或右束支，后者连接希氏束与心室；④房束旁路(Mahaim 束)，连接心房与远端右束支或右心室心尖部。以上旁路中以房室旁路最常见，其典型心电图改变与并发房室折返性心动过速者常被分别称为经典的预激和预激综合征(图 16-3-61)。

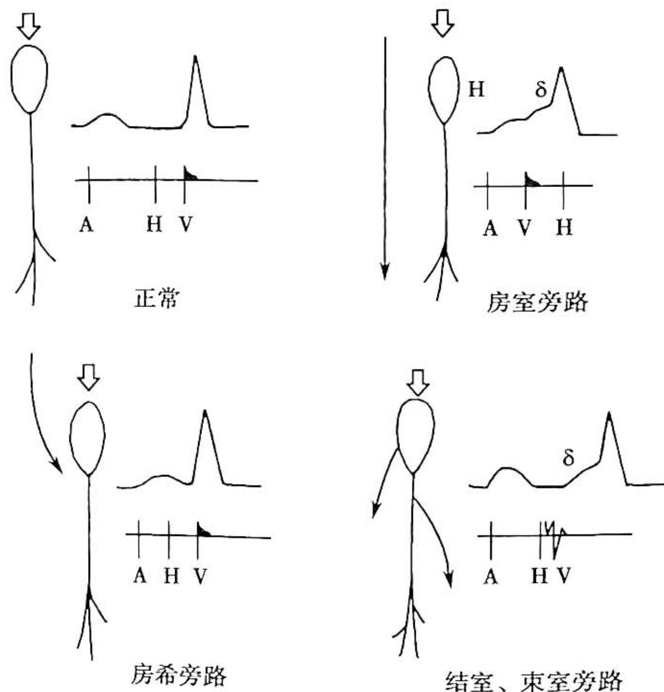


图 16-3-61　不同旁路的解剖、心电图与希氏束图表现

房室旁路存在时，心房激动分别经旁路与正常房室传导途径激动心室。心房激动经旁路迅速传达旁路的心室端，旁路室端心室肌提早激动，然后沿邻近心室肌在心室内缓慢传导。而经正常途径传导的心房激动在房室结内传导缓慢(生理性房室结内递减性传导)，但此后快速沿希氏-束支系统激动两侧心室。两者融合形成的心室肌激动，起始部分由旁路传导的激动组成，其余则由正常途径传导的激动组成。同样，心室激动可分别经旁路和正常途径逆传，先后激动心房，形成融合的心房激动。经旁路激动心室肌的早晚和多少与激动分别由旁路和房室结传抵心室的时间差相关。房室结传导减慢如房室阻滞时，心室可能全部由旁路激动，整个 QRS 波实质上相当于一个心室激动波。相反，当房室结传导加速或旁路房端距窦房结较远(如左侧旁路)，则心室大部由正常途径激动，心室预激波可不明显。压迫颈动脉窦、Valsalva 动作、应用洋地黄等减慢房室结传导的措施，可增大心室预激波；而运动，深吸气等增快房室结传导的措施则使心室预激波减小或消失。房早、快速高位心房调搏或邻近旁路房端的调搏均可使心室预激波增大。

房结或房希旁路存在时，心房激动绕过房室结生理性传导延缓区，经希氏束与束支下传。其结果是房室传导加速而心室内传导正常。

结室与束室旁路存在时，心房激动经房室结正常传导，再经房室结下部或希氏束沿旁束传至心室，与正常途径下传的激动融合。其结果是房室传导时间不缩短而心室提早激动。现已认识到结室旁路的室端大多位于右束支，应称为结束旁路。结室旁路的房端大多位于右房室沟附近，室

端在右束支或右心室心尖，传导速度较慢，且具有类似房室结的递减性传导性能。心房激动由正常途径与旁束传抵心室的时间差小，激动主要经正常途径传抵心室，因而并无心室预激表现。束室旁路引起的心律失常少见。

房室结-希氏束与旁路构成房室间的两条传导通路，房室结属慢反应纤维，传导速度较慢，且具频率依赖性传导速度递减特征。旁路是普通心肌，属快反应纤维，传导速度较快而不应期在房率慢（窦性心律）时较长。房性期前收缩可能在房束前传受阻而沿房室结-希氏束前向传导，再经旁路逆传，从而启动正向性房室折返性心动过速。房室间存在两条电生理性能各异的传导通路，有利于冲动折返和形成房室间折返性心动过速（AVRT），AVRT 多见于房室旁路。房希旁路，房束、结室和结束旁路参与的 AVRT 少见。心房激动沿正常途径前向传导至心室再经旁路逆传返回心房，或相反地经旁路前向传导至心室再沿正常途径逆传返回心房形成的 AVRT，分别称为正向和逆向性 AVRT。

具有缓慢传导与递减性传导性能的旁路又称慢旁路。包括房室慢旁路和房束旁路。前者一般不显示前传功能，逆传速度慢，且有递减性传导特性，不应期短，又称逆性慢旁路。而房束旁路则不具逆传功能，前传速度慢，也有递减性传导特性。窦性心律时，两者均无预激的心电图表现。逆传慢旁路的心房端多位于右后间隔区，但也可位于其他部位，多为单旁路，也可有多条慢旁路并存，或和快旁路并存。逆传慢旁路参与的心动过速呈正向性 AVRT。房束旁路早期曾被认为是结室旁路，近年来电生理研究和导管消融的临床实践确认其大多位于右心室游离壁，房端近三尖瓣环外侧，在室内经较长路程止于右束支远端或右心室心尖，近端传导性能类似房室结而远端则类似束支。房室旁路参与的心动过速呈逆向性 AVRT。

【旁路的心电图表现】

各型旁路引起的预激心电图表现特征如下：

（一）房室旁路 ①PR 间期（实质上是 P～δ 间期）缩短至 0.12 秒以下，大多为 0.10 秒；②QRS 时限延长达 0.11 秒以上；③QRS 波群起始部粗钝，称为 δ 波或预激波；④P～J 间期正常；⑤继发性 ST-T 波改变。这种心电图表现为典型的 WPW（Wolff-Parkinson-White）综合征（图 16-3-62）。

（二）房结、房希旁路 PR 间期小于 0.12 秒，QRS 波群正常，无预激波。这种心电图表现又称为短 PR、正常 QRS 综合征或 LGL（Lown-Ganong-Levine）综合征（图 16-3-63）。

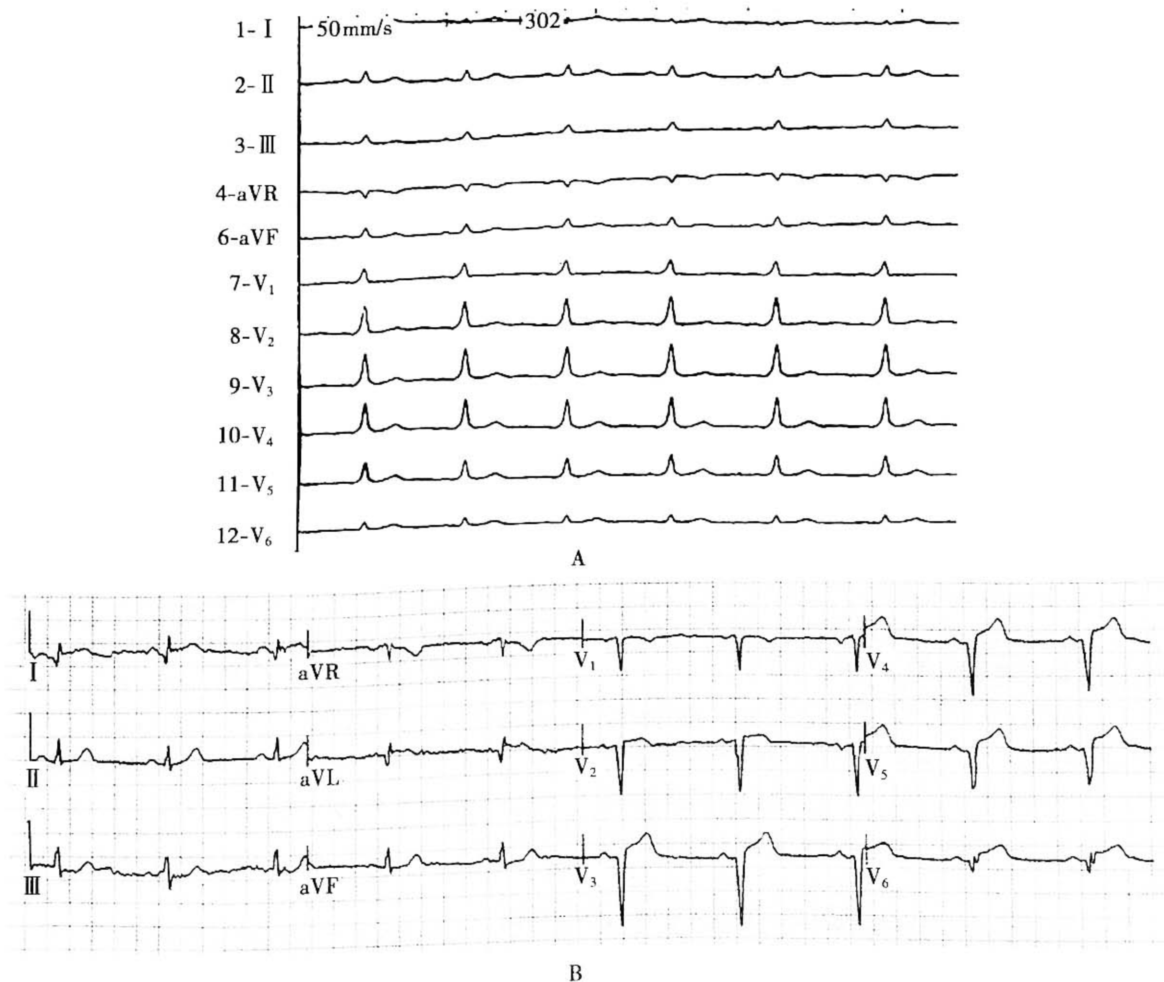


图 16-3-62 心电图示 WPW 综合征

A. 房室旁路为 A 型预激综合征 B. 房室旁路为 B 型预激综合征

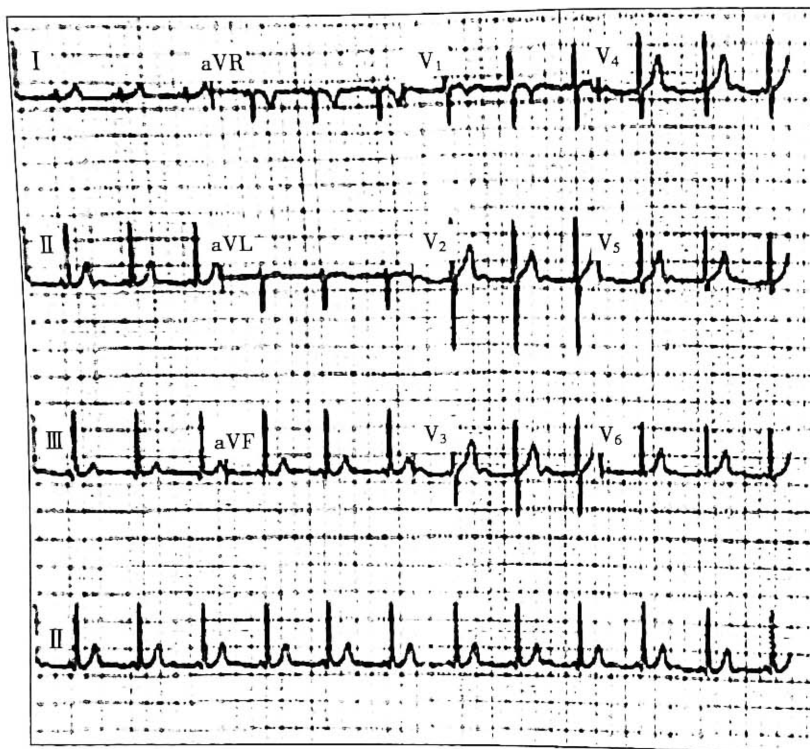


图 16-3-63　心电图示 LGL 综合征

（三）结室、束室旁路　PR 间期正常，QRS 波群增宽，有预激波。

（四）房束旁路　PR 间期与 QRS 波群形态均正常，无预激波。

不典型的 WPW 心电图表现：①隐匿性预激，综合征预激波不存在或较小，预激综合征的心电图特征不明显。可能由于旁路房端距窦房结较远或旁路前向传导阻滞。国内资料表明半数以上旁路呈隐匿性，窦律时心电图正常，心动过速发作呈正向性 AVRT；②间歇性预激，预激波间歇出现，可能由于旁路不完全前向传导阻滞；③手风琴现象，预激波在一连串心搏中逐次变大或变小，QRS 波群增宽程度随之改变，犹如手风琴的合拢与展开，称为手风琴现象。常见于 WPW 伴房颤发作时，为预激程度改变所致；④多条旁路具有两条或以上不同部位旁路时，不同时期记录的心电图可有两种或以上不同的预激表现。

【房室旁束的命名和定位】

1993 年全国快速心律失常的非药物治疗专题研讨会对房室旁路的命名和定位如下：左房室旁路分为左前壁、左侧壁、后间隔左侧与中间隔左侧。右房室旁路分为右前间壁、右侧壁、后间隔右侧和中间隔右侧。间隔旁束划分成 5 个区域：①右前间隔位于希氏束上下 5mm 范围内；②右中间隔位于右前间隔以下，冠状静脉窦（CS）开口以上区域，CS 口以 CS 电极最大弯曲顶点为标志；③右后间隔位于 CS 口距三尖瓣环最低点；④左中间隔位于希氏束电极至 CS 开口间区域；⑤左后间隔位于距 CS 口 1.5cm 以内区域（图 16-3-64）。

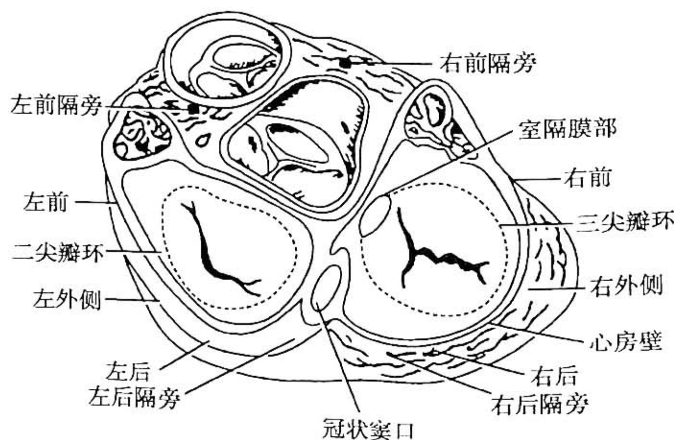


图 16-3-64　常见旁路的定位

房室旁路的心电图定位：房室旁路的位置决定体表心电图图形，如 delta(δ)波向量和 QRS 综合波形态。左侧旁路提早激动左心室，因而 V_1 δ 波正向，QRS 呈右束支传导阻滞型，而右侧旁路提早激动右心室，V_1 δ 波负向，QRS 则呈左束支传导阻滞型。可见根据显性预激的体表心电图表现，可大致推测房室旁路的位置。房室旁路可位于二尖瓣或三尖瓣周围的各个部位，包括左、右心室的游离壁和房室间隔等。利用常规 12 导联心电图，结合电生理检查与射频消融治疗结果提出的定位方法颇多，介绍其中较简便的一种如下。据 RS 波群主波方向，以 V_1 导联区分左、右，正为左，负为右；以Ⅱ导联区分前、后，正为前，负为后；Ⅱ导联呈正负双向者，提示侧旁路，Ⅰ、aVL 负（V_5、V_6 负）为左侧，Ⅰ、aVF 正为右侧。还可根据 V_2（右后）、aVF（右前）、V_6

(左后)、Ⅰ(左前)导联预激波的正、负，区分游离壁与间隔旁，正向-间隔旁，负向-游离壁。

Rosenbaum 以 V_1、V_2 导联预激波与 QRS 波群主波正向，V_1、V_2 导联预激波与 QRS 波群主波负向，分为 A 和 B 型预激的经典分型法，可大致区分旁束位置，至今仍在临床沿用(图 16-3-65、图 16-3-66)。

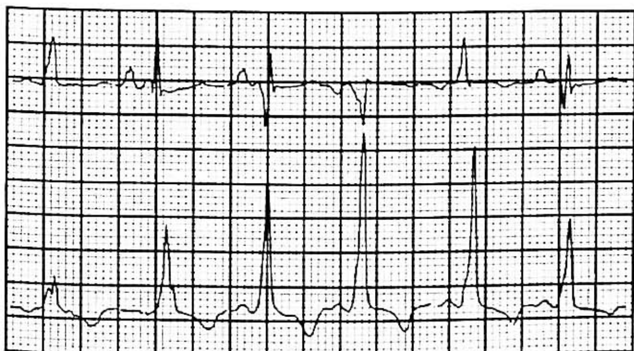


图 16-3-65　A 型预激综合征

δ 向量对向左前，使胸前导联心电图均呈 R 型，常以 R_{V_3} 为最高，δ 波均向上

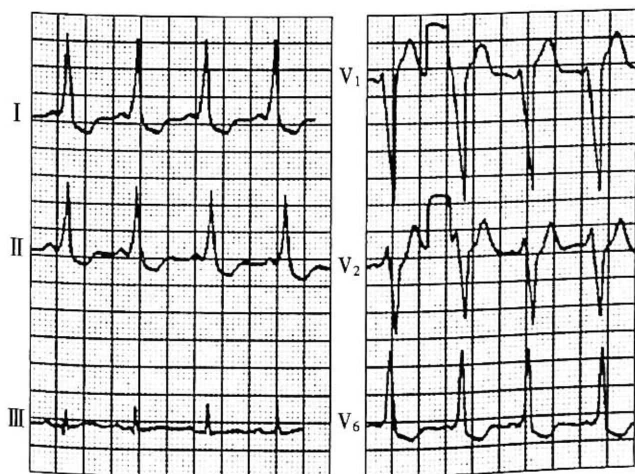


图 16-3-66　B 型预激综合征

δ 向量对向左后，V_1 导联 δ 波向下，R 波消失或减少，S 波加深；V_5、V_6 导联 δ 波向上，QRS 波以 R 波为主

我们的体会显性旁路的定位首先应根据 V_1、Ⅰ、aVL 导联 δ 波向量向上，且 V_1 导联上 R/S>1，为左侧，V_1 导联 δ 波向下或等电位线为右侧；次之根据Ⅱ导联 δ 波向量向上为前方旁路，负向旁路为后方，等电位为外侧；再根据在Ⅰ或 AVF 导联上 δ 波向量观察左前或右前，V_6 或 V_2 导联 δ 波向量观察左后或右后，直立为间隔区，等电位线或负向旁路可能在游离壁。

体表心电图定位房室旁路有一定局限性，如仅适用于预激波大的显性预激，且无器质性心脏病基础或多条旁路存在时。精确定位宜进行电生理检查。

心内电生理检查定位房室旁路需经股静脉和颈内静脉(或锁骨下静脉)置入高位右心房(HRA)、希氏束(HBE)、右心室心尖部(RVA)及 CS 电极导管，同步记录心内电图和Ⅰ、aVF、V_1 三个导联体表心电图。通过窦性心律、心房、心室程序刺激和分级递增刺激以及诱发心动过速等方法，可确认旁路的存在(窦律时希氏束在心室开始除极后激动，H-V 短或负)，是否参与心动过速，并决定旁路数，排除其他机制心动过速可能。

心内电生理检查与导管消融结果表明游离壁旁路多见，尤以左侧居多。间隔旁路约占房室旁路的 25%～30%，后间隔占多数，前间隔及中间隔较少。

【WPW 综合征伴发的快速心律失常】

WPW 综合征伴发的快速心律失常可分为下列三类：旁路参与心动过速折返环路的形成(房室折返性心动过速 AVRT)；快速心律失常的折返环路不包括旁路，但后者参与传导；旁路不参与折返环路的形成或传导的快速心律失常。

(一) 房室折返性心动过速　又可分为正向性和逆向性两类，窦性心律时可表现为显性或隐匿预激。

正向性 AVRT 环行运动方向经正常途径前传、旁路逆传，是 WPW 综合征患者最常见的快速心律失常。经典表现为突发突止的阵发性心动过速，频率 150～250 次/分，律规则。P 在 ST 段内，呈逆传型，R-P 多>70ms，但短于 P-R，QRS 窄(图 16-3-67)。约 1/3 患者因心率过快而伴功能性束支传导阻滞时，QRS 增宽，以右束支传导阻滞较多见。位于旁路同侧的束支传导阻滞可使环行运动时间延长>35ms，导致心动过速频率减慢。AVRT 发作时还常出现 QRS 电交替和 ST-T 改变；QRS 电交替亦见于房室结折返性心动过速(AVNRT)，可能与心率快速有关，但如发生在心率低于 210 次/分时，则更有利于 AVRT 的诊断。心动过速时或以后，ST-T 改变常见，大多为非冠脉病变所致。心动过速时 P 波向量可提示旁路的位置。如Ⅰ导联 P 负向提示左旁路，而Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联 P 正向则提示后间隔旁路。

逆向性 AVRT 环行运动方向与正向相反，经旁路顺传、正常途径逆传；也常由两条路径分别组成折返环的前向和逆向支。逆向性 AVRT 远较正向性者少见。心电图表现为阵发、规则的宽 QRS 心动过速，频率 150～250 次/分，QRS 呈完全预激图形，P 在 QRS 内，不易查见。如有原显性预激的心电图比较，可与室速鉴别，否则鉴别困难。

房束旁路参与的逆向性 AVRT，经旁束前向传导再沿右束支、希氏束和房室结逆传至房。旁路前向传导速度慢，心电图 PR 可延长，QRS 增宽、呈左束支传导阻滞型伴电轴左偏或正常。并发右束支传导阻滞可延长室房传导并使心动过速持续不止。

AVRT 的环行途径包括心房、房室结、希氏束和心室，房室或室房传导阻滞可终止心动过速。因而伴二度以上房室或室房传导阻滞而心动过速持续者，多不考虑 AVRT 可能；相反，如心动过速终止于 P 后无 QRS 综合波者多提示

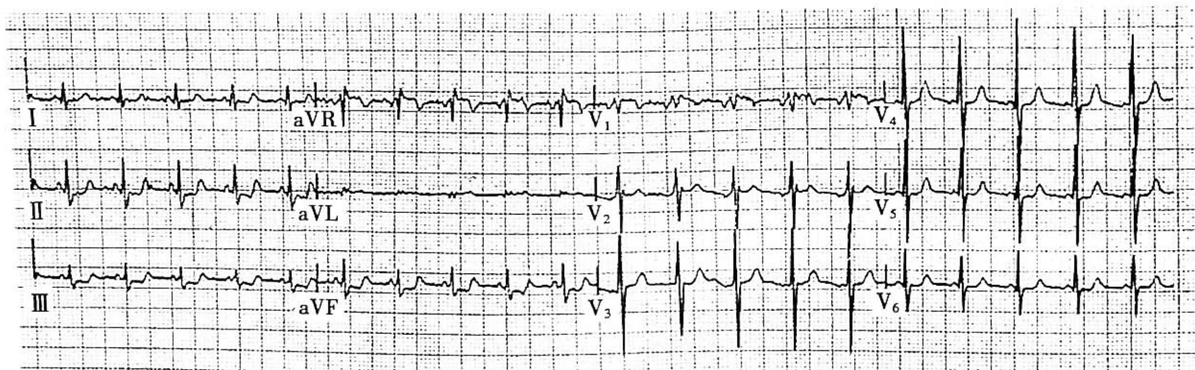


图 16-3-67　预激综合征合并室上性心动过速

可见室上性心动过速发作，QRS 波形态正常

AVRT 可能。

（二）旁路不参与形成但参与传导的心动过速　包括房性心动过速、房室结内折返性心动过速、心房颤动和心房扑动。由于旁路参与前向传导，QRS 增宽呈显性预激表现，这类心动过速又称为预激型心动过速。

预激患者并发房颤颇常见。可由自发或诱发的 AVRT 转变为房颤或单纯房颤发作。房颤和房扑时房率快，旁束不应期相应缩短，心房激动大多经旁路传导至心室，QRS 波宽大，近乎完全预激（图 16-3-68）。此时，不仅心房主动收缩消失，且心室激动顺序混乱、快速并分裂，因而心排血量明显减少，可致低血压、近乎晕厥或晕厥，还能引起室颤。房颤或房扑时心室率的快慢与旁束的不应期密切相关，R-R 间期＜200ms 者，提示旁束不应期极短，演变为室颤的概率高。房颤反复发作还可引起心脏扩大或心动过速性扩张型心肌病。

（三）旁路不参与折返环形成或传导的心动过速　包括不经旁路传导的心房性、房室结内折返性心动过速和室性心动过速。旁路不参与传导的房颤或房扑少见。旁路并发室性心动过速者罕见。

【临床表现】

预激综合征大多为先天性，但其表现可较迟而形似获得性。患者男性多见，大多心脏正常，也有合并先天性或后天性心脏病的，预激发生率随年龄增长而降低。常伴突发突止的阵发性心动过速发作，发作频率多随年龄增长而增多，大多呈正向性 AVRT；少数为房颤和房扑。

单纯预激并无症状，并发心动过速者症状与室上性心动过速相似。心动过速发作可伴多尿，室率过快或发作终

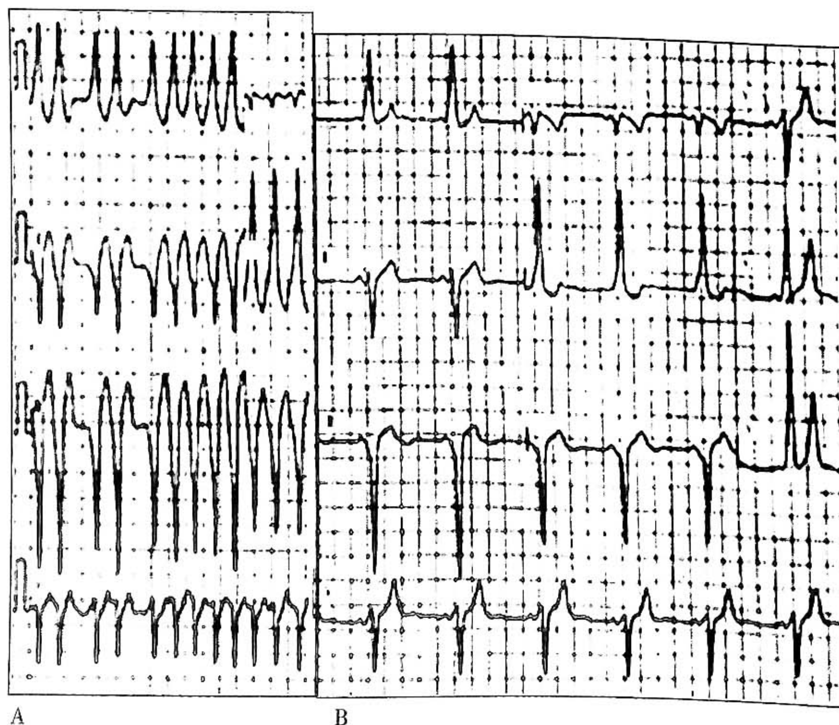


图 16-3-68　预激综合征合并心房颤动

A. 心房颤动发作，心室率 167～300 次/分，平均 210 次/分，显著不规则　B. 窦性心律，伴典型预激表现

止伴窦房结暂时抑制时，可致晕厥。不伴心脏病者，预后大多良好。并发房颤或房扑者，有潜在严重危险。合并有器质性心脏病患者尽管发作时频率不快，但如持续时间长亦可产生严重的后果（心绞痛、心肌梗死、休克甚至心力衰竭等）。当心室率在200次/分左右，除心悸等不适外，尚可发生晕厥、休克、心功能障碍甚至猝死。

【诊断与鉴别诊断】

（一）预激综合征的诊断与鉴别诊断 显性预激的诊断根据心电图特征。此外，心向量图亦可作为诊断依据。其特征是各个面上QRS环起始部分运行缓慢成一直线，持续可达0.08s，以后突然转向并以正常速度继续运行。QRS环运行时间可超过0.12s。

显性预激综合征的心电图应与束支传导阻滞、心室肥大或心肌梗死鉴别，PR间期缩短和（或）预激波的存在提示为预激综合征。加速的心室自主心律与室率相似的窦性心律呈干扰性房室分离时，可出现短阵PR间期缩短和QRS波宽大畸形的心电图表现，酷似间歇性预激；但加长记录常可显示PR间期不固定和房室分离，不难与预激综合征鉴别。显性预激综合征还能掩盖心肌梗死或束支传导阻滞的心电图表现。当预激所致QRS向量指向左心室腔时，心肌梗死所致Q波被掩盖。束支传导阻滞侧心室被旁路预激时，束支阻滞的心电图表现被掩盖。

隐性预激综合征的心电图正常，如无心动过速发作，难据体表心电图确诊。心内电生理检查示心室提早激动在希氏束除极（逆传）前激动心房，且心房逆传激动顺序异常。

（二）预激综合征伴心动过速的诊断与鉴别诊断 预激伴心动过速发作可表现为窄或宽QRS心动过速。

窄QRS心动过速可由窦速、房速、AVNRT或正向性AVRT引起。起源于束支分支的室速可呈窄QRS型，但罕见。心电图辅以颈动脉窦按摩大多能作出正确鉴别诊断。典型房速的心房活动在QRS前，RP>PR，出现二度房室传导阻滞时，心动过速不中止。典型AVNRT的P位于QRS终末或不见，RP<PR，出现二度房室传导阻滞时，心动过速不中止。典型正向型AVRT的P在ST段内，RP<PR，出现二度房室传导阻滞时，心动过速中止。窄QRS心动过速伴房室分离者，大多为束支分支型室速。

宽QRS心动过速的心电图诊断，常需心内电生理检查帮助鉴别。

【治疗】

预激综合征本身并不需要进行治疗。如果合并有房室折返性心动过速则与一般室上速一样处理。如并发心房颤动或心房扑动时心室率很快，产生循环功能障碍或存在有心力衰竭、心绞痛等时，应尽快采用同步直流电复律。

（一）药物治疗 参见上文“室上性心动过速”部分。

（二）经导管射频消融术 是目前进行根治预激综合征的最好方法。以前还有外科手术治疗，但均因开胸创伤很大，一般不能为患者所接受。

房室旁路的消融主要分为左、右旁路的消融。

1. 左侧旁路

（1）标测：房室旁路参与的房室折返性心动过速治疗成功的目标是阻断异常的旁路，实现根治性治疗，因此，对旁路的定位甚为重要。一般认为旁路的存在可位于二尖瓣环、三尖瓣环及房室间隔的各个部位。由此可见旁道的标测主要在瓣环区的周围。对左侧旁道的标测多采用左心室侧标测，右侧旁道采用心房侧标测，间隔处的标测则可采用经房或室侧标测，常用的标测方法有：①记录心室最早激动，显性预激综合征在窦律下寻找V波的最早激动处（实际上为delta波的起始处），如果预激程度很小或不明显可用心房刺激来加大心室的预激程度；②记录旁道电位，在显性时前传位于delta波前或同时起始，逆传时位于最早心房激动之后，有时在AV或VA完全融合时，成为波群中间的一种高频成分，特征为高频低幅的额尖峰波，如果在记录到旁路电位的部位进行消融，可增高成功率，减少无效的放电，但寻找该电位较难，在实际操作中不必过分去寻找，因为在找不到旁道电位的位置也可以成功；③记录最早心房激动，对隐匿性旁路或显性旁路前传不明显时，可采用诱发心动过速或采用心室刺激的方法来记录最早的逆传心房激动，良好的靶点标测图为小A大V或完全融合或最提前。必须注意的是消融时的靶点图，应是在心动过速发作时最确切。

（2）消融：左侧靶点的标测多将X线机球管位于右前斜30°，将消融电极沿二尖瓣环寻找心室最早激动点或心房最早逆传激动点（一般以冠状窦电极为参考点，进行标测消融靶点）。左侧房室旁路一般位于二尖瓣环的左前侧（大约在距冠状窦口5.0cm以上）、左侧壁（大约在距冠状窦口3.0～5.0cm）、左后侧壁（大约在距冠状窦口1.5～3.0cm）及后间隔（大约在距冠状窦口1.5cm以内）。一般认为左前间隔没有旁路，左中间隔也极少见。如果预激成分很小或不能精确标测，可以采用起搏标测，首先右心室起搏标测V-A逆传最早处（冠状静脉窦为左心房电极）且与SVT发作时V-A逆传相似，如记录到V-A逆传时A波重叠在V波尾部，该点成功机会更大，满足A∶V≤1，即A波要有足够大（≥1mv或1/4V波），同时如记录到的A波很小常提示导管在心室，不在房室瓣环上。

在确定消融电极与旁路最近时，可将电极尾端与射频消融仪相接，首先步骤是选择能量，一般认为左侧非温控导管首选能量10～40W或温控导管温度设计为60℃，如靶点正确，常在放电数秒钟内即可阻断旁道（心室起搏时见VA分离，图16-3-69），并延长至60～120秒；如10秒钟内仍未阻断应停止放电，并重新调整电极位置至电极与旁路最近处，再行消融治疗，消融成功后需加强60～120秒。在整个消融过程中应进行心电图和荧光屏上监测导管位置（图16-3-70），一方面观察房室旁路是否阻断，另一方面显

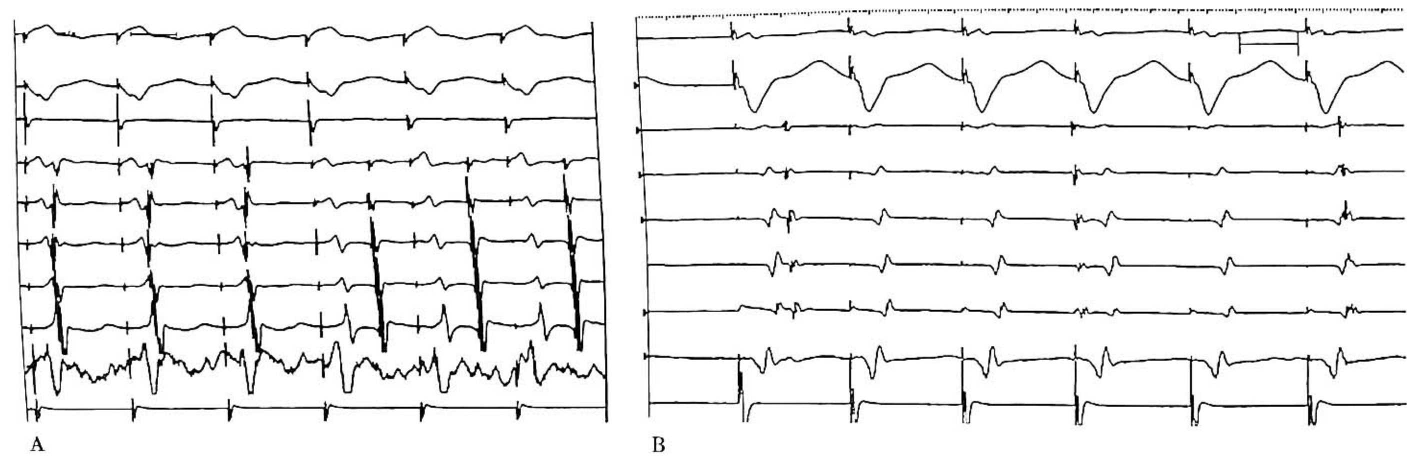


图 16-3-69　射频消融治疗房室左侧旁路

A. 图示消融过程中心室起搏时见房室(VA)分离　B. 图示预激综合征在有效消融过程中右室起搏见房室旁路逆传消失，提示房室旁路功能丧失

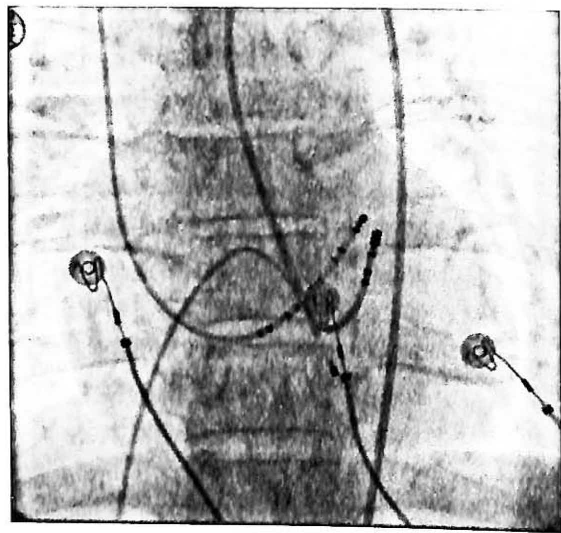


图 16-3-70　在后前位上左侧旁路的标测与消融

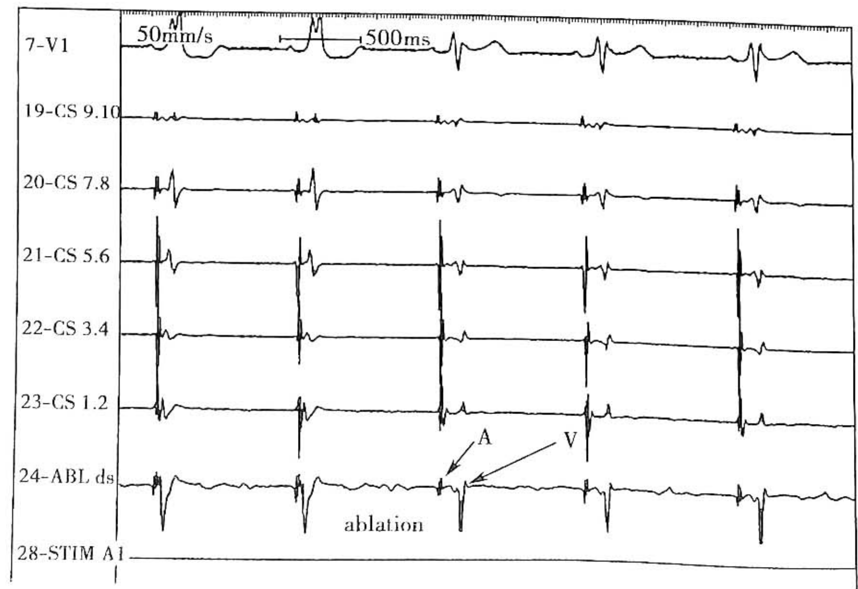


图 16-3-71　预激在消融过程中消失，心电图恢复正常

示有无心律失常的出现(期前收缩或传导阻滞等),如显性WPW综合征成功消融时P-R间期正常,预激波消失(图16-3-71);房室传导阻滞发生率很低,我们的体会是左后间隔消融时,应注意发生房室传导阻滞的可能。此外,在手术过程中,监测阻抗的变化也很重要,一般阻抗为70～150Ω,如射频消融时有阻抗升高,提示电极所接触的局部组织温度过高而发生甚至完全炭化,此时应停止射频,撤出导管。

2. 右侧旁路 基本过程与左侧相似,不同点为必须注意标测右侧旁路时没有冠状静脉窦的右心结构作标志,目前多采用左前斜30°～60°,此投照位置可把三尖瓣假想为一面向操作者的钟面,冠状窦口大约在5～6点,为右后间隔旁路位置;12～1点相当于希氏束;11～12点为前间隔,3点相当于右中间隔,9点相当于右侧游离壁。以上述假设标记,使用消融导管逐区标测。对于左前斜位角度的调整,我们的体会是根据希氏束导管和右心室心尖部起搏导管与投影方向平行为准,此时三尖瓣环投影最大,且与室间隔垂直,希氏束导管顶端弯度指向前,则为角度过大,若希氏束导管顶端弯度指向后,则为角度过小。一般认为X线影像在右侧旁路的定位具有重要价值。

右侧显性旁路体表心电图初步定位是V_1导联呈rS型,δ波为正向,此时Ⅰ和aVL导联波正向为右侧游离壁旁路,通过aVF导联可判断为在前或后,δ波正向为前壁或前侧壁,δ波负向为后壁或后侧壁。V_1导联呈QS型,δ波呈负向,是右侧间隔旁路,此时通过aVF导联可判断为在前或后,δ波正向为前间隔,δ波负向为中间隔(Ⅱ导联δ波正向)或后间隔(Ⅱ导联δ波负向)。需要注意的是,如V_1导联呈QS型,V_2导联呈R或Rs型,旁路多为后间隔,如胸导联R/S比值移行较晚,而Ⅱ、aVF导联δ波负向也应考虑为右后范围的旁路。

判断射频消融靶点的标准和注意点:①有A波和V波,A波小于V波,A与V之比在1/4～1/10左右;②A波与V波贴近融合,或其间有碎裂波;③右侧消融时,消融导管贴近三尖瓣环,固定有一定的难度,不易消融成功。右侧旁路可能位于折叠的心房组织下,故需要能量较大30～50W,时间120～240秒,目前大多采用温控导管设计温度为55～60℃,能量为40～50W,必要时采用冷盐水灌注导管可明显提高成功率;④一般不需要抗凝,如操作时间过长或射频次数较多时可适当应用肝素;⑤放电最好在透视下进行,以免消融电极移位。

经导管射频消融治疗效果肯定,安全可靠,并发症少(小于1%),根治率可达98%以上。而且术后不必服用抗心律失常药物。因此,经心内电生理检查确定旁路参与心动过速的产生,经过精确定位后,射频消融治疗为房室旁路尤其是并发有心房颤动或心房扑动的首选治疗。

第七节 与心律失常有关的综合征

罗心平

一、长QT间期综合征

【定义】

长QT间期综合征(long QT syndrome,LQTS)是一组具有遗传倾向,心电图以QT间期(心室复极时间)延长、T波和(或)U波形态异常为特征、易发生尖端扭转型室速(torsade de pointes,TdP)、室颤及心源性猝死的综合征。

【病因】

病因可分为特发性及获得性两类。特发性LQTS属遗传性离子通道疾病,狭义的LQTS仅指此类;发病率约2/万,估计我国有20万人存在*LQTS*基因缺陷。它们是由于心肌细胞膜上的离子通道蛋白突变、功能异常所致。至目前已经发现13个致病基因,大约1000个突变位点被报道,其中KCNQ1(LQT1)、KCNH2(LQT2)、SCN5A(LQT3)为常见的致病基因,约占遗传性LQTS患者的75%,其他10个类型仅占5%左右;即使检测已知的13个基因,仍有15%～20%的患者不能发现异常。

另一类是获得性LQTS,这类患者平常QTc正常,在诱发因素作用下表现QT间期的延长及TdP。常见的诱发因素有冠心病心肌缺血、心室肥厚、电解质平衡失调(低血钾、低血钙、低血镁)、药物作用(包括抗心律失常药物奎尼丁、普罗卡因酰胺、索他洛尔、双异丙吡胺、胺碘酮等,抗精神失常药物酚噻嗪,三环类抗忧郁药等,抗生素类红霉素、氨苄西林、TMP-SMZ、酮康唑、伊曲康唑等,降血压药吲哒帕胺、降脂药普罗布考、抗组胺药如特非那定、阿司咪唑与酮康唑合用等)、显著心动过缓、某些脑卒中、二尖瓣脱垂等也可引起。理论上获得性LQTS应存在通道结构或功能的缺陷,但对于药物诱发的LQT患者进行基因检测仅发现10%～20%的患者存在异常基因。需要强调的是:药物获得性LQTS多见于住院患者,病情严重,用药复杂,更易于发生Tdp。这种恶性心律失常可见于医院各科患者,因此普及LQTS的防治知识,提高识别QT间期延长和TdP的特征预警性心电图表现的能力,对及时诊断和处理、降低病死率非常重要。

【基因表型及发病机制】

特发性LQTS主要涉及心肌细胞2个钾通道α亚单位、2个钾通道β亚单位和1个钠通道基因的异常突变。病变基因、离子通道及其在常染色体上的位置见表16-3-7。

表 16-3-7 LQTS 的病变离子通道、突变基因及其染色体位置

分　类	病变离子通道(电流)	突变基因	染色体位置
特发性			
Jervell Lange Nielsen 综合征			
JN1	K^+ 通道 α 亚单位(IKs)	KCNQ1(KvLQT1)	11p15.5
JN2	K^+ 通道 β 亚单位(IKs)	KCNE1(mink)	21q22
Ward Romano 综合征			
LQT1	K^+ 通道 α 亚单位(IKs)	KCNQ1(KvLQT1)	11p15.5
LQT2	K^+ 通道 α 亚单位(IKr)	KCNH2(HERG)	7q35-36
LQT3	Na^+ 通道(INa)	SCN5A(Nav1.5)	3p21-24
LQT4	Ca^{2+} 通道(ICa)	Ankyrin-B(ANK2)	4q25-27
LQT5	K^+ 通道 β 亚单位(IKs)	KCNE1(mink)	21q22
LQT6	K^+ 通道 β 亚单位(IKr)	KCNE2(miRP1)	21q22
LQT7	K^+ 通道(IK1)	KCNJ2(Kir2.1)	17q23
LQT8	Ca^{2+} 通道 L 型(ICa)	CACNA1C(Cav1.2)	6q8A
LQT9	Na^+ 通道(INa)	CAV3(Caveolin-3)	3p25
LQT10	Na^+ 通道(INa)	SCN4B(NavB4)	11q23.3
散发性	K^+ 通道 β 亚单位(IKr)	KCNH2(HERG)	7q35-36
	Na^+ 通道(INa)	SCN5A	3p21-24
获得性(部分)	K^+ 通道 α 亚单位(IK)	KCNQ1(KVLQT1)	11p15.5
	K^+ 通道 α 亚单位(IK)	KCNH2(HERG)	7q35-36

特发性 LQTS 中 KCNQ1(LQT1)临床占 55%左右，基因突变点占 42%。KCNH2(LQT2)临床占 40%左右，基因突变点最多占 45%。SCN5A(LQT3)临床较少见，仅占 4%左右，其基因突变点占 8%。LQT7 又被称为 Andersen 综合征，它以骨骼肌的周期性瘫痪、QT 间期延长、明显 U 波、易发生室性心律失常和发育畸形为特征。LQT8 又名 Timothy 综合征，伴有并指/并足畸形、先天性心脏病、免疫缺陷、阵发性的低体温、认知功能不全等表现。LQTS 的遗传学十分复杂，同一基因突变可表现出多种不同的临床类型，如 SCN5A 可引起 LQT3，也可引起特发性室颤和 Brugada 综合征。部分药物诱导性 LQTS 的患者也与 *SCN5A* 基因及 *HERG* 基因的潜在异常有关。离子通道功能异常的结果是导致心肌复极电流的异常，产生 QT 间期延长。

【临床表现】

患者可表现为"健康状态"，临床表现多与心律失常(TdP 及室颤)有关。特发性 LQTS 往往在 40 岁之前出现症状，主要在儿童和青少年期，可以表现为反复出现的头晕、癫痫样发作、晕厥甚至猝死。家族中有无法解释的晕厥或猝死病史，尤其出现在年轻人中，应高度怀疑为特发性 LQTS。特发性和获得性 LQTS 的不同之处在于：①特发性 LQTS 为先天遗传性疾病，而获得性为后天性某些疾病诱发；②获得性 LQTS 的扭转型室速多见于长短 RR 间期后发作，通常由停搏或期前收缩所诱发；而特发性 LQTS 多为儿茶酚胺依赖性，常见于交感神经兴奋、激动、惊吓、游泳和运动或者肾上腺能药物等情况下发作，晕厥发生与交感神经活动突然增加直接相关。临床可分为两型：一型为肾上腺素能依赖型，此型包括原因不明的患者、蛛网膜下腔出血或自主神经系统手术的患者。在体育锻炼、游泳、失眠、听力刺激、突然的精神刺激(包括悲伤、惊吓、疼痛、生气、恐惧等)情况下容易发病，发病时心率加快，U 波振幅增高，QTU 间期延长，然后出现尖端扭转型室性心动过速发作，出现意识丧失、抽搐，症状可自行终止，也可发展成心室颤动，导致猝死。另一型为心动过缓依赖型，此型包括药物作用、电解质平衡失调、营养不良、缓慢心律等条件下发病的患者。当心率减慢或在心搏间长间歇之后 U 波增大，在 U 波顶上发生尖端扭转型室性心动过速，最后发生心室颤动。LQT1 及 LQT2 的症状发生与应激及运动有关，LQT3 与心动过缓有关，事件的发生多在睡眠中，且一旦发生症状，猝死的风险极大。出现症状而未治疗的患者，年病

死率为5%左右。

【心电图表现】

QT间期的延长是其主要的心电图表现。张莉等报道了284例病例的分析结果，发现QTc的平均值为LQT1(470±40)ms，LQT2(470±30)ms，LQT3(500±50)ms；T波宽度的平均值为LQT1(170±30)ms，LQT2(230±40)ms，LQT3(160±50)ms。LQTS的心电图ST段及T波的形态与其基因表型有一定的联系。形态学上LQT1有四种典型的T波类型：①婴儿型：多见于婴幼儿，心率较快，短ST段伴T波基底部宽大、上升支坡度大；②宽底T波型：短ST段与宽大T波融合，胸前导联明显；③正常T波型：T波形态正常伴QT延长；④较晚起始的正常T波型：正常形态的T波伴ST段延长。LQT2的心电图表现以出现有切迹的双峰T波为特征，亦有四种类型：①明显的切迹出现在T波起始部；②切迹出现在顶部，肢体导联明显；③切迹出现在T波降支上，下壁导联及胸导联V_2～V_4明显；④低振幅的双峰T波与U波融合。LQT3有两种类型：①高尖T波伴ST段延长；②不对称的高尖T波、ST段不长，年轻人多见(图16-3-72)。LQT1及LQT2的患者88%符合上述心电图表现，LQT3则变异较多，仅65%的病例符合。

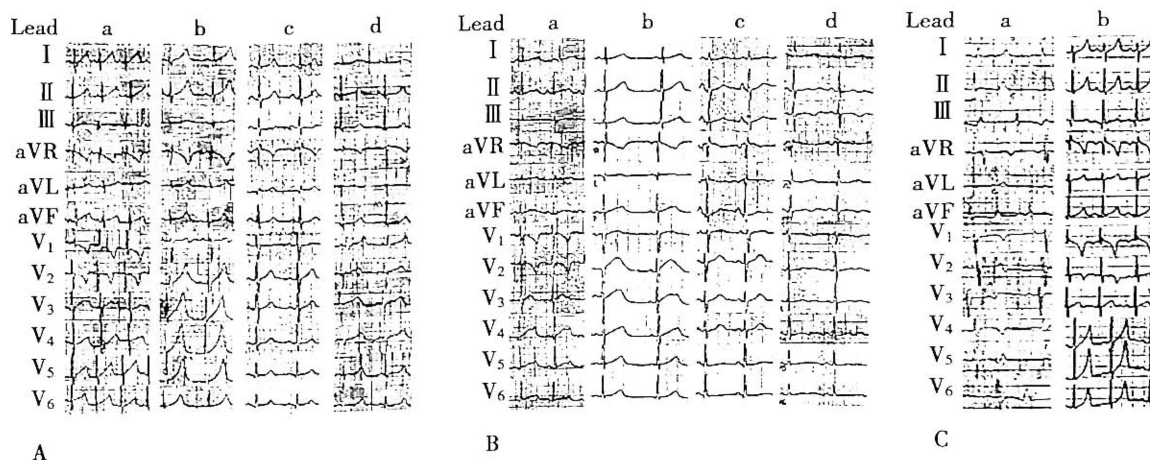


图16-3-72 长QT间期综合征心电图

A. 四种典型LQT1类型。a. 婴儿型。b. 宽底T波型。c. 正常T波型。d. 较晚起始的正常T波型 B. LQT2的四种双峰T波亚型。a. 明显的双峰T波，切迹出现在T波起始部。b. 肢导联和左胸导联隐蔽的双峰T波，切迹位于T波波峰处。c. 隐蔽的双峰T波，切迹位于T波降支上，下壁导联和正中胸前导联明显。d. 低振幅的双峰T波，与U波融合 C. 典型LQT3图形。a. 较晚起始的高尖/双相T波。b. 不对称的高尖T波

【诊断】

可依据家族史、临床表现以及心电图显示QT间期延长、相关的心动过缓及T波异常诊断LQTS。QT间期一般采用Bazett公式计算校正QT间期(QTc)，$QTc=QT/\sqrt{R-R}$。如果将QTc>440ms作为QT间期延长的界值，实际上有10%～20%的正常人超出这个范围。目前按照2010年中华医学会建议的推荐，QTc正常值男性为470ms，女性为480ms。无论女性或男性，QTc>500ms都属异常。应该指出的是QT间期的延长可能是一个动态变化的过程，少数患者在就诊时不一定有典型表现，而在应激、运动等诱因的作用下方出现心电图异常，需要注意鉴别。

根据目前的条件，基因诊断还不能作为诊断的常规方法。基因检查的意义在于明确诊断，判断预后(如LQT3病死率更高)，指导治疗(如β受体阻断药对LQT1最有效，LQT3效果不佳，普萘洛尔加用美西律、氟卡尼可能更有效)。对基于病史、家族史及心电图表型高度怀疑LQTS的患者，以及无症状的特发性QT间期延长(青春前期QTc>480ms，成人>500ms)，排除继发性因素的患者推荐进行基因检查。在先证者已经发现致病基因，其家族成员也推荐基因检查。对药物诱发的TdP先证者应该考虑基因检查。基因诊断对临床决策的影响需要根据实际情况而分析，部分突变检测阳性者可能无遗传表型信息而不需要治疗。

【危险分层和预防】

对特发性LQTS，目前推荐根据基因型、性别及QTc类别进行LQTS危险分层。以未经治疗、在40岁前首次心脏事件(包括晕厥、心脏骤停或猝死)发生的可能性为标准，高危(>50%)人群包括QTc≥500ms的LQT1、LQT2及男性LQT3患者；中危人群(30%～49%)包括QTc≥500ms的女性LQT3患者，以及QTc<500ms的女性LQT2和LQT3、男性LQT3患者，低危人群(<30%)包括

QTc<500ms，男性LQT2，LQT1患者。通常而言，猝死的高危预示因素有：婴儿期出现症状、反复出现晕厥、β受体阻断药治疗失败或未用、心脏骤停史、伴随先天性缺陷、女性、QTc超过600ms，相对心动过缓、家族中有低龄心脏性猝死病例等。

低危患者和动态心电图及运动试验无心律失常证据者，日常活动可不受限制。患者应避免剧烈的体育活动（如游泳等），避免情绪波动，避免各种恶性刺激（如夜间响铃等）。中高危患者应预防猝死。一级预防包括：避免使用QT间期延长的药物（胺碘酮、索他洛尔等），避免剧烈运动，服用β受体阻断药治疗。二级预防包括：ICD治疗＋β受体阻断药＋避免使用QT间期延长的药物，避免剧烈运动。

对获得性LQTS，识别高危患者，特别是及时发现院内获得性LQTS患者的预警心电图，给予适当的干预对于防止猝死非常重要。对有潜在危险的患者应在用药前后监测QT间期；包括手工测量、电子分规和全自动QT/QTc监测。对同一患者应采用一致的监测方法、同样的心率校正公式。应用可能诱发LQTS的药物后，要严格观察是否出现TdP的预警心电图，包括：QTc较基础延长60ms以上。QTc>500ms，长间歇后T-U波畸形，宏观可见的T波电交替，新出现的单个、成对或连发的室性期前收缩。长间歇后出现非持续性多形性室速。QT间期每增加10ms，TdP就增加5%～7%。除了QT间期以外，T波顶峰到T波终止部分的延长（Tpeak-Tend）也预示TdP更容易发生。引起TdP的其他因素包括高龄、女性、心脏疾病、电解质紊乱（特别是低钾、低镁）、肝肾功能障碍、亚临床遗传性LQTS、联合应用延长QT间期的药物等，这些因素增加了TdP的易感性，应该在临床工作中重点预防。

【治疗】

LQTS的治疗包括药物和非药物治疗两个方面。如无晕厥或复杂性室性心律失常、无猝死家族史者不必治疗。对于出现临床症状的患者，首先是对因治疗。特发性LQTS理想的方法是纠正突变基因，尽管其相关基因突变研究的比较深入，但基因治疗仍是难题，对临床治疗实际意义有限。对于获得性LQTS的患者，去除诱因是防止TdP发作至关重要的措施。药物是最常见的诱因，在特发性LQTS或药物诱导的QT间期延长者，这些药物要停用或慎用；但并非所有延长QT间期的药物都增加复极不同步。如果仅延长QT间期，而复极离散度增加不明显，则TdP的发生率并不高。某些后天获得因素如左心室肥厚、心肌缺血、心肌纤维化等也会使患者更易出现药物诱导的QT间期延长，用药应慎重（表16-3-8）。

表16-3-8　引起尖端扭转型室性心动过速危险的药物（引自中华心血管病杂志．2010，38(11)：963）

药物分类	药物名称
抗心律失常药	丙吡胺、普鲁卡因胺、奎尼丁、索他洛尔、伊布利特、多非利特
抗生素	红霉素、克拉霉素、司帕沙星、喷他脒、卤泛群、氯喹
抗心绞痛药	苄普地尔
胃肠动力药	西沙必利
抗精神病药	氟哌啶醇、氯丙嗪、美索达嗪、硫利达嗪
镇痛、镇静、麻醉剂	左美沙酮、美沙酮、氟哌利多
抗肿瘤药	三氧化二砷
神经系统用药	匹莫齐特

（一）药物治疗

1. 利多卡因及美西律　利多卡因通过阻断跨膜离子转运，抑制早期后除极的发生。可50～100mg静脉注射，1～2mg/min维持；只有50%的LQTS患者对利多卡因有效，一般不推荐首选。LQT3型，晕厥均发生在睡眠时，应用钠通道阻断药美西律治疗有效，美西律明显地缩短LQT3患者的QT间期，但美西律对LQT1和LQT2患者则效果甚小或完全无效。

2. β肾上腺素能受体阻断药　β受体阻断药是治疗LQTS的最主要药物，长期大量临床资料证明具有良好效果，病死率由每年20%下降到9%以下（5年死亡率仅为9%）。患者开始给予常规剂量治疗，如果心率没有明显减慢和（或）无明显房室传导阻滞，患者可以耐受时，应逐渐加大剂量，以完全控制症状为目标。可通过运动试验评价疗效，用药后运动最大心率低于130次/分为佳。目前主张选择应用非选择性β受体阻断药，如普萘洛尔（心得安）30～200mg/d，最大剂量因人而异，波动在40～200mg/d之间。卡维地洛，25～100mg/d。也有人认为可选用选择性β受体阻断药，如美托洛尔（25～100mg/d）。使用β受体阻断药时最重要的是判断LQTS是否与交感神经失去平衡或交感神经刺激有关；另外是LQTS的类型：一般只用于LQTS1和LQTS2，如明确诊断为LQTS3型则不用β受体

阻断药。β受体阻断药应用后要严密监测心率变化和有无传导阻滞，如出现严重心动过缓或房室传导阻滞，则应减量或者停药。使用中要注意观察不良反应，如血压过低、过敏反应、血糖变化等，应及时调整剂量。如果β受体阻断药应用后，患者仍有频繁的晕厥发生，则应考虑安置ICD或者左侧心交感神经阻断术；出现心动过缓和停搏等情况，需植入人工心脏起搏器。Moss在一组869例的研究中所使用的平均每天初始剂量为：美托洛尔（118±68）mg，普萘洛尔（77±72）mg；平均每天治疗剂量分别为：美托洛尔（121±125）mg，普萘洛尔（108±86）mg。一组不同治疗方法的远期随访结果报道表明：应用β受体阻断药的患者3年病死率为9%，而非β受体阻断药治疗的1年病死率为20%。

3. 异丙基肾上腺素　该药通过提高心率来防治扭转型室速的发作，适用于：①获得性LQTS所致的尖端扭转型室速，特别是室速为长间期依赖性者；②显著心动过缓，心脏起搏器不能立即施行者；③由心脏停搏和心动过缓诱发的扭转型室速。异丙肾上腺素可采用持续静脉点滴，维持心率在100次/分左右。由于此药有兴奋交感神经的副作用，不能用于特发性LQTS儿茶酚胺依赖性扭转型室速患者；同样的原因，有器质性心脏病、特别伴有心肌缺血时需慎用。

4. 补充氯化钾　细胞外钾浓度的升高可以增加钾离子内流，加快复极，纠正心律失常。LQTS的患者应常规监测血钾和电解质，以明确和除外继发性LQTS。在女性患者月经期、合并胃肠型上呼吸道病毒性感染、肠胃炎和消化不良等情况下，特发性LQTS的患者常可出现一过性的血钾减低。确诊特发性LQTS后，即便没有低血钾的依据，目前也主张给予补钾和补镁治疗。其原因是90%以上的患者为LQT1和LQT2，补钾补镁治疗有利于细胞膜钾离子运转，对缓解症状有效。一般患者口服氯化钾制剂，每天3g左右，分次服；如遇低血钾的患者，则主张静滴氯化钾，每天3～6g，根据血钾测定调整剂量。

5. 硫酸镁　补钾的同时应补镁，一般患者可口服钾镁制剂，如遇低钾患者无论有无低镁，在静脉滴注氯化钾的同时，可补充等量的硫酸镁。镁离子通过阻断钙离子内流，降低LQTS患者早期后除极的波幅，抑制触发性心律失常发生，是短期内抑制扭转型室速再发的有效药物，也是治疗特发性或获得性LQTS扭转型室速的首选药物。出现尖端扭转型室速患者，无论是否存在低镁，推荐30～60秒内静脉注射2g硫酸镁（稀释于40ml葡萄糖液中），如仍有室速发作，5～15分钟之后，可重复给药，然后给予3～10mg/min静脉滴注维持。严重房室结传导功能异常、低血压或心脏骤停者慎用。

对于药物诱导性LQTS，临床常用的治疗可归纳为：停药、除颤、补镁、补钾、起搏、药物。TdP持续存在或蜕化为心室颤动时，应立即行体外直流电除颤治疗，使用非同步最大电量（≥300J）除颤治疗；及时补钾补镁，使血钾水平达到4.5～5.0mmol/L以上；经心房、心室进行临时心脏快速起搏，以起搏频率＞70次/分为宜；同时应用增快心率的药物，如阿托品或异丙肾上腺素。必要时还可考虑利多卡因和美西律的应用。

（二）非药物治疗

1. 心脏起搏器治疗　对心动过缓依赖型患者的治疗以提高心率为主。除异丙肾上腺素、阿托品治疗外，还可用起搏治疗，旨在提高基础心率、缩短QT间期。无论基础心率如何，心脏起搏均能有效地预防LQTS患者扭转型室速发作。临时起搏器治疗在开始应用时，起搏心率可设定在100～140次/分间，一旦心律失常得以控制，起搏心律应逐渐下调至能够防止室性异位节律出现的最低起搏频率。对于LQTS合并显著心动缓慢和停搏者，β受体阻断药治疗后有心动过缓或停搏者，或因为心动缓慢不能耐受β受体阻断药治疗者，为保证药物治疗均可植入永久人工心脏起搏器，包括双腔、心室或心房起搏。不同的起搏方式疗效上无明显差异，起搏频率一般保持在75～90次/分。一组37例平均随访（6.3±4.6）年的资料表明：平均起搏心率（82±7）次/分，加上药物治疗，28例患者未再发临床事件，但对青少年患者疗效较差。

2. 植入式心脏复律除颤器（ICD）治疗　ICD治疗是目前防治LQTS猝死发生最有效的方法，凡诊断为LQTS且有反复晕厥的患者均为ICD的适应证。ICD的植入不能防止扭转型室速的发生，除颤本身引起的痛苦将导致交感兴奋，诱发室速，因此植入此类起搏器后还需联合应用β受体阻断药治疗。一组177例患者远期随访表明：存活率76%，ICD放电率68%，9例患者死亡。

3. 左侧心脏交感神经阻断术（left cardiac sympathectomy）或称为左侧颈胸交感神经切除术（left cervicothoracic sympathectomy，LCTS）　适应证是LQTS患者应用β受体阻断药和补钾补镁治疗后，并且认真地进行了各种诱发因素的预防措施，患者仍有晕厥反复发生时且没有植入或者经济条件不允许植入ICD或心脏起搏器者。机制主要是左侧颈胸交感神经节切除术可以阻断左侧交感神经，达到左右交感神经张力的平衡，减少局部肾上腺素的释放，防止心律失常发生。手术方式有三种：①左侧星状神经节切除，目前较少采用；②左侧颈交感神经节切除术；③高位左侧胸交感神经节切除。目前主张心左侧颈交感神经和高位胸交感神经联合切除术，以减少Horners综合征的发生率。通过胸腔镜微创手术切除，可减少创伤及并发症发生。Schwartz报道了85例的治疗结果，术后平均随访（5.9±4.6）年，7例猝死、86%存活、5年生存率94%，晕厥症状明显减少。手术后使用β受体阻断药疗效明显，所以手术治疗是药物疗效不佳患者的有效选择。

二、短QT间期综合征

葛　雷

短QT间期综合征（short QT syndrome，SQTS）是

种具有遗传特性、心脏结构正常、以短 QT 间期为特征，并可导致室性心动过速和(或)心室颤动及心源性猝死等恶性心律失常的综合征。

【SQTS 的遗传发病机制】

目前已发现 5 个 SQTS 致病基因：*KCNH2*、*KCNQ1*、*KCNJ2*、*CACNA1C* 和 *CACNB2*。①*KCNH2*(*HERG*)基因错义突变，该基因主要调控 I_{kr}(快速激活延迟整流钾离子通道)的编码，增益该离子通道功能，导致心室肌细胞动作电位 3 相钾离子迅速外流，从而使动作电位时程和不应期呈不均一缩短，最终形成短 QT 间期；② *KCNQ1*(*KvLQT1*)基因突变，增益 I_{Ks}(缓慢激活延迟整流钾离子通道)功能；③*KCNJ2*(*Kir2.1*)基因突变，增益 I_{K1} 功能。与 *KCNH2*、*KCNQ1*、*KCNJ2* 基因突变不同，*CACNA1C* 基因突变和 *CACNB2* 基因突变导致内向 $I_{ca\text{-}L}$ 电流减弱。由于对 SQTS 发病机制的认识非常局限，目前尚不能通过基因筛选来识别 SQTS 高危人群。

【SQTS 临床表现】

短 QT 综合征心电图以 QT 间期明显缩短、胸导联 T 波对称性高尖为特征，患者心脏结构通常无明显异常，可表现为心悸、黑矇、晕厥、猝死。

（一）心电图特征

1. QT 间期明显缩短，QT 和 QTc≤300ms　SQTS 患者其 QT 间期随心率的改变而变化较小。正常个体当心室率减慢时，QT 间期延长，心室率增加时，QT 间期缩短，但当 SQTS 患者心室率缓慢时，尽管其 QT 间期轻度延长，仍低于正常 QT 间期，即便心室率明显增加，SQTS 患者的 QT 间期仍无明显缩短。

2. T 波高、窄、尖　有作者认为心前导联高尖 T 波是遗传性 SQTS 典型的心电图改变(图 16-3-73)。

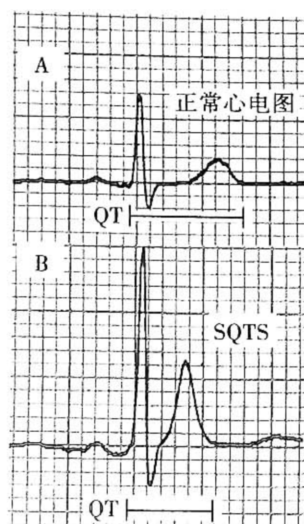


图 16-3-73　SQTS 与正常心电图比较

A. 正常心电图　B. SQTS 心电图

（二）临床表现

1. 心脏骤停　是 SQTS 最常见的临床症状，常常发生在婴幼儿 SQTS 患者中，有作者认为这是婴幼儿猝死综合征的原因之一。

2. 黑矇、晕厥　可见于任何年龄 SQTS 患者，晕厥的发生可能与自限性室速/室颤有关。

3. 心悸　与患者发生心房颤动或者室性期前收缩有关。SQTS 心房颤动可见于非常年轻的患者，可能与患者心房有效不应期缩短有关。

（三）影像学检查及运动平板试验　心脏 X 线片、心脏超声、心脏 MRI、运动平板试验均无器质性心脏病证据。

（四）电生理检查　患者心房、心室有效不应期均明显缩短，绝大多数 SQTS 患者可诱发室颤。对部分伴有阵发性心房颤动者，心房程序刺激期间可诱导心房颤动。

【诊断与鉴别诊断】

目前对 SQTS 的心电图诊断标准尚有争议。随着致病基因的不断发现，多数学者认为将 QTc≤300ms 作为 SQTS 的心电图诊断标准比较合理。SQTS 患者常伴有心脏性猝死家族史，临床表现为心悸、阵发性房颤、晕厥、反复发作的室速/室颤，患者无器质性心脏病的客观证据。在诊断 SQTS 时必须排除洋地黄中毒、电解质紊乱(高钙血症、高钾血症)、低温、急性心肌梗死超急性期、脑血管意外、酸中毒、甲状腺功能亢进症等疾病等引起 QT 间期继发性缩短的其他疾病。

SQTS 需要和 Brugada 综合征相鉴别。部分 Brugada 综合征其 QT 间期较短、V_1～V_3 ST 段抬高不明显，对于这类患者可通过药物激发试验来鉴别：应用钠通道阻断药后，如 V_1～V_3 ST 段抬高者则为 Brugada 综合征，否则为 SQTS。

【SQTS 的治疗】

安装植入式心脏复律除颤器(ICD)是目前对特发性 SQTS 患者首选的治疗方法，对拒绝安装 ICD 和不适宜安装 ICD 的幼儿 SQTS 患者可采用药物治疗，其首选药物为奎尼丁，其他可供选择的药物包括Ⅰc 类药物如普罗帕酮。普罗帕酮是治疗 SQTS 合并心房颤动较为有效的药物，但对 QT 间期无影响。

三、Brugada 综合征

葛　雷

Brugada 综合征为遗传性离子通道疾病，其主要特征为：①心脏结构及功能正常；②特征性右胸导联(V_1～V_3)ST 段抬高，伴或不伴右束支传导阻滞；③伴有因致命性室性快速心律失常或心室颤动发作而引起的反复晕厥和猝死。本病于 1992 年由西班牙学者 Brugada P 和 Brugada J

两兄弟首先提出，1996 年日本 Miyazaki 等将此病症命名为 Brugada 综合征。

【流行病学】

Brugada 综合征的发病率约为 5/10 000，但因 Brugada 波呈动态变化，且常为隐匿性，因此 Brugada 综合征的确切发病率难以统计。流行病学研究发现亚洲人群 Brugada 综合征发病率明显高于西方人群，尤以东南亚国家发病率最高。Brugada 综合征多见于男性，男女之比为 8∶1～10∶1，发病年龄多在 30～40 岁之间。

【Brugada 综合征遗传发病机制】

Brugada 综合征为常染色体显性遗传，但半数以上患者呈散在发病。目前为止已发现 7 个致病基因参与了 Brugada 综合征的发病。其中，SCN5A 可能与我国 Brugada 综合征的发病相关。

【临床表现】

患者多为青年男性，常有晕厥或心脏猝死家族史。晕厥或猝死多为首发症状，其猝死多不伴有胸闷、胸痛等心肌缺血症状，发作前常无先兆，多在夜间睡眠(夜间 10∶00 至清晨 8∶00 之间频率较高)或静息状态下发生。发作间期可无任何症状。常规检查多无异常，发作时心电监测多为多形性室性心动过速或心室颤动。20%的 Brugada 综合征患者伴有室上性心律失常。

【辅助检查】

(一) 心电图特征 Brugada 综合征心电图可分为 3 个亚型(图 16-3-74)。Ⅰ型：右胸导联以“穹隆型”ST 段抬高为特征，表现为 J 点或 ST 段顶点抬高≥2mm，伴随 T 波倒置，无明显的等电位线；Ⅱ型：右胸导联“马鞍形”抬高，抬高的 J 点(≥2mm)后为逐渐下降的抬高的 ST 段(抬高≥1mm)，伴随正向或双向 T 波；Ⅲ型：为右胸前导联 ST 段

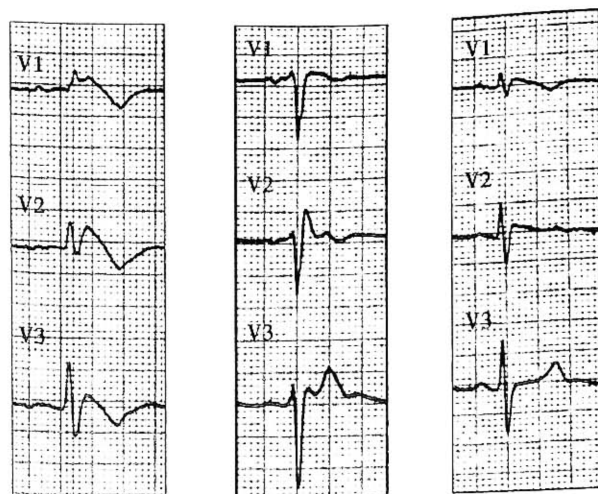


图 16-3-74 Brugada 综合征心电图分型

“马鞍型”或“穹隆型”抬高＜1mm。Brugada 综合征心电图 ST 段改变常呈动态变化，并具有隐匿性、间歇性和多变性的特点。不同的心电图图型可以在同一个患者身上先后出现，三种类型心电图之间可以自发或通过药物试验而发生改变。除此之外，Brugada 综合征患者还常出现 P 波和 QRS 波增宽，PR 间期延长，特别是 *SCN5A* 基因突变患者。部分患者伴有轻度 QT 间期延长，且右胸导联 QT 间期较左胸导联明显。

(二) 药物激发试验 部分 Brugada 综合征患者无典型心电图变化，此时可通过药物激发试验进行诊断。钠通道阻断药阿义马林可能是诊断 Brugada 综合征最为有效的药物。由于国内无静脉注射用钠通道阻断药，因此有作者建议使用普罗帕酮 1～1.5mg/kg 于 5 分钟内静脉注入，20 分钟后患者如无不适，则可追加 0.5mg/kg 并于 2.5 分钟内静脉注入，总量＜2mg/kg。在进行药物激发试验时，必须进行心电监护，并随时做好电复律的准备。当出现下列情况时，应诊断为药物激发试验阳性：①V_1～V_3导联 ST 段抬高绝对值＞2mm(无论有无合并右束支传导阻滞)；②Ⅱ型和Ⅲ型心电图转为Ⅰ型心电图者；③ST 段比试验前抬高 2mm，虽无Ⅰ型 Brugada 心电图变化，也属试验阳性。进行药物激发试验时，如果出现下列情况，应立即停药：①出现Ⅰ型 Brugada 心电图变化；②Ⅱ型 Brugada 心电图 ST 段抬高≥2mm；③出现室性期前收缩或其他心律失常；④QRS 时限较基础状态增加≥130%。一旦出现严重室性心律失常，立即静脉注射异丙肾上腺素(1～3μg/min)。

(三) 心电生理检查 50%～70%患者通过电生理检查能诱发出多型性室速或心室颤动。

(四) 影像学检查及运动平板试验 心脏 X 线片、心脏超声、心脏 MRI 均无器质性心脏病证据。

【诊断】

详细询问病史和家族史是诊断的关键。如患者出现典型的Ⅰ型心电图改变，且有下列临床表现之一，并排除其他引起心电图异常的因素，可诊断 Brugada 综合征：①记录到室颤；②自行终止的多形性室性心动过速；③电生理诱发室颤或室性心动过速；④心脏猝死家族史(＜45 岁)；⑤家族成员有典型的Ⅰ型心电图改变；⑥晕厥或夜间濒死状的呼吸。对于Ⅱ型和Ⅲ型心电图者，如药物激发试验阳性，并有上述临床表现之一者即可诊断为 Brugada 综合征。如无上述临床症状仅有特征性心电图改变不能诊断为 Brugada 综合征，应称为特发性 Brugada 样心电图改变。

下列情况均可引起“Brugada 综合征样心电图改变”，在诊断 Brugada 综合征时必须排除以下情况：①急性前间壁心肌梗死；②右束支传导阻滞；③左心室肥厚；④右心室梗死；⑤左心室室壁瘤；⑥早期复极综合征；⑦致心律失常性右心室心肌发育不良；⑧急性肺栓塞；⑨可卡因中毒；⑩杂环类抗抑郁药过量；⑪高钙血症；⑫高钾血症；⑬维生

素B_1缺乏等。

【治疗】

（一）植入式心脏复律除颤器（ICD）　ICD是目前唯一已证实对Brugada综合征治疗有效的方法。对于有症状性患者，应接受ICD治疗。无症状患者应进行电生理检查进行危险分层：对伴有自发Ⅰ型心电图表现的无症状患者，如电生理检查诱发出室速或室颤者，应接受ICD治疗；应用钠通道阻断药后出现Ⅰ型心电图表现的无症状患者，如该患者有猝死家族史，且电生理检查诱发出室速或室颤者，应置入ICD。无症状且无猝死家族史，应严密随访（图16-3-75）。

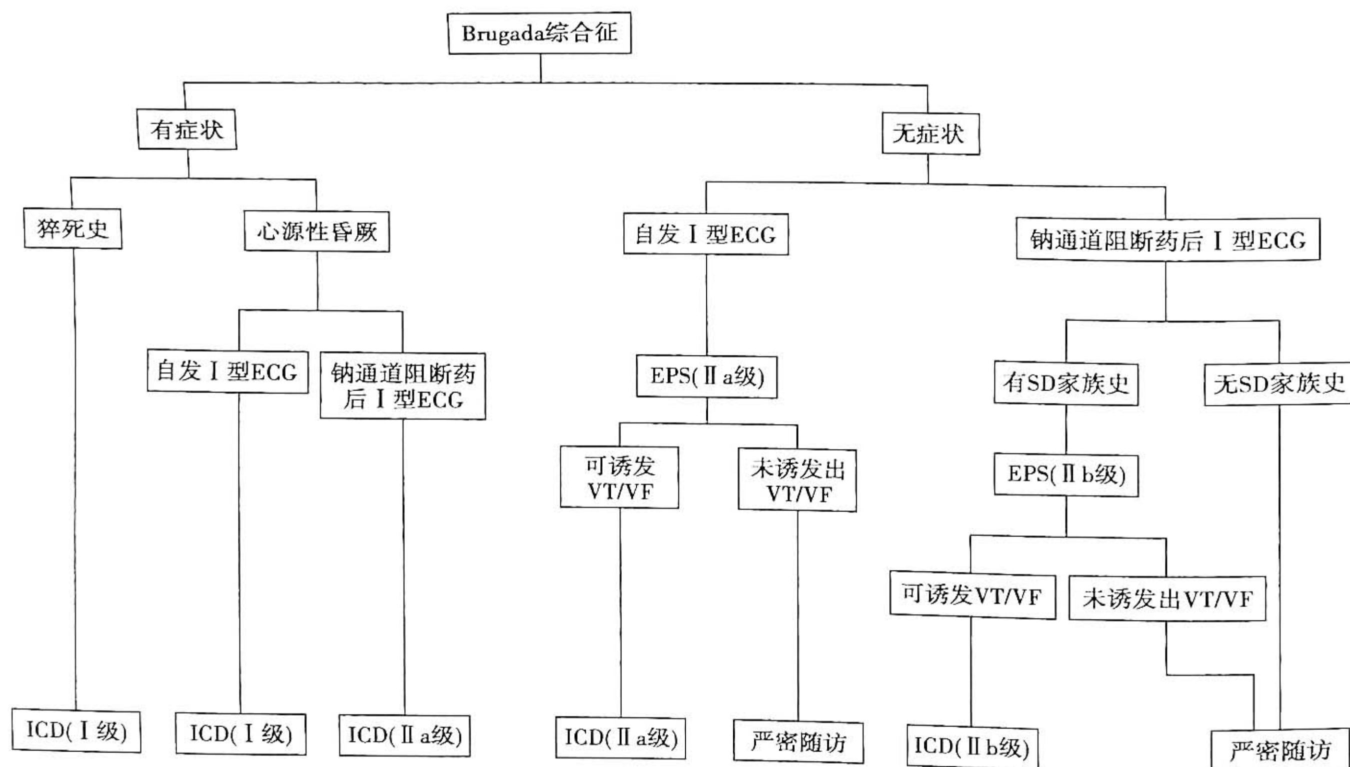


图16-3-75　Brugada综合征ICD治疗策略

EPS：电生理检查；ICD：植入型心脏复律除颤器；SD：猝死；VT：室性心动过速；VF：心室颤动

（二）药物治疗　奎尼丁是Brugada综合征临床研究中使用最多的药物，但目前仍缺乏大规模、随机研究评价奎尼丁的疗效。小规模研究发现，奎尼丁可纠正心电图上的异常，防止室颤的发生。对有症状的儿童患者，如果伴有恶性心律失常，奎尼丁也被推荐为ICD的一个有效替代治疗方式。其他Ⅰ类抗心律失常药物能够抑制钠离子内流，使Ito电流相对性增加，诱发室颤，因此对Brugada综合征患者禁用。Ⅲ类药物（胺碘酮）和β受体阻断药，对猝死无预防效果。

参考文献

1. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al. ed. Braunwald's. Heart Disease, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, Elsevier Inc, 2012.

2. Myerburg RJ, Kloosterman EM, Castellanos A. Recognition, Clinical Assessment and Management of Arrythmias and Conduction Disturbances. In: Hurst's The Heart. 12th ed. McGraw-Hill Professional, 2007.

3. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace, 2010, 12: 1360-1420.

4. Giustetto C, Montel FD, Wolpert C, et al. Short QT syndrome: clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. Eur H J, 2006, 27: 2440-2447.

5. Zipes DP, Camm AJ, Borggrefe M, et al. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Develop guidelines for management for patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death) developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. Circulation, 2006, 114: e385-e484.

6. Sacher F, Arsac F, Wilton SB, et al. Syncope in Brugada Syndrome Patients: Prevalence, Characteristics and Outcome. Heart Rhythm, 2012, 9(8): 1272-1279.

7. Benito B, Brugada R, Brugada J, et al. Brugada syndrome. Indian Heart J, 2011, 63(4): 320-332.

8. Lippi G, Montagnana M, Meschi T, et al. Genetic and clinical aspects of Brugada syndrome: an update. Adv Clin Chem, 2012, 56: 197-208.

9. Halabchi F, Seif-Barghi T, Mazaheri R. Sudden cardiac death in young athletes: a literature review and special considerations in Asia. Asian J Sports Med, 2011, 2(1): 1-15.

10. Priori SG, Gasparini M, Napolitano C, et al. Risk stratification in Brugada syndrome: results of the PRELUDE (PRogrammed ELectrical stimUlation preDictive valuE) registry. J Am Coll Cardiol, 2012, 59(1): 37-45.

第四章　心脏骤停和心脏性猝死

施海明

心脏骤停(cardiac arrest)系指心脏泵血功能的突然停止。偶有自行恢复，但通常会导致死亡。心脏性猝死(sudden cardiac death, SCD)系指由于心脏原因所致的突然死亡。可发生于原有或无心脏病的患者中，常无任何危及生命的前期表现，突然意识丧失，在急性症状出现后1小时内死亡，属非外伤性自然死亡，特征为出乎意料的迅速死亡。91%以上的SCD是心律失常所致，但某些非心电意外的情况，如心脏破裂、肺栓塞等亦可于1小时内迅速死亡，但其发生机制及防治则与心律失常性猝死相异。随着植入式心脏复律除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)的临床应用，通过其监护系统对SCD的了解进一步加深。

【流行病学】

在工业化国家中成人死亡的重要原因为冠心病导致的SCD，SCD的发生率文献报道为0.36～1.28/(1000人·年)，但未送医院的猝死未统计在内。因此，人群中SCD的实际发生率可能更高。在不同年龄、性别及心血管疾病史的人群中，SCD发生率有很大差别，60～69岁有心脏病史的男性中SCD发生率高达8/(1000人·年)。80%的医院外猝死发生于家中，15%发生于路上或公共场所。

美国每年约30万～35万患者死于SCD，发生率约为1～2/(1000人·年)。在发展中国家SCD发生率低得多，国内缺乏完善的登记资料，1974～1991年北京首钢居民区冠心病猝死发生率为11.35/10万。近年来由于冠心病发病率持续增高，SCD发生率亦显著增高，估测我国目前心脏骤停患者每年约为54万。

【危险因素】

(一) 年龄、性别　年龄的增长是SCD的危险因素。在儿童1～13岁年龄组所有猝死的19%为心源性，青年14～21岁年龄组SCD则占所有猝死的30%。中老年中SCD占所有猝死的80%～90%以上，这在很大程度上与冠心病发病率随年龄而增加有关，因80%以上的SCD患者罹患冠心病。男性SCD发生率较女性高(约4∶1)，在Framingham研究中55～64岁间男女发生率的差异更大(几乎达7∶1)，因为在这一年龄组男性冠心病患病率较女性明显增高。

(二) 高血压与左心室肥厚　高血压是冠心病的危险因素，但高血压导致SCD的主要机制是左心室肥厚。Framingham研究显示，左心室体积每增加50g/m²，SCD的危险性增加45%。

(三) 高脂血症　低密度脂蛋白胆固醇(LDL-C)的增高与冠心病的所有临床类型均相关，包括SCD。他汀类调脂药物可减少30%～40%冠心病死亡(包括SCD)和非致死性心肌梗死的发生。

(四) 饮食　许多流行病学资料均证实过多的饱和脂肪酸及过少的不饱和脂肪酸摄入均增加冠心病发病的危险，但未直接观察SCD的发生率。美国有研究对20551例40～84岁无心肌梗死史男性的前瞻性观察显示，每周至少吃一次鱼的人SCD的发生率是每月吃不足一次鱼的人的一半。

(五) 运动　冠心病患者行中等度的体力活动有助于预防心脏骤停和SCD的发生，而剧烈的运动则有可能触发SCD和急性心肌梗死。成人11%～17%的心脏骤停发生在剧烈运动过程中或运动后即刻，与发生心室颤动有关。

(六) 饮酒　过度饮酒，尤其醉酒可增加SCD发生的危险性，在嗜酒者中常常发现QT间期延长，后者易触发室速、室颤。但队列对照研究发现，适量饮酒可能减少SCD的发生。

（七）心率与心率变异度　心率增快是SCD的独立危险因子，其机制尚不明，可能与迷走神经张力的降低有关。

（八）吸烟　吸烟是SCD的触发因素之一，因吸烟易于增加血小板黏附，降低心室颤动阈值，升高血压，诱发冠状动脉痉挛，使碳氧血红蛋白积累和肌红蛋白利用受损而降低循环携氧能力，导致尼古丁诱导的儿茶酚胺释放。

（九）精神因素　生活方式的突然改变，个人与社会因素造成的情绪激动及孤独，以及生活负担过重引起的情绪压抑与SCD密切相关。有报道地震灾区冠心病及非冠心病患者的SCD发生率升高4倍。估计40%的SCD是受到精神因素的影响而促发。

（十）家族史　对有些患者家族史是重要的危险因素。已知某些单基因的疾病如长QT综合征、短QT综合征、Brugada综合征、肥厚型心肌病、致心律失常性右心室心肌病、儿茶酚胺敏感性多形性室性心动过速等易致SCD。

其他危险因素包括心室内传导阻滞、糖耐量试验异常和肥胖等。左心室功能受损是男性SCD的重要提示因子。在严重心力衰竭患者，非持续性室性心动过速是SCD发生率增加的独立因素。

【病因和发病机制】

SCD者绝大多数有心脏结构异常。成年SCD患者中心脏结构异常主要包括冠心病、肥厚型心肌病、心脏瓣膜病、心肌炎、非粥样硬化性冠状动脉异常、浸润性病变和心内异常通道。这些心脏结构改变是室性快速心律失常的发生基础，而大多数SCD则是室性快速心律失常所致。一些暂时的功能性因素，如心电不稳定、血小板聚集、冠状动脉痉挛、心肌缺血及缺血后再灌注等使原有稳定的心脏结构异常发生不稳定情况。某些因素如自主神经系统不稳定、电解质紊乱、过度劳累、情绪压抑及服用致室性心律失常的药物等，都可触发SCD。

在世界范围内，特别是西方国家，冠状动脉粥样硬化性心脏病是导致SCD最常见的心脏结构异常。在美国所有的SCD中，冠状动脉粥样硬化及其并发症所致者高达80%以上。心肌病（肥厚型、扩张型）占10%～15%。其余5%～10%的SCD可由各种其他病因酿成（表16-4-1）。

表16-4-1　与心脏性猝死有关的心脏异常

（一）缺血性心脏病
- 1. 冠状动脉粥样硬化
  - （1）急性冠脉综合征：不稳定型心绞痛、急性心肌梗死
  - （2）慢性缺血性心肌病
- 2. 冠状动脉起源异常
- 3. 冠状动脉发育不全
- 4. 冠状动脉栓塞及其他机械性阻塞
- 5. 冠状动脉功能性阻塞
  - （1）冠状动脉痉挛
  - （2）心肌桥
- 6. 冠状动脉夹层
- 7. 冠状动脉炎

（二）非缺血性心脏病
- 1. 心肌病
  - （1）特发性扩张型心肌病
  - （2）肥厚型心肌病
  - （3）高血压性心肌病
  - （4）致心律失常性右心室心肌病
  - （5）左心室致密化不全
  - （6）酒精性心肌病
  - （7）产后心肌病
- 2. 浸润性和炎症性心脏病
  - （1）肉瘤样病
  - （2）淀粉样变
  - （3）血色沉着病
  - （4）心肌炎：病毒性、特发性巨细胞性、南美洲锥虫病（Chagas病）
- 3. 心瓣膜病
  - （1）主动脉瓣狭窄/关闭不全
  - （2）主动脉瓣反流
  - （3）二尖瓣脱垂
  - （4）感染性心内膜炎
  - （5）人工瓣功能异常
- 4. 先天性心脏病
  - （1）法洛四联症
  - （2）大血管转位
  - （3）爱泼斯坦畸形
  - （4）肺血管阻塞性疾病
  - （5）先天性主动脉瓣或肺动脉瓣狭窄
- 5. 原发心电异常
  - （1）长QT综合征
  - （2）短QT综合征
  - （3）WPW综合征
  - （4）先天性房室传导阻滞
  - （5）Brugada综合征
  - （6）儿茶酚胺敏感性多形性室速
  - （7）特发性室颤
  - （8）早期复极异常
- 6. 药物和其他毒物诱发
  - （1）抗心律失常药物（Ⅰa、Ⅰc和Ⅲ类）
  - （2）其他药物或毒物：红霉素、克拉霉素、美沙酮、阿司咪唑、特非那丁、戊烷脒、酮康唑、TMP-SMZ、精神药物（三环类抗抑郁药、氟哌啶醇、吩噻嗪类药物）、普罗布考、西沙普利、可卡因、氯喹、乙醇、磷酸二酯酶抑制剂、有机磷酸酯类、利尿药
- 7. 电解质及代谢紊乱
  - （1）电解质紊乱：低血钾、低血镁、低血钙
  - （2）代谢紊乱：神经性厌食和暴食症、液体蛋白饮食
- 8. 其他
  - （1）静脉系统的机械性阻塞：急性心脏压塞、大块肺栓塞、急性心内血栓形成
  - （2）心脏破裂
  - （3）主动脉夹层动脉瘤
  - （4）中枢神经系统损伤
  - （5）心脏神经疾病

【病理】

冠心病是SCD患者最常见的基础心脏结构异常，心脏骤停存活者中40%～86%发现有冠心病。SCD患者中约75%具有两支以上的冠状动脉狭窄≥75%，15%～64%具有新近冠状动脉血栓栓塞的证据。病理研究还表明：SCD者常有左心室肥厚，有过去心肌梗死病变和冠状动脉侧支循环不良；冠状动脉先天性异常、冠状动脉炎、冠状动脉痉挛、冠状动脉夹层分离、心肌桥等非冠状动脉粥样硬化性病变也时有发现；有心律失常或传导系统异常者的病理改变中可见细胞凋亡参与。

由于技术上的困难，对SCD者心脏传导系统病理的研究至今报道不多。因急性心肌梗死猝死的患者中有房室结动脉狭窄者约占50%，少数患者的梗死病灶直接累及房室结、房室束及其分支。心脏传导系统的纤维化很常见，但并不特异，可能是许多原因（如Lenegre和Lev病，小血管病变导致的缺血性损伤，以及炎症、浸润性病变等）的结果，其在SCD中的地位尚未肯定。急性炎症（如心肌炎）和浸润性病变（如淀粉样变、硬皮病、血色病等）均可损害房室结/束，导致房室阻滞。某些局部病损（如结节病、类风湿关节炎）也可影响传导系统。但由于常规尸检常不包括细致的传导系统检查，上述病损可能被漏检。肿瘤对传导系统的局部损害（尤其是间皮瘤、淋巴瘤、癌肿，甚或横纹肌瘤、纤维瘤）也有报道。

【病理生理】

SCD在病理生理上主要表现为致命性心律失常。75%～80%的心脏骤停者首先记录到的心律失常是心室颤动（室颤），而持续性室性心动过速（室速）者不足2%。缓慢性心律失常多见于重度充血性心力衰竭患者中。

（一）致死性快速性心律失常　慢性冠心病常有区域性心肌血供不足，从而有局部心肌的代谢或电解质状态的改变。应激时心肌氧需量增加，但病变的冠状动脉不能相应增加血供而导致心律失常或猝死。血管活性的改变（冠状动脉痉挛或冠状动脉侧支循环的改变）可使心肌面临暂时性缺血和再灌注的双重危害。冠状动脉痉挛的机制尚未完全阐明，但局部内皮细胞病损和自主神经系统活性变化起一定作用。此外，慢性冠状动脉病变内皮细胞的损害和斑块破裂而导致的血小板激活与聚集，不仅可导致血栓，而且可产生一系列生化改变，影响血管运动调节，导致室颤的发生。

急性心肌缺血可立即导致心肌的电生理、机械功能和生化代谢异常。在心肌细胞水平，急性缺血导致细胞膜完整性的丧失，从而导致K^+外流和Ca^{2+}内流、酸中毒、静息跨膜电位降低、动作电位时间缩短及自律性增高。

冠状动脉阻塞的头2分钟缺血心肌的不应期缩短伴随动作电位时间缩短。但由于复极化完毕后仍有部分除极化的纤维处于不应激状态，尽管动作电位时间缩短最终不应期还是延长。这种复极后的不应性进一步导致缺血区和缺血区周围的心电生理特性不协调，造成传导明显延迟、单向传导阻滞和折返激动间联系受损。快速多形性室速和室颤是缺血早期的特征性心律失常，易致SCD，多由传导速度不同步以及缺血区与缺血区周围存在绝对不应期的差异而容易引起折返所致。而冠状动脉阻塞后儿茶酚胺释放增多，则与自律性异常、触发活动等室性心律失常发生机制有关。室性快速心律失常亦常发生于再灌注期。再灌注时产生一系列的改变，其中Ca^{2+}持续内流起重要作用，它可导致心电不稳定，刺激α和（或）β受体，诱发后除极而引起室性心律失常。此外，在再灌注时超氧自由基的形成，血管紧张素转化酶的活性改变以及在缺血或再灌注时心内外膜下心肌的激动时间和不应期的差异，也可能是引起致死性快速性心律失常的机制。急性缺血时的心肌状态是另一个重要因素，下列情况的心肌特别容易因急性缺血而产生心电不稳定性：①以往有过损伤而愈合的心肌；②慢性心肌肥厚；③低血钾。上述情况加之急性缺血的触发，易导致心电异常，导致室颤（图16-4-1）。

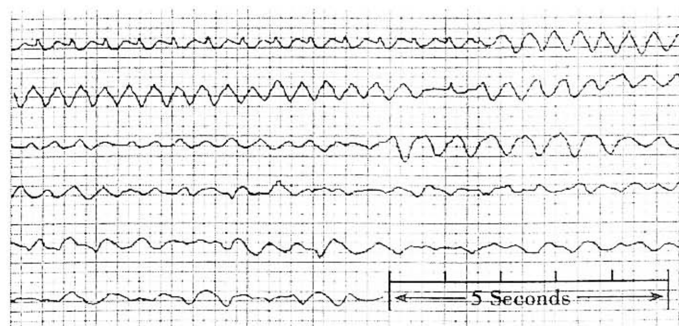


图16-4-1　心室颤动型的心脏骤停

由上到下心电图示心室颤动波由粗到细

（二）缓慢性心律失常和心室停搏　其病理生理变化主要是窦房结和（或）房室结无正常功能时，下级自律性组织不能代之起搏所致。常发生于严重的心脏疾病，心内膜下普肯耶纤维弥漫性病变，缺氧、酸中毒、休克、肾功能衰竭、外伤和低温等全身情况导致细胞外K^+浓度增高，普肯耶细胞部分除极，4相自动除极的坡度降低（自律性受抑），最终导致自律性丧失。此型心律失常系由于自主细胞的整体受抑，有别于急性缺血时的区域性病损。自主细胞功能受抑时对超速抑制特别敏感，因而在短阵心动过速后即发生长时间的心室停顿。后者导致局部高钾和酸中毒，使自主性进一步受抑，最终发生持久的心室停搏或室颤。

电-机械分离即心脏有持续的电节律性活动，但无有效的机械功能（图16-4-2），在心脏骤停者中占30%，常继发于心脏静脉回流的突然中断，如大块肺栓塞、人工瓣急性功能不全、大量失血和心包压塞。也可为原发性，即无明显的机械原因而发生电-机械的不耦联，常为严重心脏病的终末

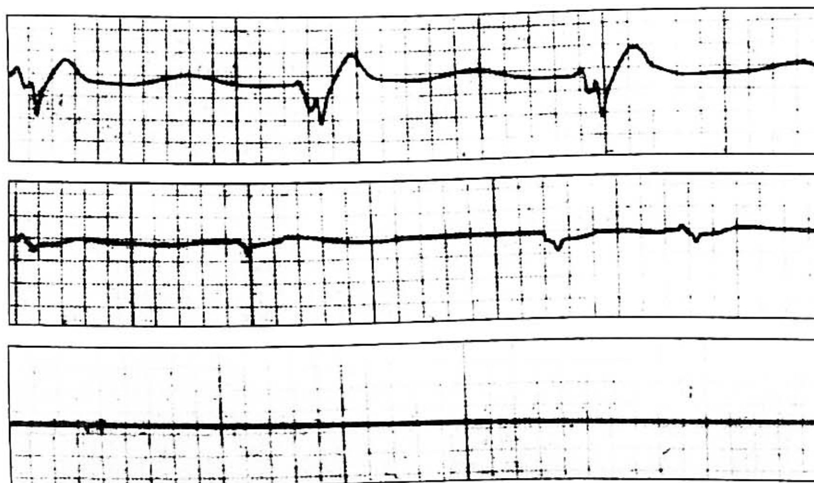


图 16-4-2　心室自主心律和心室停顿型心脏骤停

上两行心电图示缓慢的心室自主心律，心室率<30 次/分，第三行示心室停顿，心室电活动完全停止

表现，但也可见于急性心肌缺血或长时期心脏骤停的电击治疗后。虽其发生机制尚未完全明了，但推测与心肌的弥漫性缺血或病变有关；心肌细胞内 Ca^{2+} 的代谢异常，细胞内酸中毒和 ATP 的耗竭可能使电-机械不能耦联。

（三）自主神经系统与心律失常　交感神经兴奋容易引起致命性心律失常，而迷走神经兴奋对交感性刺激诱发的致死性心律失常具有预防和保护效应。如急性心肌梗死能引起局部心脏交感与副交感神经去神经化，而对儿茶酚胺超敏，并伴有动作电位时间与不应期的缩短不同步，容易引发心律失常。预缺血能保存急性冠状动脉阻塞早期交感与副交感神经传出纤维的活性，而减少致命性心律失常的发生。

无论上述何种机制所致的心脏骤停，都标志着临床死亡。但从生物学观点来看，此时机体并未真正死亡。因为机体组织的代谢尚未完全停止，人体生命的基本单位——细胞仍维持着微弱的生命活动。如予以及时、适当的抢救，尚有可能存活，尤其是突然意外发生的猝死。

在心搏和(或)呼吸停止后，组织血流中断而无灌注，随即产生酸碱平衡和电解质失调，尤其是细胞内酸中毒和细胞外 K^+ 浓度增高。此外，氧自由基产生增多，其与生物膜的多价不饱和脂肪酸具有高度亲和力而相结合，造成细胞膜功能障碍，影响膜的通透性和多种酶的活性，Ca^{2+} 内流增加使细胞内 Ca^{2+} 增多，最终导致细胞死亡。此时可逆性的变化发展到不可逆的结局，进入生物学死亡。

人体各系统组织对缺氧的耐受性不一，最敏感的是中枢神经系统，尤其是脑组织，其次是心肌，再次是肝和肾，而骨骼肌、骨和软骨、结缔组织对缺氧的耐受性则较高。

当脑组织缺氧时，由于脑血管内皮细胞水肿致使脑血流机械性受阻，导致脑血管阻力增加和颅内压的轻度增高，使脑灌注进一步减少。脑组织的重量虽仅占体重的 2%，但其代谢率高，氧和能量的消耗大。其所需的血液供应约相当于心排血量的 15%，其耗氧量约占全身的 20%。然而，脑组织中氧和能量的储备却很少，对缺氧和酸中毒的易损性很大。循环停止后，脑组织所储备的三磷酸腺苷和糖原在数分钟内即耗尽。如体温正常，在心脏骤停后 8～10 分钟内，即可导致脑细胞的不可逆性损伤，受累部位依次为脑干、基底神经节、丘脑和皮质。

心脏在缺氧和酸中毒的情况下，心肌收缩力受到严重抑制，心肌处于弛缓状态，周围血管张力也减低，两者对儿茶酚胺的反应性大为减弱。此外，由于室颤阈值的降低，室颤常呈顽固性，最终心肌细胞停止收缩。

肝脏和肾脏对缺氧也较敏感。前者首先发生小叶中心坏死，后者则产生肾小管坏死而致急性肾功能衰竭。当动脉氧含量<9Vol%时，肝细胞不能存活。

上述重要脏器在缺氧和酸中毒时发生的病理生理过程，尤其是心脑的病变，又可进一步加重缺氧和酸中毒，从而形成恶性循环。血液循环停止时间越长、复苏成功率越低，并发症越多。如循环停止后抢救不及时脑组织的缺氧性损伤往往变为不可逆性，为心脏骤停主要的致死原因；即使心跳呼吸暂时复苏成功，终可因脑死亡而致命；偶尔生命得以挽回，仍可因后遗永久脑损伤而造成残疾。故心脏骤停的抢救必须分秒必争。

【临床表现】

心脏骤停或 SCD 的临床过程可分为 4 个时期：

（一）前驱期　许多患者在发生心脏骤停前有数天或数周，甚至数月的前驱症状，诸如心绞痛、气急或心悸的加重，易于疲劳，及其他非特异性的主诉。这些前驱症状并非 SCD 所特有，而常见于任何心脏病发作之前。有资料显示 50%的 SCD 者在猝死前一个月内曾求诊过，但其主诉常不一定与心脏有关。在医院外发生心脏骤停的存活者中，28%在心脏骤停前有心绞痛或气急的加重。但前驱症状仅

提示有发生心血管病的危险。

（二）发病期 亦即导致心脏骤停前的急性心血管改变时期，通常不超过1小时。典型表现包括：长时间的心绞痛或急性心肌梗死的胸痛，急性呼吸困难，突然心悸，持续心动过速或头晕、目眩等。若心脏骤停瞬间发生，事前无预兆，则95%为心源性，并有冠状动脉病变。从心脏猝死者所获得的连续心电图记录中可见在猝死前数小时或数分钟内常有心电活动的改变，其中以心率增快和室性期前收缩的恶化升级为最常见。猝死于室颤者，常先有一阵持续的或非持续的室速。这些以心律失常发病的患者，在发病前大多清醒并在日常活动中，发病期（自发病到心脏骤停）短。心电图异常大多为室颤。另有部分患者以循环衰竭发病，在心脏骤停前已处于不活动状态，甚至已昏迷，其发病期长。在临终心血管改变前常已有非心脏性疾病。心电图异常以心室停搏较室颤多见。

（三）心脏骤停期 意识完全丧失为该期的特征。如不立即抢救，一般在数分钟内进入死亡期。罕有自发逆转者。

心脏骤停的症状和体征依次出现如下：①心音消失；②脉搏扪不到、血压测不出；③意识突然丧失或伴有短阵抽搐。抽搐常为全身性，多发生于心脏停搏后10秒内，有时伴眼球偏斜；④呼吸断续，呈叹息样，以后即停止，多发生在心脏停搏后20～30秒内；⑤昏迷，多发生于心脏停搏30秒后；⑥瞳孔散大，多在心脏停搏后30～60秒出现。但此期尚未到生物学死亡。如给予及时恰当的抢救，有复苏的可能。其复苏成功率取决于：①复苏开始的迟早；②心脏骤停发生的场所；③心电活动失常的类型（室颤、室速、心电机械分离抑或心室停顿）；④在心脏骤停前患者的临床情况。如心脏骤停发生在可立即进行心肺复苏的场所，则复苏成功率较高。在医院或加强性监护病房可立即进行抢救的条件下，复苏的成功率主要取决于患者在心脏骤停前的临床情况：若为急性心脏情况或暂时性代谢紊乱，则预后较佳；若为慢性心脏病晚期或严重的非心脏情况（如肾功能衰竭、肺炎、败血症、糖尿病或癌症），则复苏的成功率并不比院外发生的心脏骤停的复苏成功率高。后者的成功率主要取决于心脏骤停时心电活动的类型，其中以室速的预后最好（成功率达67%），室颤其次（25%），心室停顿和电-机械分离的预后很差。高龄也是一个重要的影响复苏成功的因素。

（四）生物学死亡期 从心脏骤停向生物学死亡的演进，主要取决于心脏骤停心电活动的类型和心脏复苏的及时性。室颤或心室停搏，如在头4～6分钟内未给予心肺复苏，则预后很差。如在头8分钟内未给予心肺复苏，除非在低温等特殊情况下，否则几无存活。从统计资料来看，目击者立即施行心肺复苏术和尽早除颤是避免生物学死亡的关键。心脏复苏后住院期死亡最常见的原因是中枢神经系统的损伤。缺氧性脑损伤和继发于长期使用呼吸器的感染占死因的60%。低心排血量占死因的30%。而由于心律失常的复发致死者仅占10%。急性心肌梗死时并发的心脏骤停，其预后取决于为原发性抑或继发性：前者心脏骤停发生时血流动力学并无不稳定；而后者系继发于不稳定的血流动力学状态。因而，原发性心脏骤停如能立即予以复苏，成功率应可达100%；而继发性心脏骤停的预后差，复苏成功率仅约30%。

【治疗】

对心脏骤停或SCD者的处理主要是立即进行心肺复苏（cardiopulmonary resuscitation，CPR）。

目前统一的心肺复苏术系按下列顺序，分秒必争地进行：

（一）识别心脏骤停 心脏骤停的诊断一般不成问题。但需迅速判断。出现较早而可靠的临床征象是意识的突然丧失伴以大动脉（如颈动脉和股动脉）搏动消失，有这两者的存在，心脏骤停的诊断即可成立。一般主张以一手在拍喊患者以断定意识是否存在，另一手同时扪诊其颈动脉了解有无搏动，若两者均消失，即可肯定心脏骤停的诊断而应立即施行心脏复苏处理。

在成人中以心音消失诊断心脏骤停并不可靠，血压测不出也未必都是心脏骤停，因此对怀疑心脏骤停的患者反复听诊或测血压，反而会浪费宝贵的时间而延误复苏的进行，影响复苏后的存活率。瞳孔变化的可靠性也较小：瞳孔缩小不能除外心脏骤停，尤其是在应用过阿片制剂或老年患者中；而瞳孔显著扩大不一定发生在心脏骤停时，当心排血量显著降低、严重缺氧、应用某些药物包括神经节阻断药、以及深度麻醉时，瞳孔也可扩大。

（二）告急 即在不延缓施行基础心肺复苏术的同时，设法（呼喊或通过他人或应用现代通讯设备）通知急症救护系统。因仅作基础心肺复苏术而不进一步给予高级复苏术，其效果很有限。

（三）心前捶击复律 心脏骤停的电生理表现为致死性快速性心律失常、严重心动过缓或心室停搏，心前捶击可能使少数患者恢复窦性节律。一旦确定为心脏骤停而手边无心电监护和除颤仪的情况下，应坚定地给予心前捶击：拳头举高20～30cm，捶击患者胸骨中下1/3处，共1～2次。目前，对无目击者的心脏停跳患者除颤前，可考虑先行约5组（约2分钟）心肺复苏，特别是在事发地点由呼叫到急救人员抵达时间超过4～5分钟时。然后扪患者颈动脉确定心跳是否恢复，若仍无搏动，则按下列步骤施行基础心肺复苏。

（四）基础心肺复苏 即基础生命活动支持（basic life support，BLS），旨在迅速建立有效的人工循环，给脑组织及其他重要脏器以氧合血液而使其得到保护。其主要措施包括重建循环、畅通气道、重建呼吸和除颤，被简称为CABD（circulation support，airway control，breathing support，defibrillation）。

1. 重建循环-人工胸外挤压　是建立人工循环的主要方法，即有节律地挤压患者胸骨的下半部(图 16-4-3)。过去称为人工胸外心脏按摩或心脏挤压，但是实际上是挤压而非按摩，而挤压所致的血液流动并非心泵功能而是胸泵功能，研究证明在胸部挤压期间，心脏的房室瓣保持开放位，血液是在挤压胸部时胸腔内压增高而从心脏和大血管内被推向胸腔外的血管而流动，腔静脉则由于壁薄在胸部挤压时塌陷而不发生逆流。此时心脏并无泵血功能。因此宜称为人工胸外挤压(external chest compression，ECC)。如操作恰当，则体循环收缩压可达 80～100mmHg，但舒张压很低，以致影响心肌和脑组织的灌注压和血流量。研究表明为维持心肌和脑细胞功能的血供的最低需求，要有正常血流量的 30%。而单纯的人工胸外挤压时，心肌和脑组织中的血流量常达不到此最低的需求。为能提高人工胸外挤压时心脑重要脏器的灌注压和血流量，晚近又有采用附加的腹部挤压术(interposed abdominal compression)。

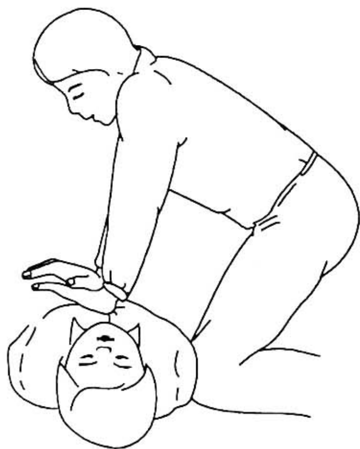


图 16-4-3　施行人工胸外挤压术示意

人工胸外挤压时，患者应置于水平位。头部不应高于心脏水平，否则由于重力作用而影响脑血流。下肢可抬高，以促进静脉回流和加强人工循环。若胸外挤压在床上进行时，应在患者背部垫以硬板。操作者宜跪在患者身旁或站在床旁的椅凳上，以便居高临下实施挤压。挤压时，一手与患者胸骨长轴方向平行地置于其胸骨前方，掌跟相当于胸骨下半部，另一手掌跟重叠其上，双肘关节伸直，自背肩部直接向前臂、掌跟垂直加压，使胸骨下端下陷至少 5cm(见图 16-4-3)，婴儿和儿童的按压幅度至少为胸部前后径的三分之一(婴儿大约为 4cm，儿童大约为 5cm)。挤压后应放松，使胸廓弹回原来形状而使胸腔内压下降，血液回流。急救者应该意识到胸外按压的重要性，遵循“用力按压、快速按压”的原则，以每分钟至少 100 次的速率进行，保证胸廓充分回弹和胸外按压间歇最短化。对无脉性心脏停跳患者治疗期间，不应在电击后立即检查心跳或脉搏，而是应该重新进行心肺复苏，先行胸外按压，而心跳检查应在 5 组(或者约 2 分钟)心肺复苏后进行。对所有的急救措施，包括高级气道开放[例如气管内导管，食管-气管导管(Combitube)，或喉部面罩气道(LMA)]、给药和对患者重新评价时，均应保证胸外按压间隔最短化。挤压应规律地、均匀地、不间断地进行。挤压有效者可扪及颈动脉或股动脉搏动，收缩期血压可达 80～100mmHg。

人工胸外挤压不当可发生肋骨骨折、胸骨骨折、肋骨与肋软骨脱离、气胸、血胸、肺挫伤、肝或脾脏撕裂，及脂肪栓塞等并发症。为减少并发症，挤压时需注意：①挤压部位不宜过高或过低，也不可偏于左右侧，切勿挤压胸骨下剑突处；②在挤压间歇的放松期，操作者虽不加任何压力，但仍宜将手置于患者胸骨下半部不离开其胸壁，以免移位；③挤压需均匀、有节奏地进行，切忌突然急促的猛击。

在基础复苏术进行 1 分钟后可暂停 5 秒钟以观察患者是否自行恢复呼吸和心跳。其后可每 2～3 分钟暂停观察，但暂停时间不超过 5 秒钟。如有气管插管，暂停时间可稍长，但也不应超过 30 秒。如心脏自行复跳，一般仍需继续予以通气。

2. 畅通气道　在意识丧失患者的舌常后移而堵塞气道，因此心肺复苏的第一步必须先设法畅通气道。通常将手置于患者额部加压使头后仰，便可使下颌前移而使舌根离开咽喉后壁，气道便可通畅。但在心脏骤停肌张力减退的情况下，单手置额部使头后仰常不足以打开气道，而需用另一手抬举后颈部或托起下颌(图 16-4-4)。其中后法似较前法有效，但需注意在托举下颌时需用手指头置于下颌的骨性部位将下颌推向前上方，而不要压迫软组织以免反致气道阻塞。对疑有颈部损伤者，则常仅予托举下颌而不常规使头后仰。

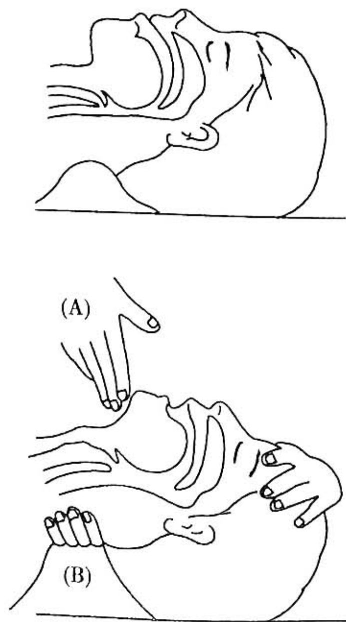


图 16-4-4　畅通气道

上图示意识丧失者舌后移致气道堵塞；下图为畅通气道的手法示意：A. 托起下颌；B. 抬举后颈部

对疑有气道异物者，应先以Heimlich手法操作以排出异物：操作者从患者背部双手环抱于患者上腹部，用力、突击性挤压。

3. 重建呼吸——人工呼吸 如患者自主呼吸已停止，则应作人工呼吸，以口对口呼吸的效果最好。在一般情况下，人呼出的气中含氧15.5Vol%，已足以维持生命所需，如作深吸气后再呼气，则其中含氧量可达18Vol%。每次可吹出气体1000～1250ml，连续作口对口呼吸4～5次，可使患者肺中氧浓度恢复到近乎正常水平。操作时，在上述畅通气道的基础上，将置于患者前额的手的拇指与示指捏住患者的鼻孔，操作者在深吸气后，使自己的口唇与患者口唇的外缘密合后用力吹气(图16-4-5)。患者如有义齿可不必取出，因有利于口对口呼吸时的密合。但若义齿位置不能固定，则以取出为宜。若患者牙关紧闭，则可改为口对鼻呼吸，即用口唇密合于患者鼻孔的四周后吹气。



图16-4-5 施行人工口对口呼吸示意

在进行人工呼吸时，需注意观察患者胸壁的起伏、感觉吹气时患者呼吸道的阻力和在吹气间歇有无呼气。

在复苏开始时，遇到呼吸停止的无意识患者时，单人施救者应首先从进行30次按压开始心肺复苏，按压速率应为每分钟至少100次，而不是进行2次通气，然后进行人工呼吸(C-A-B而不是A-B-C)。所有人工呼吸(无论是口对口，口对面罩，球囊-面罩，或球囊对高级气道)均应持续吹气1秒钟以上，保证有足够量的气体进入并使胸廓有明显抬高。这样可使患者呼吸道内维持一个正压。若仅一人进行急救时，对所有年龄(新生儿除外)的患者需挤压30次作人工呼吸2次。每次吹气应持续1秒钟以上，吹气量为10ml/kg(700～1200ml)。双人施救则每15次胸外挤压，吹气2次。

在行口对口或口对鼻人工呼吸时，常可致胃胀气，后者使横膈抬高、肺容量减少，并可发生胃内容物反流。因此在吹气时宜参考患者胸部的起伏，控制吹气量。若患者胃严重胀气而影响换气功能时，应使患者侧转并压迫其上腹部使其胃气外排，再继续操作。

4. 体外除颤 成人心脏骤停时的心律主要是室颤，除颤复律的速度是心脏复苏成功的关键。在可能的条件下，应在气管插管和建立静脉通道前先予以立即电除颤。在除颤前充电期间仍应持续心脏人工挤压和口对口呼吸等基础心肺复苏措施。若及时CPR，并在6～10分钟内除颤，仍能保持神经系统的功能。每推迟1分钟除颤，成活率下降7%～10%。目前，自动体外除颤器普及设置于公共场所，为及早除颤提供条件，性能改进的除颤器使首次电击即有很高的成功率，且已知如首次电击失败，给予胸外按压可以改善氧供和养分运送至心肌，使得随后进行的电击成功增加。因此，室颤/无脉性室速治疗时，可以电击1次，然后立即继续心肺复苏(胸外按压)。成人室颤和无脉性室速时，若使用单向波除颤，能量为360J；双向波除颤能量，首次电击能量为150～200J；使用直线双向波形(rectilinear biphasic waveform)除颤则应选择120J，第二次电击应选择相同或更高的能量，如果施救者对于除颤器不熟悉，推荐使用200J。对于儿童患者，尚不确定最佳除颤能量。可以使用2～4J/kg的剂量作为初始除颤能量，可考虑使用2J/kg的首剂量，对于后续电击，能量级别应至少为4J/kg并可以考虑使用更高能量级别，但不超过10J/kg或成人最大能量。

(五)高级复苏 旨在进一步支持基本生命活动，恢复患者的自动心搏和呼吸。包括进一步维持有效的通气和换气，转复心律达血流动力学的稳定，以及恢复脏器的灌注。具体措施包括：①气管插管；②除颤复律和(或)起搏；③建立静脉通路。在心脏复苏中使用的药物，经1992年美国第五届全国心脏复苏和心脏急诊会议上进行评级：Ⅰ级肯定有指征，治疗有效，并较安全；Ⅱ级可使用，但效果不肯定，尚有争论，其中Ⅱa类有效证据较多，Ⅱb类可能有助，尚不肯定，但无害；Ⅲ级无应用指征，可能有害。兹将心脏复苏中使用的药物列于表16-4-2。其中，肾上腺素、血管加压素、阿托品、胺碘酮、利多卡因是心脏复苏的5个主要用药。

表16-4-2 心脏复苏中药物的使用

药 名	剂量与用法	推荐使用的指征	级别	附 注
腺苷(adenosine)	6mg静脉弹丸注射1～3秒	阵发性室上性心动过速； 性质不明的宽QRS心动过速	ⅠⅡa	室上性心动过速首选
胺碘酮(amiodarone)	150mg静注，可重复给药总量达500mg，以后的前6小时1.0mg/min，再0.5mg/min静滴，一天总量不超过2g	心功能严重损害的快速性房性心律失常的心室率控制； 持续性VT/VF电除颤后； 治疗血流动力学稳定的VT、多形性VT、宽QRS心动过速； 房颤、阵发性室上速药物复律；	Ⅱb Ⅱb Ⅱb Ⅱa	

续表

药　名	剂量与用法	推荐使用的指征	级别	附　注
阿托品*(atropine)	静脉快速推注 1mg，每 3～5min 重复(总量不超过 0.04mg/kg)	心动过缓或心脏停搏； 房室阻滞(房室结水平)； 房室阻滞(二度Ⅱ型或三度伴宽 QRS)	Ⅰ Ⅱa Ⅲ	0.04mg/kg 是完全阻断副交感的剂量 在成人中使用剂量<0.5mg 时，可能发生反常的拟副交感作用
β受体阻断药(β-adrenergic blockers)	美托洛尔 5mg 静点，口服 25～100mg，2 次/日	急性心肌梗死或不稳定型心绞痛； 持续性胸痛伴血压增高和心率增快	Ⅰ Ⅰ	
氯化钙($CaCl_2$)	500mg 缓慢静脉推注，需要时 10min 后可再次给药	心室停顿伴有高钾、低钙(大量输血后)或钙通道阻断药中毒	Ⅱa	不作为 CPR 常规用药
地尔硫䓬(diltiazem)	0.25mg/kg 静脉注射，维持剂量 5～15mg/h 静脉滴注	房扑、房颤或阵发性室上性心动过速心室率过快	Ⅰ	禁忌证包括：WPW 或短 PR 综合征并发房扑、房颤；病态窦房结综合征或二度以上房室传导阻滞；严重低血压或休克
多巴胺(dopamine)	5～30μg/(kg・min)，静脉滴注	轻中度休克； 严重休克，用去甲肾上腺素无效	Ⅰ Ⅱ	轻中度休克首选； >20μg/(kg・min)时，以α受体兴奋为主
多巴酚丁胺(dobutamine)	2.5～10μg/(kg・min)静脉滴注	重度心力衰竭(低血压、肺水肿)	Ⅱa	
肾上腺素*(epinephrine)	静脉推注 1mg，可 3～5min 重复	心室颤动(VF)、室性心动过速(VT)电除颤无效、心室停顿或电-机械分离	Ⅰ	CPR 中重要药物
异丙基肾上腺素(isoprenaline)	2～10μg/min，静脉滴注	尖端扭转型室性心动过速； 严重心动过缓已用阿托品无效 心脏骤停	Ⅱa Ⅱb Ⅲ	心脏骤停无应用指征； 严重心动过缓首选心脏起搏
利多卡因*(lidocaine)	1.0～1.5mg/kg 静注，可每 3～5min 重复，最大剂量可达 3mg/kg，需要时可给予 1～4mg/min 静滴维持	VF/无脉 VT 在电除颤后仍持续； 血流动力学损害的室性期前收缩； 血流动力学稳定的 VT	Ⅱ Ⅱ Ⅱb	在心脏停顿、低心排血量、肝功能损害、老年患者中，不要追加剂量
镁(magnesium)	1～2g 硫酸镁静注 5～60min，必要时 0.5～1.0g/h 静滴	尖端扭转型室性心动过速； 顽固性 VF 或已知伴有低镁； 急性心肌梗死伴低镁	Ⅱa Ⅱa Ⅱa	
吗啡(morphine)	5～10mg，皮下注射	急性肺水肿	Ⅱb	
硝普钠(nitroprusside)	25～50mg 加入 250～500ml 葡萄糖液中避光静滴，从 8～10μg/min 剂量开始逐渐增加以维持较佳血压	急性心肌梗死并发心力衰竭伴血压增高	Ⅱa	首选硝酸甘油

续表

药　名	剂量与用法	推荐使用的指征	级别	附　注
普鲁卡因胺(procainamide)	10～15mg/kg 静滴，速率为 20mg/min，维持滴注 1～4mg/min	房扑、房颤的药物复律； 性质不明的宽 QRS 心动过速	Ⅱa Ⅱb	顽固性 VT 的二线药物
维拉帕米(verapamil)	5～10mg 稀释后静注，必要时 15min 后重复 1 次	阵发性室上性心动过速	Ⅱa	不是首选药，在腺苷无效时选用
血管加压素(vasopressin)	40IU 静脉推注，不重复使用	同肾上腺素	Ⅱb	可直接首选使用或用于肾上腺素无效的患者

注：指征强度级别：Ⅰ：肯定有指征，有效，较安全；Ⅱ：可用，疗效尚有争议；a：有效证据多；b：可能有助，无害；Ⅲ：无应用指征(可能有害)；CPR：心肺复苏；WPW：预激综合征；VF：室颤；VT：室速

* 可给予气管内给药，剂量为静脉给药推荐剂量的 2～2.5 倍

通气及给氧，一般可迅速逆转缺氧和酸中毒。若在无氧气可立即供应的情况下，即使在普通空气的条件下，也应立即给予适当的通气与换气。气管插管一般在两或三次电除颤失败，或除颤复律后神志未完全恢复者中使用。并予以辅助呼吸及动脉血气分析。

室颤或无脉性室速的处理可参见图 16-4-6。血管加压素一般可在第一或第二次除颤后静注给药一次，肾上腺素可每 3～5 分钟给药，血管加压素可替代第一或第二剂肾上腺素。开始几次除颤失败往往是预后差的标志，可给予肾上腺素 1.0mg 静注后再用 360J 除颤，每隔 3～5 分钟可重复给药，每次给药期间可再次予以电除颤。若复律后窦性节律难以维持，可首选胺碘酮 150mg 静注，可重复给药总量达 500mg，前 6 小时 1.0mg/min，以后 0.5mg/min 静滴，对难治性室颤和室速疗效优于利多卡因。也可给予利多卡因 1.0～1.5mg/kg 静注，可每 3～5 分钟重复，最大剂量可达 3mg/kg，然后以 1～4mg/min 连续静滴维持。仍无效者可静滴普鲁卡因胺 10～15mg/kg(500～1250mg)，速率为 20mg/min，之后以 1～4mg/min 维持滴注。溴苄胺对顽固性室颤较有效，但因该药来源困难，已不推荐使用。一些难治性多形性室速或尖端扭转型室速、快速性单形性室速或心室扑动(>260 次/分钟)或难治性室颤，尤其急性冠脉综合征所致者，可能对静注 β 受体阻断药治疗有作用(美托洛尔 5mg 静注，直至总量达 20mg)，或对静注硫酸镁有效，1～2g 静注 1～2 分钟。

静注钙剂已不再推荐为常规使用，因既无必要又不安全。只有在急性高钾诱致的持续性室颤，低血钙及接受过量钙通道阻断药者中才考虑使用。

静脉输注碳酸氢钠，过去曾在心脏复苏中大剂量地给予，但现在不再作为常规，因大剂量有弊无益。只有当患者在电除颤复律和气管插管后酸中毒持续存在时，才有指征静脉给予碳酸氢钠。初剂量可给予 1mmol/kg，以后每 10～15 分钟可加 50%的初剂量。

严重心动过缓、心室停搏和电-机械分离所致的心脏骤停的处理参见图 16-4-7、图 16-4-8。一旦明确心脏骤停是由

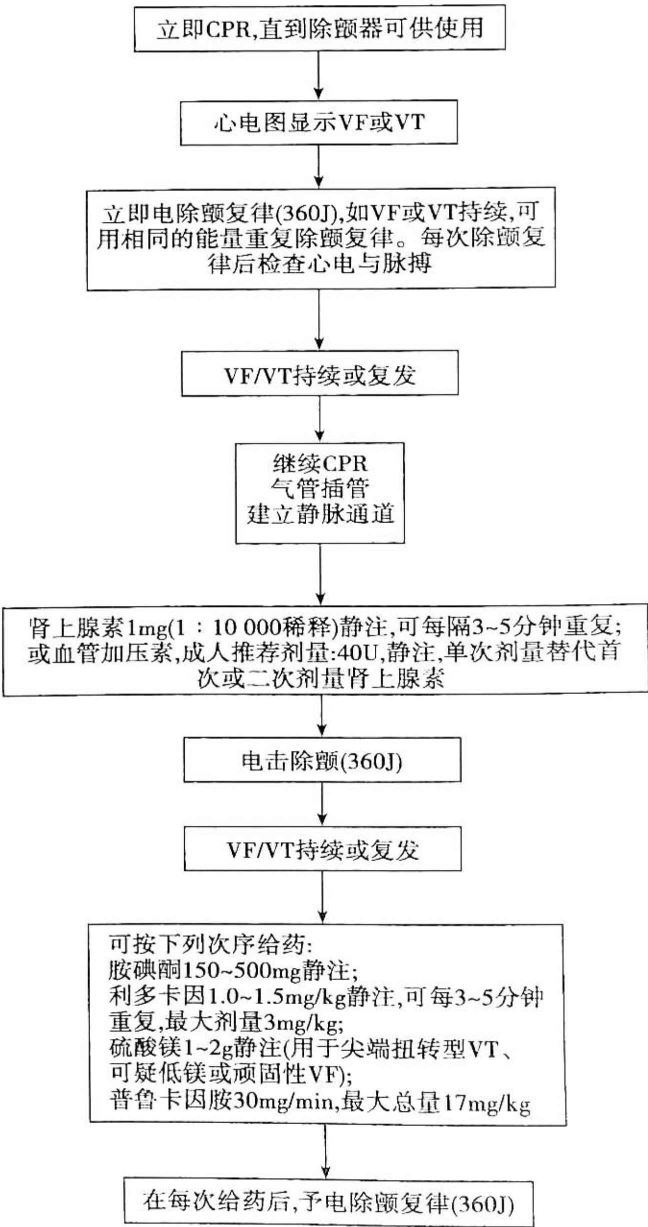


图 16-4-6　心室颤动和触不到脉搏的室性心动过速的处理

VF：心室颤动；VT：室性心动过速

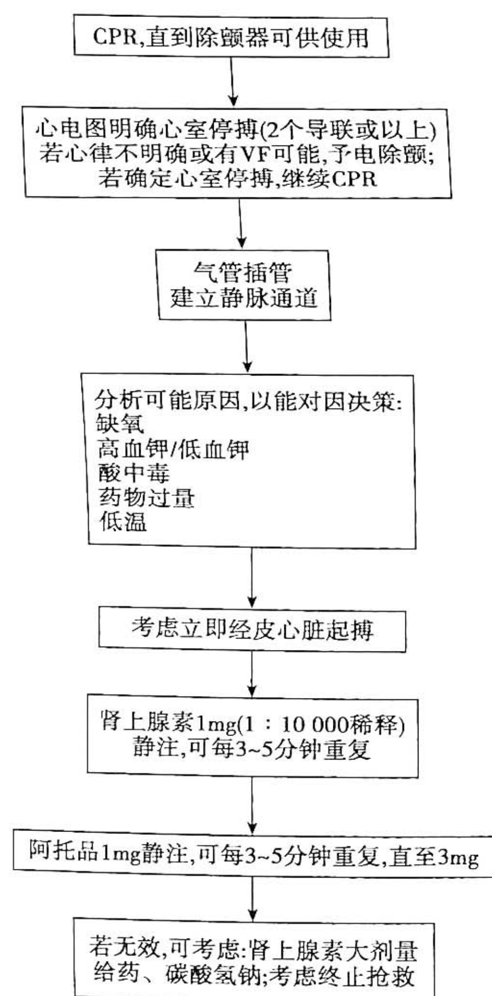


图 16-4-7　心室停搏/严重心动过缓的处理

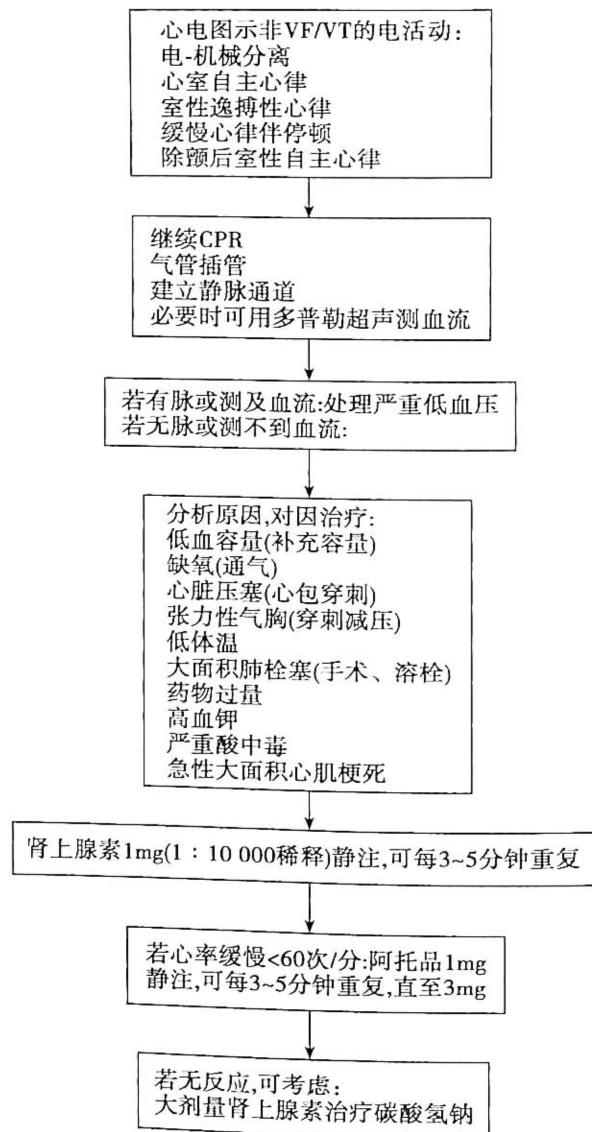


图 16-4-8　电-机械分离和无脉性电活动的处理

于这些情况所致,即无指征进行体外电除颤。正确的处理是给予气管插管、继续人工心脏挤压和口对口呼吸,并尽量设法控制低血氧和酸中毒。可给予静注或心内注射肾上腺素和(或)阿托品。也可试用体外临时心脏起搏以期建立规则的心律。但这几种类型的心脏骤停的预后很差。唯一例外的情况是由于气道阻塞所继发的心动过缓或心室停搏。此时如能及时用 Heimlich 手法驱除气道异物,或必要时给予气管插管抽吸气道中阻塞的分泌物,心脏骤停可望立即恢复。

（六）心脏复苏后的处理　心脏复苏成功后,需继续维持有效的循环和呼吸,防治脑缺氧和脑水肿,维持水和电解质平衡,防治急性肾功能衰竭及继发感染。具体措施请参见有关章节。

心脏复苏后可出现快速性心律失常,其处理可参照图16-4-9。

其他处理主要取决于发生心脏骤停的临床情况。急性心肌梗死引起的原发性心室颤动一般对基础心脏复苏的措施反应良好,易被有效地控制。可在复苏后给予利多卡因静滴维持 24～72 小时(2～4mg/min)。在住院情况下,常不需气管插管及辅助呼吸。通常在除颤复律后,血流动力学的稳定可立即恢复。

急性心肌梗死时,如由于血流动力异常而导致继发性心室颤动,心脏复苏的效果通常较差。即使心脏复苏成功,室颤的复发率也很高,临床上多以血流动力的不稳定为主要表现。其最后结局更多地取决于如何稳定血流动力,而不是如何控制心电生理的异常。

心室停搏、心动过缓及电-机械分离通常是由于严重的血流动力不稳定所继发,对心脏复苏措施的反应较差。

住院患者由于非心脏疾病所致的心脏骤停,预后一般很差。少数患者可能复苏成功,但复苏后的临床过程与结局仍取决于其基础的病变。由于癌症、肾功能衰竭、急性中枢神经系统疾病及严重感染而在住院过程中发生的心脏骤停,复苏后的存活率低于10%。非心脏疾病所致的心脏骤停,如由于暂时性气道阻塞、电解质紊乱、药物的致心律失常作用和严重的代谢异常所致,则预后良好。如能及时复苏及在纠正有关的暂时性诱发因素的同时继续维持,则存活率应很高。

（七）院外心脏骤停复苏存活后的长期处理　根据20

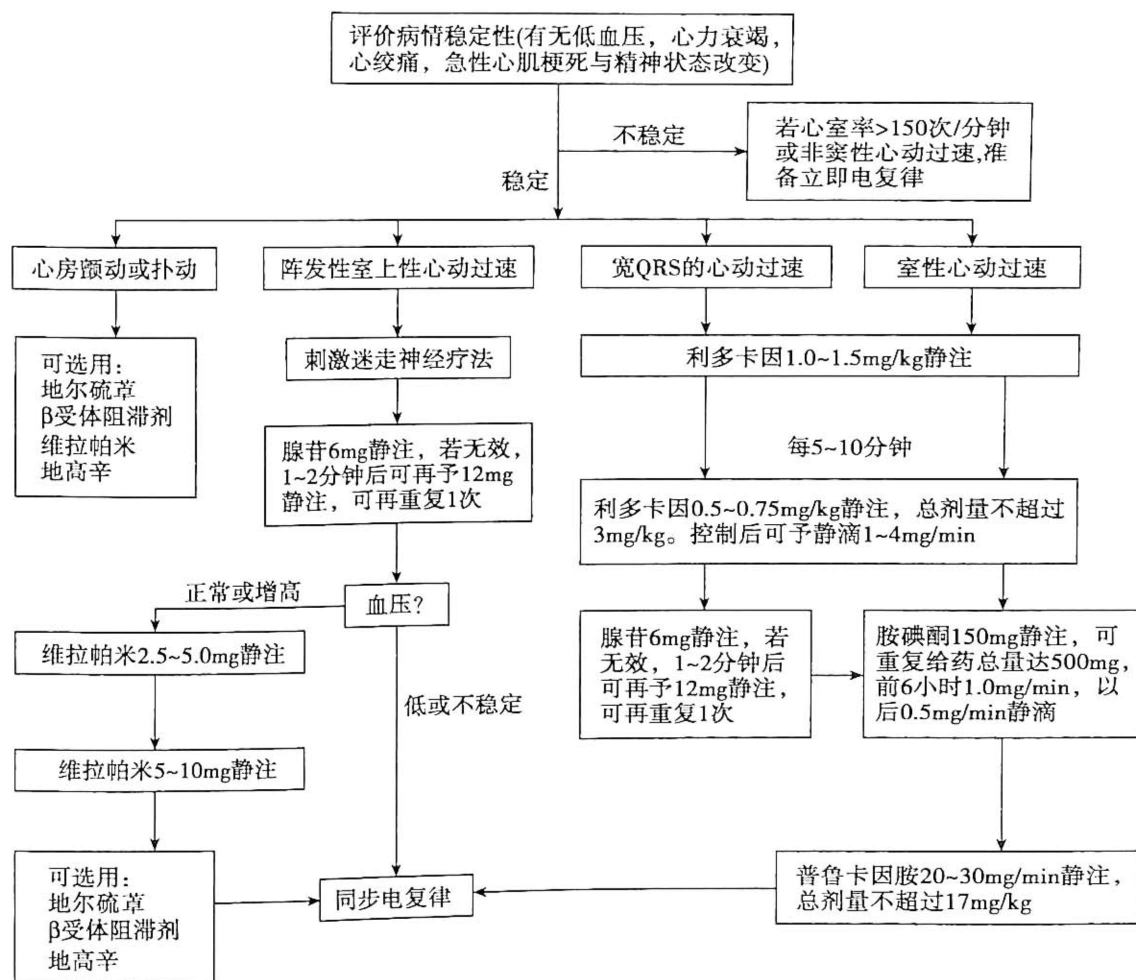


图 16-4-9　心肺复苏后心动过速的处理

世纪 70 年代以来的统计资料，发生于医院外的心脏停搏患者在复苏成活后，心脏骤停的复发在第 1 年内高达 30%，在 2 年内高达 45%，总死亡率在 2 年内高达 60%。因此，主张对于院外心脏骤停复苏存活者，在血流动力达到稳定后，如无不可逆性中枢神经系统的损伤，应予深入的诊断性和治疗性测试，以指导存活后的长期处理。根据与过去资料的比较，给予积极的干预可显著改善这类患者的预后。

若院外心脏骤停系由于透壁性急性心肌梗死所致，其处理应按照急性心肌梗死的常规进行。对所有由于其他原因所致的心脏骤停复苏成活者，应作进一步检查以明确导致心脏骤停的病因、功能受损的情况以及电生理的稳定性，而作进一步的处理。一般而言，如院外心脏骤停系由于慢性缺血性心脏疾病所致而无急性心肌梗死的证据者，应给予进一步检查以明确心脏骤停是暂时性缺血，抑或慢性电生理不稳定所致。如属心肌缺血所致，则应给予抗心肌缺血的药物治疗或介入治疗，包括经皮冠状动脉介入术和冠脉旁路移植术。电生理的不稳定性最好的检测方法是给予程序电刺激，以判断是否有可诱发的持续的室速或室颤，进而并可判断药物预防的效果，以及指导抗心律失常的手术治疗。采用电生理检查来选择抗心律失常治疗方式且左心室射血分数(LVEF)在 30%或以上者，心脏骤停的复发率在 1 年的随访中不到 10%。虽然 LVEF 在 30%以下者预后较差，但由于电生理研究及所指导的抗心律失常的防治仍可使心脏骤停存活者的自然病程有所改善。如电生理研究未能找到有效的抗心律失常药物，则可选择胺碘酮作为经验性治疗，用植入式心脏复律除颤器(ICD)，或施行有助抗心律失常手术，包括室壁瘤切除术及射频消融术。手术的成功率(手术后存活并在不用药物的情况下未诱发出室速或室颤)可达 90%。新一代的 ICD 不仅在需要时可自动除颤，而且可在需要时自动起搏，显著提高了心脏骤停复苏后的远期存活率。AVID 试验比较了抗心律失常药物(胺碘酮或索他洛尔)与 ICD 治疗对致命性室颤复苏后远期生存率的影响，结果显示 ICD 治疗较抗心律失常药物治疗降低病死率 27%～39%。因此，对心脏骤停复苏后的患者，若存在非一过性或非可逆性的病因，应首选植入 ICD 以提高远期生存率。有关 ICD 治疗的Ⅰ类适应证为：①非一过性或非可逆性原因引起的室颤或室速所致的心脏骤停；②自发性的持续性室速；③原因不明的晕厥，在电生理检查时能诱发有血流动力学显著临床表现的持续性室速或室颤，药物治疗无效、不能耐受或不可取。合理地综合应用上述各种措施，可使院外心脏骤停存活者的长期预后得到持续的改善。

【预防】

心脏骤停的预防迄今仍是一个现代医学中尚未解决的问题。近年来在预防心脏骤停中的主要进展是识别心脏骤停的高危对象。冠心病，尤其是心肌梗死的急性期，康复期及其后的慢性过程中，心脏骤停的危险性较高。在急性心肌梗死的头 72 小时内，心脏骤停的潜在危险可高达 15%～20%。在心肌梗死康复期（自第 3 天起至第 8 周内）有室速或室颤史者，其心脏骤停的危险性最大，如仅给予一般性措施治疗，在 6～12 个月内的病死率高达 50%～80%，其中 50%为猝死。只有积极干预才能改观预后，在 18 个月内病死率可降至 15%～20%以下。

（一）室性心律失常的危险评估 心悸、晕厥先兆、晕厥是室性心律失常最常见的症状，对有上述症状，尤其有 SCD 家族史的患者，应作进一步检查以明确心律失常类型，评估 SCD 风险，作出治疗决策。①常规心电图：所有可疑患者均应作常规的静息 12 导联心电图，虽然对心律失常的检出率可能较低，但能提示许多其他的信息，如陈旧性心肌梗死、心肌肥厚、ST-T 异常、QT 间期异常等；有前瞻性研究提示，ST-T 异常患者发生 SCD 的危险性高于正常者 4.4 倍。QTc＞440ms 的相对危险度为 2.2，短 QTc（＜300ms）是 SCD 的独立预测因子；②运动负荷试验：对有冠心病危险因素、疑有冠心病或运动导致心律失常的患者，运动负荷心电图检查是必要的，可有助于检出无症状性心肌缺血；③动态心电图：有助于提高心律失常和无症状性心肌缺血的检出率，评价治疗的有效性；④其他心电学技术：体表信号平均心电图通过信号叠加技术提高信噪比，检出心室晚电位。心肌梗死后心室晚电位阳性患者 SCD 的发生率高于阴性患者 6～8 倍，但由于心肌梗死后患者具较高的心室晚电位阳性率，阳性预测价值不高，而阴性预测价值高达 89%～99%；⑤超声心动图：有助于原发疾病的诊断，如对扩张型心肌病、肥厚型心肌病、缺血性心肌病、结构性心脏病诊断，高血压左心室重量指数的测定，均有很高的准确性，也是目前临床测定左心室射血分数最常用的手段；⑥心内电生理检查（EP）：推荐用于陈旧心肌梗死、并伴有提示为室性快速心律失常临床症状的患者的诊断性评价；冠心病伴机制不明的宽 QRS 波心动过速患者的诊断性评价；陈旧性心肌梗死伴非持续性室速，且 LVEF 等于或低于 40%的患者进行危险分层；用于怀疑为缓慢或快速心律失常所致的晕厥，但非侵入性诊断手段无法得出确切结论的患者；评估 ICD 植入指征；评估室速消融治疗的指征及疗效。

（二）心肌梗死后 SCD 的预防 急性心肌梗死后的慢性室性期前收缩是心脏性死亡和猝死的危险因素，研究显示 75% SCD 患者有心肌梗死病史，有陈旧性心肌梗死、非持续性、可诱发 VT、LVEF＜40%的患者，五年内心脏骤停风险为 32%。频发的（24 小时动态心电图显示室性期前收缩在 10～30 次/小时以上）和短阵性、非持续性室速者。若伴有 LVEF 明显降低（≤30%），则年病死率达 20%。LVEF、左心室容积、心率变异度（HRV）或压力反射敏感度对心肌梗死后 SCD 的危险度分层有帮助，其次是频发室性期前收缩、短阵性、非持续性室速及静息心率。不推荐心肌梗死后常规作心室晚电位及心内电生理检查。

临床试验尚未证明常规的抗心律失常治疗能降低这类患者的病死率。心律失常抑制试验（cardiac arrhythmia suppression trial，CAST）显示常用的Ⅰ类抗心律失常药反而使死亡率增加。目前临床仅证实β受体阻断药、胺碘酮可减少心肌梗死后猝死的发生约 30%。而其他非抗心律失常的药物如血管紧张素转化酶抑制剂（ACEI）、阿司匹林、他汀类调脂药物在心肌梗死后的临床试验中已被证实可减少远期心脏性死亡包括 SCD 的发生。心肌梗死后对 SCD 发生的一级预防适应证见表 16-4-3。对心肌梗死后心脏骤停抢救存活的患者，预防 SCD 再次发生（二级预防）的适应证见表 16-4-4。

表 16-4-3 心肌梗死后心脏性猝死的一级预防

指征级别	Ⅰ	Ⅱa	Ⅱb
心肌梗死后	β受体阻断药 ACEI 调脂药 阿司匹林	多价不饱和脂肪酸 胺碘酮	
心肌梗死伴左心室功能不全	β受体阻断药 ACEI 醛固酮受体阻断药 ICD（LVEF≤30%；或 LVEF≤35%，NYHAⅡ～Ⅲ）	胺碘酮	
血流动力学稳定的持续性室速		胺碘酮 β受体阻断药	ICD 射频消融 外科手术
EF≤40%伴自发性非持续性室速或电生理诱发持续性室速	ICD		

注：ACEI：血管紧张素转化酶抑制剂；ICD：植入式心脏复律除颤器；LVEF：左心室射血分数；NYHA：纽约心脏协会心功能分级

表 16-4-4　心肌梗死后心脏性猝死的二级预防

指征级别	Ⅰ	Ⅱa
心室颤动	ICD	
影响血流动力学的持续性室速	ICD	胺碘酮 β受体阻断药

注：ICD：植入式心脏复律除颤器

对心肌梗死后心肌缺血的积极治疗是预防猝死的主要有效措施，对心肌梗死后运动试验阳性、冠状动脉造影显示严重狭窄的患者，积极予以介入治疗或冠脉旁路移植术，可有效减少猝死发生。

近年有关ICD植入与抗心律失常药物治疗预防SCD的临床试验结果表明，心肌梗死后SCD高危患者应用ICD预防性治疗，与传统的药物治疗相比，可显著降低病死率。MADIT-Ⅰ试验对心肌梗死3周以上、有非持续性室速发作史、LVEF≤35%的患者随机予以ICD或传统药物治疗，平均随访27个月，药物治疗组总病死率为39%，ICD治疗组总病死率为16%，比药物组降低54%。

除冠心病急性心肌梗死外，由任何其他原因所致的基本病变的严重程度以及过去有心脏骤停史者也是SCD的高危因素，是重点的预防对象。

心脏骤停也可发生于被认为低危的人群中，根本的预防措施应致力于基础心脏病和心脏骤停诱发因素的预防。

参考文献

1. Bunch TJ, Hohnloser SH, Gersh BJ. Mechanisms of sudden cardiac death in myocardial infarction survivors: insights from the randomized trials of implantable cardioverter-defibrillators Circulation, 2007, 115: 2451.

2. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science. Circulation 2010, 122: S639.

3. Reynolds MR. Sudden Cardiac Death. In Hurst's The Heart, 13th ed. McGraw Hill, 2011.

第五章　植入性心脏电子装置和体外电复律

宿燕岗　童步高　陈灏珠

植入性心脏电子装置(implantable electric cardiac devices, IECD)包括传统的人工心脏起搏器(cardiac pacemaker)和植入式心脏复律除颤器(implantable cardioverter defibrillator, ICD)。它们被植入人体内并通过发放脉冲能量来治疗心脏疾病(主要是心律失常)。不同于其他心脏内植入性产品(如支架和封堵器等)，IECD是一个具有能源的电子产品，具有使用寿命和电子产品的所有特点。因此，除了植入手术本身外，对其本身功能的了解和术后的程控随访可能显得更加重要。本章分人工心脏起搏、植入式心脏复律除颤器和体外电复律(external electrical cardioversion)三节进行阐述。

第一节　人工心脏起搏

人工心脏起搏器是最常用的IECD。通过脉冲发生器(简称起搏器，pacemaker)发放由电池提供能量的电脉冲，通过导线电极的传导，刺激电极所接触的心肌，使心脏激动和收缩，从而达到治疗缓慢心律失常的目的。

心脏起搏疗法问世已有50多年的历史，期间经过了从非生理起搏到生理起搏的发展过程，尤其是最近几年对生理性起搏概念有了里程碑式的变革。心脏起搏器已逐渐从单纯刺激心脏使其激动、免于心脏停搏的最初设计理念发展为具有诊断、存储、预防、治疗缓慢及快速心律失常，以及治疗其他非心律失常性疾病的先进治疗手段。

【人工心脏起搏系统的组成】

主要包括两部分：脉冲发生器和导线(文末彩图16-5-1)。常将前者单独称为起搏器，主要由电源和电子线路构成，能产生和输出电脉冲。导线(lead)是外有绝缘层包裹的导电金属线。其功能是将起搏器的电脉冲传递到心脏，并将心脏的腔内心电图传输到起搏器的感知电路。导线上

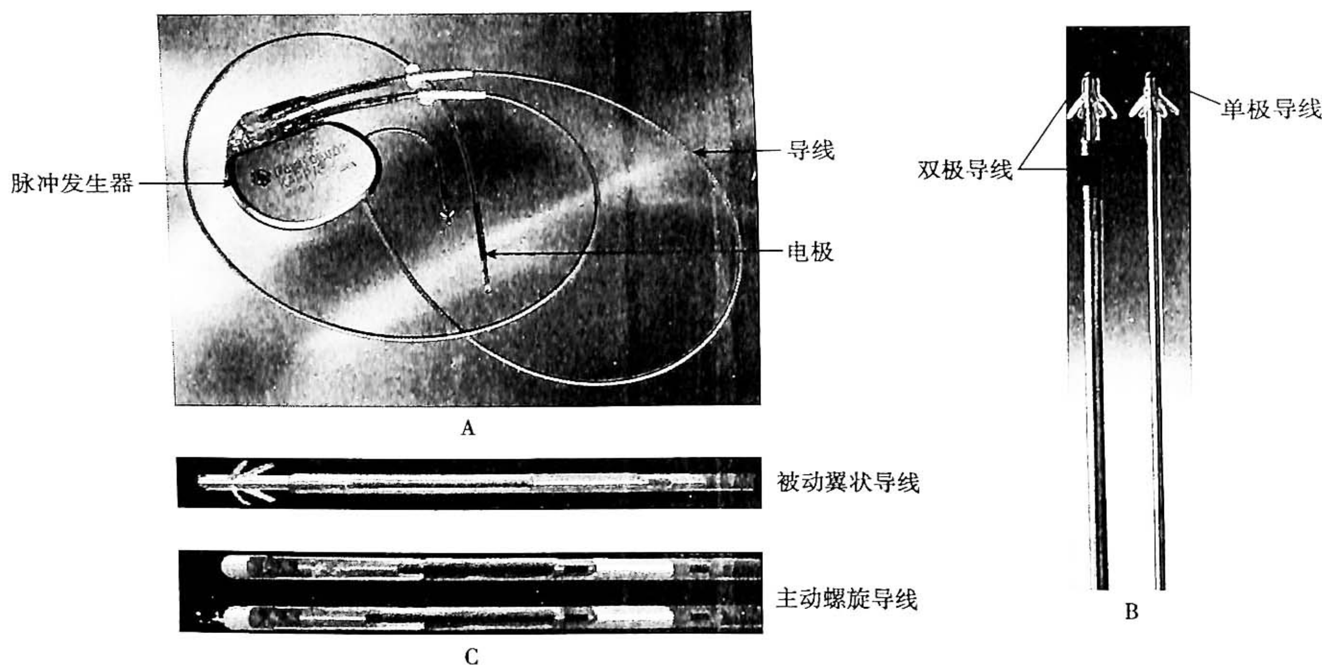


图 16-5-1　人工心脏起搏系统的组成和电极导线

A. 起搏系统组成　B. 单、双极导线电极　C. 被动、主动导线

无绝缘层覆盖的金属部分称为电极(electrode)，它能直接感知心电信号并将电脉冲传递给所接触的心肌。根据电极的数目，导线可分为单极和双极，目前临床上多用后者。导线固定在心内膜上的方式有主动和被动两种方式，前者为螺旋状，可主动旋进心肌，而后者呈翼状，被动锚定在肌小梁上。

起搏系统常用的几个术语：

1. 起搏阈值　是指能在心脏的不应期外持续有效地使其除极的最低电压或电流。在临床上，永久心脏起搏的阈值通常用电压(V)或脉宽(ms)表示。

2. 感知　是电极在所放置的心腔内探查到自主心肌除极波的能力。通常用感知灵敏度(mV)的概念来表示。任何超过程控的感知灵敏度的电信号都被认为是心脏的自身电活动。与感知相关的问题包括感知不良和感知过度。

3. 阻抗　通常反映电极导线的完整性。太高提示电极导线断裂(断路)，而太低提示导线绝缘层破裂(短路)。通常植入手术中测试的系统阻抗在500～1000Ω。

【人工心脏起搏器的代码和类型】

(一) 起搏器的代码　1987年北美心脏起搏电生理学会(NASPE)/英国心脏起搏与电生理学组(BPEG)，在心脏病学会国际委员会(ICHD)1981年制定的五位字母代码起搏器命名的基础上，制定了NBG代码，见表16-5-1。

20世纪80年代后所有起搏器均具有M和C功能，故代码Ⅳ常被单独用于标明是否具R功能。由于ICD的广泛应用，代码Ⅴ已不用于描述起搏系统。

(二) 起搏器的类型

1. 根据起搏心腔分类　①单腔起搏器：如AAI(R)、VVI(R)等，起搏电极导线单独植入心房(或)心室。②双腔起搏器：如DDD(R)，起搏电极导线分别植入心房和心室。③多腔起搏：如三腔(双房单心室或单心房双心室)或四腔起搏(双心房+双心室)，此时，导线除常规植入右心房和右心室外，通常尚需通过心脏静脉植入导线分别起搏左心房和(或)左心室。

2. 根据起搏生理效应分类　①生理性起搏：即尽可能模拟窦房结和房室传导系统的生理功能，提供与静息和活动相适应的心率并保持房室同步，如AAIR和(或)DDDR；②非生理性起搏：如VVI起搏器，只是保证心室按需起搏，而房室的电机械活动不同步。

实际上，起搏治疗都不可能是完全生理性的。如DDDR及AAIR起搏器，虽然房室同步，但无论心房起搏抑或心室起搏都存在左、右心房间或左、右心室间的不同步问题。另外，频率适应功能由于所采用感受器本身的限制，肯定存在特异性和敏感性的非生理弊端。故严格地说，所有的心脏起搏器都是非生理性的。

3. 根据是否具有频率适应功能分类　①频率适应性起搏器：如常用的AAIR、VVIR和DDDR；②非频率适应性起搏器，如常用的AAI、VVI和DDD。

【起搏器时间周期和心电图】

起搏器除了其基本功能即发出脉冲刺激心脏外，其复杂和灵巧还表现在它能感知心腔的活动并作出相应的反应。起搏器能够保持某种工作方式是由控时电路控制脉冲的释放时机来实现的。控时电路犹如一个"计时器(timer)"，使脉冲之间有一定的时间间隔。这种时间间隔

表 16-5-1　NBG 起搏器五位代码命名

位置	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Ⅴ
功能	起搏心腔	感知心腔	反应方式	程控、频率适应和遥测功能	抗心动过速和除颤功能
代	O	O	O	O	O
码	A	A	T	P	P
字	V	V	I	M	S
母	D	D	D	C	D
				R	
制造商专用	S=单腔(A 或 V)	S=单腔(A 或 V)			

表中自左至右，各个位置字母代表的意义为：

位置Ⅰ：表示起搏的心腔，分别由 A、V 和 D 代表心房、心室和双心腔；

位置Ⅱ：表示感知的心腔，分别由 A、V 和 D 代表心房、心室和双心腔，O 代表无感知功能；

位置Ⅲ：表示起搏器感知心脏自身电活动后的反应方式。T 表示触发型，I 表示抑制型，D 表示兼有 T 和 I 两种反应方式，O 为无感知后反应功能；

位置Ⅳ：代表起搏器程序控制调节功能的程度。分别有 O(无程控功能)、P(1～2 个简单的程控功能)、M(两种以上参数的多功能程控)、C(遥测功能)和 R(频率适应功能)；

位置Ⅴ：代表抗快速心律失常的起搏治疗能力。有 O(无此功能)、P(抗心动过速起搏)、S(电转复)和 D(两者都有)

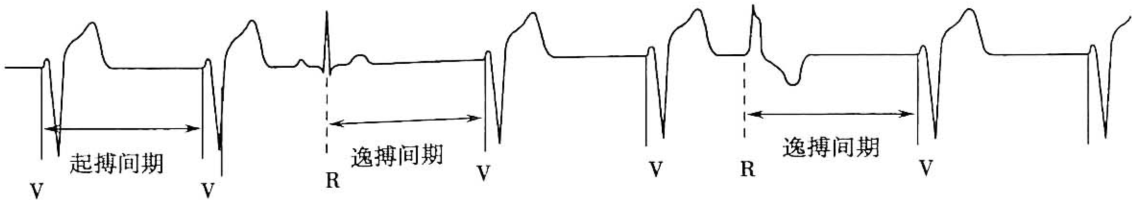


图 16-5-2　VVI 起搏模式时间间期

在下限频率间期内如无自主心室电活动(R)，则在间期末发放心室刺激脉冲(V)，如感知到自主心室电活动，则抑制心室脉冲的发放。起搏间期为两个 VV 间期，而逸搏间期为 RV 间期，R 可为正常或异位心室激动。VVI 模式时，心房信号不被感知。V：心室起搏，R：自身心室除极

的组合称为起搏器的时间周期。后者对认识起搏心电图以及判断起搏器工作正常与否都不可或缺。

(一) 单腔起搏器的时间周期　以临床上常用的 VVI 起搏器为例(图 16-5-2)。

1. 起搏间期　亦称基础起搏频率，为连续两个刺激信号之间的时间距离。

2. 逸搏间期　刺激信号与其前自身心室搏动之间的距离。

3. 心室不应期　发放起搏脉冲或感知自身心室激动后心室感知放大器对外来信号不感知的一段时间。外来信号包括心室脉冲的后电位、T 波、期前收缩等信号。设置心室不应期的主要目的就是防止对这些信号的过感知。

两个常用的参数：①滞后频率：当人为设置逸搏间期>起搏间期时的频率，此时，滞后频率<起搏频率。优点为鼓励自身心室激动，节省起搏器电能。②磁铁频率：将磁铁放置于起搏器囊袋之上就可使起搏器出现磁铁频率，此时起搏器以 VOO 或 DOO 模式起搏。

用途：①当自身心率大于起搏频率时判断起搏器起搏功能是否正常；②辨别不同品牌起搏器的工具，因为不同公司起搏器的磁铁频率可能不一样；③可诊断起搏器寿命；④用于判断或终止起搏器介导的心动过速(pacemaker mediated tachycardia，PMT)。

(二) 双腔起搏器的时间周期　以具有代表性的 DDD 起搏模式为例。

1. 房室延迟(atrio-ventricular delay，AVD)　起搏器的房室延迟相当于心脏的 PR 间期。为自感知心房激动或发放心房刺激脉冲到发放心室脉冲之间的间期。

2. 下限(低限)频率间期(low rate limit，LRL)　又称基础起搏频率。为两个心室或心房激动之间的最长间期。

3. 心房逸搏间期(atrial escape interval，AEI)　为起搏心室或感知心室自身电活动后到发放下一次心房脉冲(A 脉冲)之间的间期，亦称 VA 间期。若在 VA 间期内未感知到自身 P 波，则本次 AEI 末发放心房脉冲并启动 AVD；若在 VA 间期内感知到自身 P 波或 QRS 波，则本次 AEI 终

止并重新开始新的时间周期。VA 间期＝下限频率间期－房室延迟间期。

4. 心室空白期（ventricular blanking period，VBP）　是指紧跟一个心房刺激脉冲后，心室感知电路发生的短暂不应期。在此间期内，其他信号（包括心脏自身及外源信号）均不会被感知。设置心室空白期的目的是避免心室电路感知 A 脉冲后抑制发放心室脉冲，是避免交叉感知（cross talk）的重要时间间期。

5. 心室不应期　同单腔心脏起搏器。

6. 非生理性房室延迟（non-physiological AV delay，NPAVD）　该间期位于心室空白期后与生理性房室延迟结束前（多在心房脉冲后 110ms）的一段交叉感知窗口内，故称之为 NPAVD。如心室电路在 NPAVD 间期内感知到任何信号，不抑制心室脉冲的发放，而是将在 110ms 左右处触发起搏器释放心室脉冲，该脉冲称为心室安全起搏。

7. 心室后心房不应期（postventricular atrial refractory period，PVARP）　为感知心室信号或发出心室脉冲后心房感知电路暂时关闭的一段间期，可程控。其意义是防止心房感知电路对心室起搏脉冲、QRS 波、室性期前收缩和逆行“P”的感知。如果不设置 PVARP，一旦心房电路感知到上述信号，则在 AVD 末发放心室脉冲而使心室连续激动。特别是感知到 QRS 波逆传的 P 波后会引发 PMT。

8. 总心房不应期（total atrial refractory period，TARP）包括两部分，即 PVARP 和房室延迟，TARP＝PVARP＋AVD。因此，房室延迟间期内心房感知电路总是在不应期内。

9. 上限频率间期（upper rate limit，URL）　即最大心室跟踪频率，为限制心室跟踪过快的心房频率而设置，是心室最高的起搏频率。

目前的起搏器均可独立程控上限跟踪频率，即 URL 不是由 TARP 计算所得，而是上限跟踪频率间期＞TARP（即上限跟踪频率＜由 TARP 决定的上限频率），两者之差即为起搏文氏周期，这样可避免心室起搏频率的突然改变而引起患者不适。

发放心房脉冲及感知心房信号后启动的时间周期不同，而发放心室脉冲或感知心室信号后启动同样的四个时间间期（图 16-5-3、图 16-5-4）。

在双腔起搏时间周期中，无论心房或心室在何处发生感知或发放脉冲，都将启动下一个时间周期。

DDD 双腔起搏的四种工作方式：①心房起搏、心室起搏：VA 间期内未感知到 P 波，发放心房脉冲后生理性房室延迟间期（PAV）内未感知到 QRS 波；②心房起搏、心室感知：VA 间期内未感知到 P 波，PAV 内感知到 QRS 波；③心房感知、心室起搏：VA 间期内感知到 P 波，感知自身心房激动后生理性房室延迟间期（SAV）内未感知到 QRS 波；④心房感知、心室感知：VA 间期内感知到 P 波，SAV 内感知到 QRS 波（图 16-5-5）。

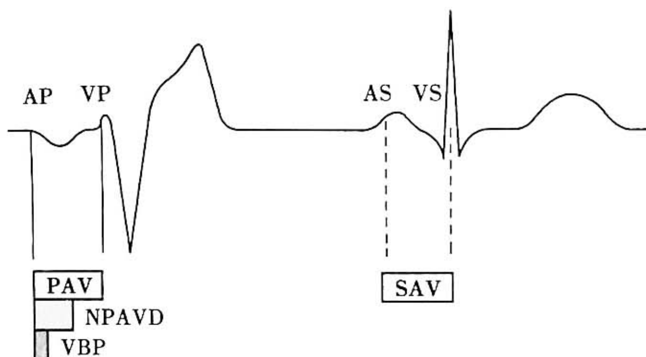


图 16-5-3　DDD 发放心房脉冲和感知心房信号后启动不同的时间间期

1. 发放心房脉冲后将启动三个时间间期：①生理性房室延迟（physiological AV delay，PAV）；②非生理性房室延迟（NPAVD）；③心室空白期（VBP）；2. 感知自身心房激动后将启动一个时间间期：生理性房室延迟（SAV）。AP：心房起搏；VP：心室起搏；AS：心房感知；VS：心室感知

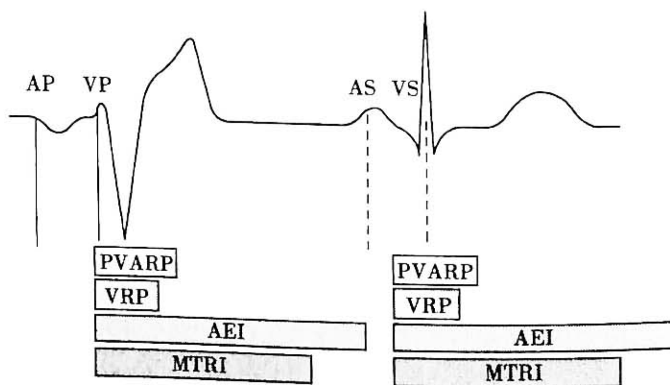


图 16-5-4　DDD 发放心室脉冲或感知心室信号后启动同样的时间间期

PVARP：心室后心房不应期；VRP：心室不应期；AEI：心房逸搏间期；MTRI：上限频率间期；AP：心房起搏；VP：心室起搏；AS：心房感知；VS：心室感知

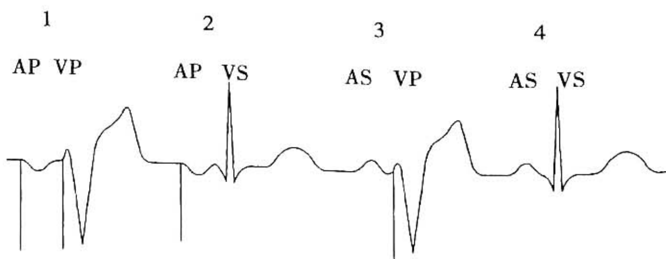


图 16-5-5　DDD 四种工作方式

四种工作方式：1. 心房起搏、心室起搏；2. 心房起搏、心室感知；3. 心房感知、心室起搏；4. 心房感知、心室感知。AP：心房起搏；VP：心室起搏；AS：心房感知；VS：心室感知

（三）常见起搏心电图　起搏心电图是在原有病理性心电图的基础上添加了刺激信号及由此引起的心房和(或)心室电活动的混合波形。它可掩盖原有心电图或使原有心电图变形，加之起搏器类型及可能出现的故障使起搏心电图变得比较复杂。

1. 起搏脉冲(钉样信号)　起搏器发出的脉冲会在体表心电图上表现为基线上的一条垂直线，称为起搏脉冲或钉样信号。通常单极电极脉冲振幅大，而双极电极脉冲振幅小。

2. 右心室心尖部(RVA)起搏心电图　①标准肢体导联：左束支传导阻滞(LBBB)＋电轴左偏(LAD)；②胸导联：V_5、V_6、QRS波呈宽阔向上的R波为主或向下的S波为主，各占50%左右的比例(图16-5-6A)。

3. 右心室流出道间隔部起搏心电图　起搏心电图的表现通常为LBBB图形，电轴右偏(RAD)或正常，Ⅰ导联主波向下，Ⅱ、Ⅲ、aVF导联主波向上(图16-5-6B)。

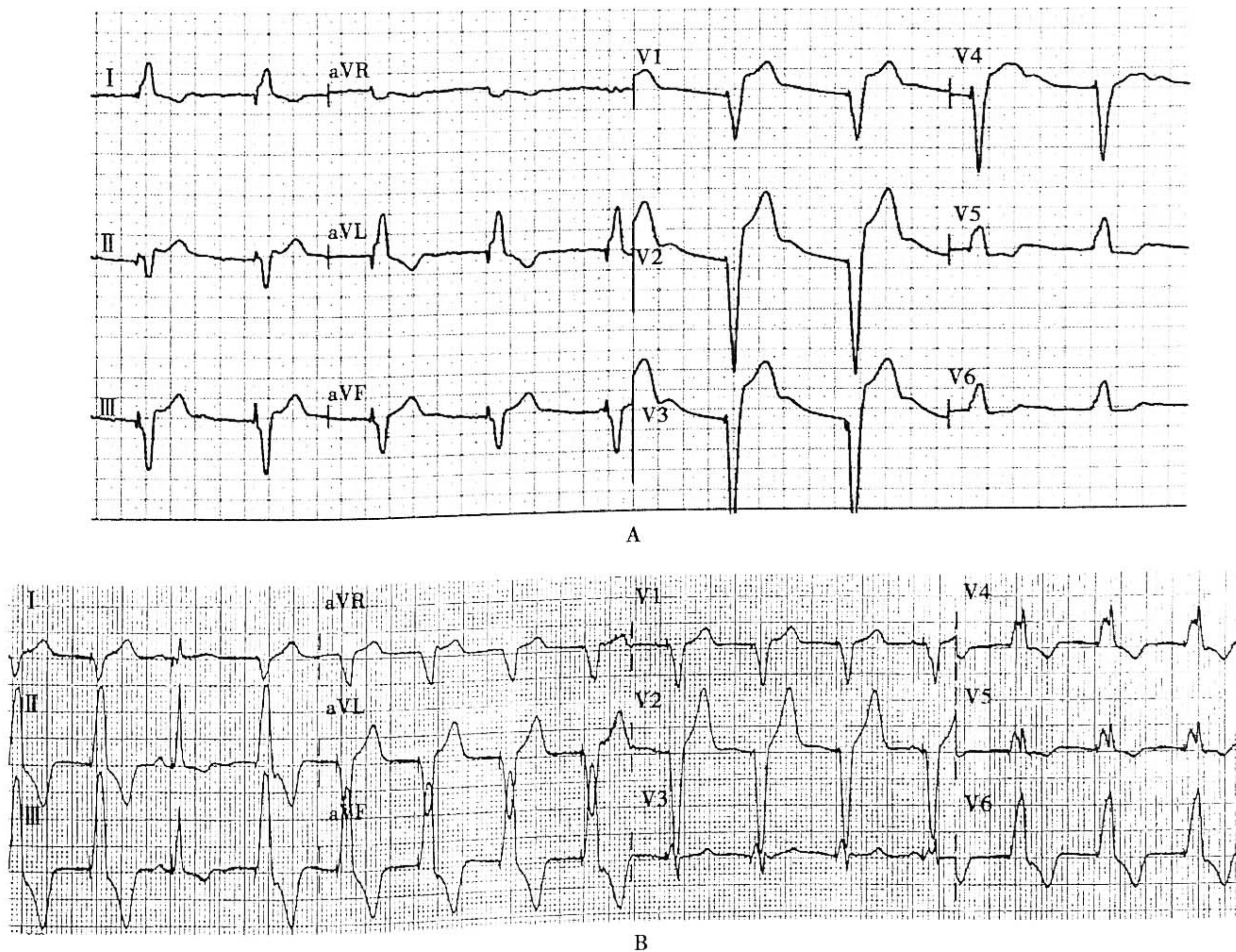


图16-5-6　不同部位起搏心电图表现

A. 右心室心尖部(RVA)起搏：LBBB，电轴左偏，Ⅱ、Ⅲ、AVF导联主波向下　B. 右室流出道(RVOT)间隔部起搏，LBBB形态改变，电轴正常，Ⅱ、Ⅲ、AVF导联主波向上，Ⅰ导联主波低平或主波向下

4. 右心房起搏图形　与起搏电极在心房内的位置有关。右心耳起搏时P波形态与窦性P波相似。

【起搏方式的选择】

起搏器种类、功能繁多，加之患者的缓慢心律失常特点和具体病情不同，对具体患者选择何种起搏器和起搏方式是临床医师需要经常面临的问题。

（一）单腔起搏方式　将一根电极导线放置在心房或心室，连接单腔脉冲发生器SSI(R)后形成AAI(R)或VVI(R)单腔起搏模式。

1. AAI(R)模式　此模式的工作方式为心房起搏、心房感知，感知自身心房活动后抑制心房脉冲的发放。AAI(R)的适应证为病态窦房结综合征(SSS)而房室传导功能正常者。禁忌证为存在房室传导阻滞(AVB)和心房静止者。

优点：①能保持房室同步，符合生理；②只用单根电极导线，植入简单；③价格便宜，使用寿命长。缺点：一旦今后出现房颤或房室传导阻滞则起搏失效。

需要注意的是，虽然发生房颤后起搏器不会再发放心房起搏脉冲(因自身房率＞设置的起搏频率)，但如不合并房室传导阻滞，则快速的房颤率会下传心室，患者的心

室率不会再慢（称为“SSS的自愈”），此时也不再需要心脏起搏。

虽然SSS占植入永久心脏起搏器原因的50%，但由于1/3患者在植入起搏器时已伴有不同程度的房室传导阻滞，另外，即使在植入时没有房室传导阻滞但日后亦不能除外在本次起搏器寿命内有发生房室传导阻滞的风险。因此，在临床上实际植入的AAI起搏器并不多。由于AAI模式时心室不会被起搏，因此理论上讲是最生理的起搏模式，如SSS患者能预测近期内不会出现房室传导阻滞，则应植入AAI而非DDD或VVI起搏器。

2. VVI(R)模式　此模式的工作方式为心室起搏、心室感知，感知自身心室活动后抑制心室脉冲的发放，又称R波抑制型心室起搏或心室按需型起搏。VVI(R)起搏产生的心律实际上是一种室性逸搏心律。VVI(R)的适应证为慢心室率的持续性心房颤动或心房静止。

优点：①只用单根电极导线，植入简单；②价格便宜，使用寿命长。缺点：主要为房室电机械活动不同步，由此可能会出现起搏器综合征并促发快速房性心律失常的发生和持续。

一般而言，如无持续心房颤动或心房静止（即存在正常P波者），应当植入AAI模式或DDD模式而非VVI。

3. 其他单腔起搏模式　包括AAT、AOO、VVT和VOO等，可作为临时的程控模式用于特殊情况下的诊断和治疗，已不作为一种长期的起搏模式。

（二）双腔起搏方式　脉冲发生器具有两个腔，分别将心房和心室导线放置在右心房和右心室（DDD模式）。也可采用具有心房感知及心室起搏/感知功能的单一导线（VDD模式，已很少用）。

DDD(R)模式又称房室全能型起搏，是具有房室双腔顺序起搏、心房心室双重感知、触发和抑制双重反应的生理性起搏模式。DDD(R)的适应证：SSS和（或）AVB者。非适应证：存在持续心房颤动和心房静止者（即无P波者）。

优点：能最大限度地保持房室同步，符合生理。近年来在我国植入数量迅速增多，很多大的医疗中心已超过50%。缺点：价格贵，使用寿命短于SSI，手术相对复杂，心腔内导线（异物）多。

其他双腔起搏模式尚有VDD、DDI、DVI和VDI等。目前临床上常用的单、双腔起搏器的特点如表16-5-2。

表16-5-2　临床常用不同类型起搏器的特点

模式	优　点	缺　点	应　用
AAI(R)	仅需单根电极导线，便宜、生理、植入简单、寿命长	出现房室传导阻滞时不妥	不伴房室传导阻滞的SSS
VVI(R)	仅需单根电极导线，便宜、植入简单、寿命长	房室不同步	持续AF伴高度AVB、心房静止（无P波者）
DDD(R)	房室同步	需两根电极导线，植入、随访较复杂	除持续AF、心房静止外的心动过缓（有P波者）

注：AAI(R)模式：心房起搏、心房感知；VVI(R)模式：心室起搏、心室感知；DDD(R)模式：房、室双腔顺序起搏、双重感知；AF：心房颤动；SSS：病态窦房结综合征

（三）目前对生理性起搏的认识　现在逐渐认识到RVA起搏的弊端：①心肌电、机械激动顺序由心尖到心底，与正常相反；②左、右心室不同步：相当于完全性LBBB；③长期可导致心肌病，尤其是在心功能已受损患者。应尽量减少RVA起搏，鼓励房室自身下传。如一定要心室起搏（如三度房室传导阻滞患者），则应尽量改变起搏电极所在部位，如放置在右心室流出道间隔部、His束旁等部位以尽量减少RVA起搏的弊端。

【起搏器的自动化功能和频率适应性起搏】

（一）起搏器的自动化功能　起搏器植入后可自动定期记录、搜索患者心律和起搏器工作状态，然后将这些大量数据综合、归纳、分析，做出判断后自动调整起搏参数以适应患者的需要，不再需要人为进行干预。目前常用起搏器的自动化功能包括：起搏模式自动转换（MVP功能、AAI safe-R功能）、AV间期自动调整、自动模式转换、抗起搏器介导性心动过速功能、感知灵敏度自动调节、起搏频率的自动调节、起搏输出电压的自动调整等。

（二）频率适应性起搏　频率适应性起搏器（rate adaptive pacemaker）是20世纪80年代初应用于临床的生理性起搏器，它是通过感受器（sensor）感知躯体运动/代谢变化，经过起搏器的内置算式处理后，相应增减起搏频率，从而改善心脏变时功能不全患者的运动耐量。其适应证主要为心脏变时功能不全（chronotropic incompetence）。一般认为，运动后自身心率不能增加，或者增加不明显，不能达到最大年龄预测心率（最大心率＝220－年龄）的85%定义为变时功能不全。

窦房结变时功能不良和慢性心房颤动合并明显缓慢的心室率是频率适应性起搏的主要适应证。

【植入性心脏起搏适应证】

人工心脏起搏分为临时和植入式两种，它们分别有不

同的适应证。

（一）临时心脏起搏适应证 临时心脏起搏是一种非永久性植入起搏电极导线的临时性或暂时性人工心脏起搏术。起搏电极导线放置时间一般不超过2周，起搏器均置于体外，待达到诊断、治疗和预防目的后，随即撤出起搏电极导线。如仍需继续起搏治疗则应考虑置入永久性心脏起搏器。

任何症状性或引起血流动力学变化的心动过缓患者都是临时心脏起搏的对象。通常临时心脏起搏的目的分为治疗、诊断和预防。

1. 治疗方面 ①阿-斯综合征发作：各种原因（急性心肌梗死、急性心肌炎、洋地黄或抗心律失常药物等引起的中毒、电解质紊乱等）引起的房室传导阻滞、窦房结功能衰竭而导致的心脏停搏并出现阿-斯综合征发作；②心律不稳定的患者在安置永久心脏起搏器之前的过渡；③心脏直视手术引起的三度房室传导阻滞；④药物治疗无效的由心动过缓诱发的尖端扭转型和（或）持续性室性心动过速。

2. 诊断方面 作为某些临床诊断及电生理检查的辅助手段。例如判断：①窦房结功能；②房室结功能；③预激综合征类型；④折返性心律失常；⑤抗心律失常药物的效果。

3. 预防方面 ①预期将出现明显心动过缓的高危患者，常见的有急性心肌梗死的某些缓慢心律失常、心脏传导系统功能不全的患者拟施行大手术及心脏介入性手术、疑有窦房结功能障碍的快速心律失常患者进行心律转复治疗、原先存在左束支阻滞的患者进行右心导管检查时；②起搏器依赖的患者在更换新脉冲发生器时的过渡。

（二）植入式心脏起搏适应证 2008年ACC/AHA/HRS和我国2010年中华医学会心电生理和起搏分会分别制定了植入性心脏起搏适应证的建议。适应证的内容比较复杂，从实用角度出发，本节主要将其归纳为心动过缓起搏和非心动过缓起搏两大类。不可逆性、症状性心动过缓（symptomatic bradycardia）仍然是心脏起搏最主要的适应证。后者是指直接由于心率过缓导致的心排血量下降、重要脏器和组织尤其大脑供血不足而产生的一系列症状，如一过性晕厥、近似晕厥、头晕和黑矇等；长期的心动过缓也可引起全身性症状，如疲乏、运动耐量下降以及加重充血性心力衰竭等。

心动过缓起搏的Ⅰ类推荐级别的适应证：①SSS或窦房结变时性不良引起症状者；②由于某些疾病必须使用某些类型和剂量的药物治疗，而后者又可引起或加重症状性窦性心动过缓者；③任何阻滞部位的症状性二度及以上房室传导阻滞；④无症状的高度或三度房室传导阻滞，但已证实心室停搏≥3秒或清醒状态时逸搏心率≤40次/分，或逸搏心律起搏点在房室结以下者；⑤射频消融房室交界区及心脏外科手术后导致的三度和高度房室传导阻滞；⑥神经肌源性疾病（肌发育不良、克塞综合征等）伴发高度或三度房室传导阻滞，无论是否有症状；⑦无症状的心房颤动，有一次或更多至少5秒的长间歇；⑧无心肌缺血下运动时出现的二度或三度房室传导阻滞；⑨双分支或三分支阻滞伴高度房室传导阻滞或间歇性三度房室传导阻滞；⑩交替性束支阻滞、双分支或三分支阻滞伴二度Ⅱ型房室传导阻滞。Ⅲ类推荐级别的适应证：①无症状的SSS或症状并非由心动过缓引起或非必须应用的药物引起；②无症状的一度房室传导阻滞和二度Ⅰ型房室传导阻滞；③束支/分支阻滞或伴有一度房室传导阻滞，但无症状。Ⅱ类推荐级别的适应证包括Ⅱa（应该选择）和Ⅱb（可以选择），为介于Ⅰ类（必需选择）和Ⅲ类（非适应证）之间的所有临床情况。

以往心脏起搏仅用于治疗SSS、AVB等缓慢性心律失常，目前起搏的适应证已从治疗心电衰竭发展到纠正心电紊乱（如预防阵发性房性快速心律失常），从治疗心电性疾病发展到治疗非心电性疾病（如治疗充血性心力衰竭）。非心动过缓起搏适应证包括：

1. 预防阵发性房性快速心律失常（PAT） 起搏治疗可通过起搏模式（AAI、DDD）、起搏部位（左右心房同步、右心房双部位及房间隔）及起搏器的特殊程序（包括持续动态的超速心房起搏和触发的超速心房起搏）来预防（而不是终止）PAT的发生。

起搏对预防PAT有一定作用，但尚缺乏大规模临床试验的结果。目前尚不主张对无缓慢心律失常患者单纯为了预防PAT而应用起搏疗法。

2. 梗阻性肥厚型心肌病（HOCM） 植入DDD起搏器后应用短AV间期夺获右心室，从而改变左心室的激动顺序，使室间隔激动和收缩延迟，增加收缩期左心室流出道（LVOT）直径，减少二尖瓣前向运动（SAM），减轻LVOT梗阻。起搏治疗的关键在于电极导线需放置在右心室心尖部（RVA）并保证持续的起搏以及尽可能多的左心室充盈，后者对左心室舒张功能已受损的HOCM尤其重要。最佳的AVD定义为能保证持续RVA起搏的最长AVD。

药物治疗无效的症状性肥厚型心肌病患者，若静息或激发状态下存在显著的LVOT梗阻作为起搏治疗的Ⅱb类指征（证据水平：A）。当存在猝死高危因素时（自发持续或非持续室性心动过速、左心室厚度≥30mm、晕厥史等），应推荐植入ICD（如存在LVOT梗阻，应植入双腔ICD）。

3. 某些晚期心力衰竭 见下文。

4. 长QT间期综合征 起搏治疗不仅能提高心率，减少心动过缓依赖性心律失常，同时也使患者能耐受较大剂量的β受体阻断药。但起搏治疗不能完全预防心脏性猝死，唯一肯定能预防心脏性猝死的方法是植入ICD。目前，起搏联合应用β受体阻断药仅适用于拒绝应用ICD，且心律失常呈明显停搏依赖性的患者。

5. 颈动脉窦过敏综合征及神经介导性晕厥 在表现为心脏抑制型和混合型的颈动脉窦过敏综合征以及神经介导性晕厥患者可考虑起搏治疗。对反复发作的由颈动脉窦

刺激或压迫导致的心室停搏>3秒所致的晕厥可作为起搏的Ⅰ类适应证(证据水平:C)。存在明显症状的神经-心源性晕厥,合并自发或倾斜试验诱发的心动过缓是起搏治疗的Ⅱb类适应证(证据水平:B)。

最近的研究还表明植入具有频率骤降反应(rate-drop response)功能的双腔起搏器或具有能评估心肌阻抗、利用闭环刺激原理的起搏器对血管迷走性晕厥可能有更好的疗效。

虽然指南比较烦琐,但实际上也并未涵盖所有的临床情况。就某一个具体患者而言,植入性心脏起搏的指征并非总是明确的(尤其是Ⅱ类适应证)。不同医院和(或)医师对同样的传导系统病变在不同的临床状态下是否需要植入起搏器的观点也不尽相同,某些病变有时的确难以界定是否为心脏起搏治疗的绝对适应证。除上述指南外,医师应将患者作为一个整体来考虑,同时应考虑植入心脏起搏器后所面临的诸如更换等一系列问题。除心律失常外,患者的一般情况、年龄(年长者加之退行性传导系统病变进展的不可预测性,可能应向选择植入起搏器的方向倾斜,反之亦然)、共存的疾病、心理状况和经济情况等均需综合考虑,最终做出是否植入心脏起搏器的决定。

【人工心脏起搏系统植入方法】

起搏器的安置已由心脏外科医师在手术室完成发展到由心脏内科医师在放射科或导管室就可完成,由全身麻醉改为局部麻醉,人工心脏起搏系统的安置越来越普及。

必需的设备包括C臂X线机、起搏分析仪、心电监护仪、除颤器及必要的抢救药品。

(一)临时性心脏起搏　有经皮起搏、经食管起搏、经胸壁穿刺起搏、开胸心外膜起搏和经静脉起搏等五种方法。最常用的仍然是经静脉心内膜起搏。可在床旁或放射科进行。

1. 床旁　如情况紧急或不便搬动患者时可在床旁进行。床旁进行的紧急临时心脏起搏注意事项:①静脉选择:多选用右侧颈内静脉或左右两侧锁骨下静脉穿刺,因其路径短且不易进入静脉分支;②通常电极导线前送过程中(据体外实测长度尚未到达心室部位时)不应遇到明显阻力,否则可能是电极导线未进入上腔静脉而误入颈部血管之故,此时应回撤电极导线并旋转后再送入;③在推送电极导线时应进行连续心电监测,如观察到室性期前收缩则提示进入右心室,或在持续保持起搏脉冲输出的情况下推送电极导线观察夺获心肌心电图的图形来判断电极导线的位置;④可直接用带球囊的漂浮起搏电极导线沿血流漂送到右心室。

2. 在导管室或放射科　通常选择股静脉、锁骨下或颈静脉。要考虑是否日后需要安置永久性心脏起搏器,如是,尽量不用锁骨下静脉或颈内静脉,以免发生静脉血栓,影响日后永久心脏起搏电极导线的放置。穿刺成功后通过Seldinger技术送入临时起搏双极导线至右心室心尖部。固定良好后测试腔内心电图和起搏参数。

为临时心脏起搏设计的起搏器的输出电刺激强度通常用电流来表示,要求起搏阈值应<2mA,理想情况下<1mA。当存在心肌梗死、心肌缺血、使用抗心律失常药物、高钾血症等代谢紊乱情况时起搏阈值会升高。通常要求感知灵敏度>5mV。

经静脉临时起搏电极导线电极头端呈柱状,没有主动或被动固定装置,故不如永久起搏电极导线固定稳定,发生电极导线移位的情况较永久心脏起搏常见。应加强术后心电监护,包括早期的起搏阈值升高、感知灵敏度改变及电极导线脱位等,尤其是起搏器依赖者。另外,由于电极导线通过穿刺点与外界相通,因此要注意局部清洁,避免感染,尤其是放置时间较长者。经股静脉临时起搏后患者应保持平卧位,静脉穿刺侧下肢制动。通常建议起搏电极导线不宜放置时间过长(一般<2周),以免感染等并发症。

(二)植入式心脏起搏　目前绝大多数使用心内膜电极导线。技术要点包括静脉选择、导线电极固定和起搏器的埋置。

1. 静脉选择　通常多首选习惯用手对侧的头静脉或锁骨下静脉(何者为首选依植入医师的习惯而定)。如不成功,再选择颈内或颈外静脉。另外,近年来尚有人推崇经腋静脉途径送入起搏电极导线。

头静脉切开方法并发症最少,但有时太细或走向畸形而不能送入导管,失败率约为10%~20%。锁骨下静脉穿刺方便快捷,但操作不慎可导致锁骨下动脉损伤、气胸、空气栓塞、损伤臂丛神经等。远期并发症主要为电极导线可能在锁骨下入口处发生磨损、断裂。颈外静脉切开和颈内静脉穿刺已很少用。

2. 导线电极放置

(1)心室电极导线:多采用弯钢丝或回撤直钢丝的方法将导线通过三尖瓣口固定于右心室心尖部肌小梁中,也可采用主动螺旋固定电极将导线放置到右心室流出道间隔部或游离壁。要求R波振幅≥5mV,起搏阈值≤1mV,斜率≥0.75V/s,阻抗在500~1000Ω。

(2)心房电极导线:常用"J"形电极并固定于右心耳梳状肌中,也可采用主动螺旋固定电极将导线放置到房间隔。要求P波振幅≥2mV,起搏阈值≤1.5mV,斜率≥0.5V/s,阻抗在500~1000Ω。腔内心电图P波高大,R波很小,PR段抬高。图16-5-7显示了心房和心室电极导线的位置及X线下的图像。

3. 起搏器的埋置　起搏器一般均埋于电极导线同侧的胸部筋膜下,如患者消瘦时也可埋植在胸大肌与胸小肌之间的筋膜层。电极导线与脉冲发生器相联后的多余导线压在脉冲发生器下。

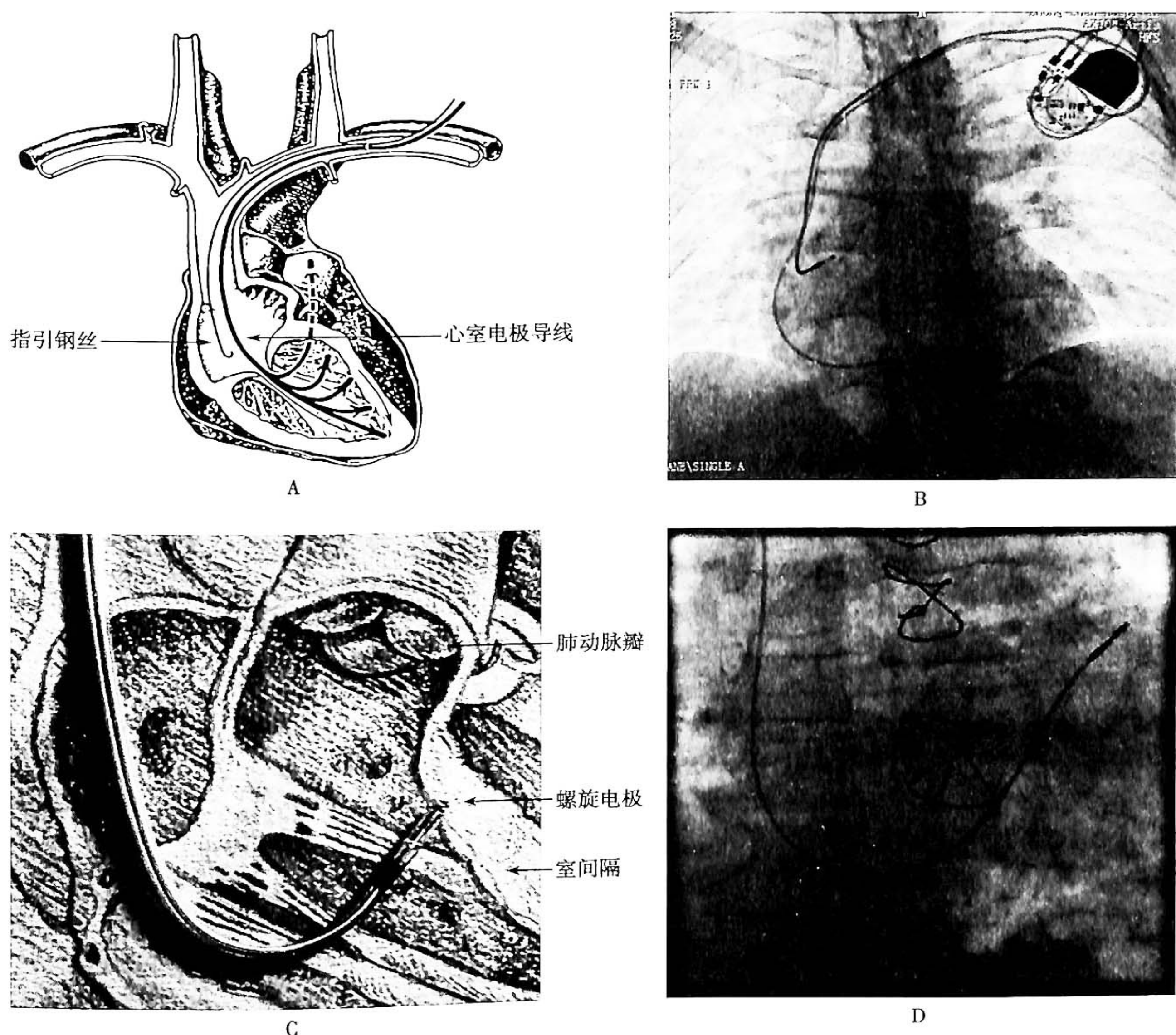


图 16-5-7　心房、心室电极导线的位置

A. 电极导线送入右室心尖部示意图。电极导线送至肺动脉，然后回撤使导线顶端落下到达右室心尖部　B. 电极导线分别固定于右室心尖部和右心耳后 X 线前后位片　C. 电极导线在右心室流出道间隔部示意图　D. 主动电极导线固定于流出道后 X 线前后位片

【植入式心脏起搏并发症及其处理】

（一）植入手术有关的并发症及其处理　多数并发症如术中仔细操作应当可以杜绝，有些则难以完全避免。发生率与植入医师的经验密切相关。

1. 心律失常　手术操作电极导线进入右心房、右心室后，往往因机械性刺激引起房（室）性心律失常，其中，期前收缩和短阵心动过速几乎不可避免。实际上，它是术者判断电极位置的重要依据。一旦电极导线固定或撤离原部位，心律失常通常即可消失而无须特别处理。

2. 局部出血　多表现为术后囊袋积血。依情况可采取观察、加压包扎或局部切开挤出积血等措施。

3. 锁骨下静脉穿刺并发症及其处理　①气胸：少量气胸不需干预治疗，必要时抽气或放置引流管；②误入锁骨下动脉：应拔除针头和（或）导引钢丝并局部加压止血（切勿插入扩张管），通常勿需特殊处理。

4. 心脏穿孔　少见。可在术中或术后出现。处理：应小心将导管撤回心腔，并严密观察患者血压和心脏情况。一旦出现心包填塞表现，应考虑开胸行心包引流或作心脏修补。继续安置电极时应避免定位在穿孔处。

5. 感染　少见。感染可能仅累及起搏器囊袋，也可累及整个系统，后者可引起危及生命的脓毒血症。处理：一旦证实应拔除起搏系统，择期另取新的植入途径植入新的起搏系统。

6. 膈肌刺激　少见，主要是直接刺激膈肌引起。处理：降低起搏器能量输出。若症状持续存在，应重新调整电极位置。

（二）与电极导线有关的并发症及其处理

1. 阈值升高　与电极接触的心内膜或心肌局部水肿、

心肌纤维化、坏死或电极导线本身的故障等有关。处理：通过程控增高能量输出，必要时需重新更换电极位置或导线。

2. 电极脱位和微脱位　明显移位时X线检查可以发现，而微脱位者X线透视可见电极头仍在原处，但实际已与心内膜接触不良。处理：通常需重新手术，调整电极位置。

3. 电极导线折断或绝缘层破裂　通常发生在电极导线经常屈曲处，如三尖瓣及锁骨下，也可由于缝线结扎过紧或术中误损伤。如阻抗很低则考虑绝缘层破损；如阻抗很高，则要考虑电极导线折断。处理：多需重新植入新的电极导线。

（三）与起搏系统有关的并发症及其处理

1. 起搏器综合征（pacemaker syndrome，PMS）　使用VVI型起搏器的某些患者可出现头昏、乏力、活动能力下降、低血压、心悸、胸闷等情况，严重者可出现心力衰竭，称为起搏器综合征（PMS）。其发生机制为生理性房室顺序活动丧失和室房逆传所致。处理：若发生PMS且为非起搏依赖者，可减慢起搏频率以尽可能恢复自身心律，必要时更换为房室顺序起搏器。

2. PMT　是双腔起搏器主动持续参与引起的心动过速。为心房电极感知到逆传的P波，启动房室延迟并在房室延迟末发放心室脉冲，后者激动心室后再次逆传至心房，形成环形运动性心动过速。室性期前收缩、心房起搏不良是诱发PMT的最常见原因。可通过程控为更长的PVARP、适当降低心房感知灵敏度、延迟感知AV间期或启动起搏器对PMT的自动预防程序等预防。终止方法有起搏器上放置磁铁、延长PVARP、程控起搏方式为心房无感知（DVI、VVI、DOO）、非跟踪方式（DDI）或启用起搏器具有的终止PMT的自动识别和终止程序。

【随访和常见故障处理】

与其他心脏介入治疗不同，成功植入心脏起搏器手术只是医师完成的第一步相对简单的工作，大量烦琐但很重要的工作是术后患者的长期随访。随访工作自植入当日开始并贯穿患者的一生。

（一）随访周期和内容　随访应两头紧中间松。出院后第1个月、第3个月各随访一次，以后每隔半年或1年随访一次，至起搏器预期寿命时加强随访。此外，患者自觉有症状时应随时来就诊。

随访内容包括病史、体检、常规体表心电图、动态心电图、X线胸片和应用程控器进行询问和程控等。另外，术后起搏系统的可能并发症也是随访的重要内容。

随着具有远程监测功能起搏器的使用，随访变得更加方便、客观和全面，可随时远程发现患者起搏系统可能存在的故障，及时让患者就诊解决问题，患者可不必到医院常规随访。

（二）常见故障和处理　通常表现为无刺激信号、不能夺获或不能感知。

1. 无刺激脉冲　可能为下列常见原因之一：①过感知：如放置磁铁后可解决问题，则原因多半是过感知或使用了正常的一些起搏功能如滞后。可通过降低感知灵敏度来解决；②电极导线或起搏器故障：可能是由于与起搏器相联的螺丝松动或脱接、电极导线导体故障或电极导线绝缘层破损或电池耗竭。处理：重新手术旋紧螺丝或更换起搏电极导线或起搏器。

2. 不能夺获　可能为下列原因之一：①起搏阈值升高：可临时提高输出电压，必要时更换起搏位置；②电极导线故障、电极脱位或电池耗竭：根据具体原因采取更换或重新放置电极导线或更换起搏器。

3. 不能感知　即感知不良。可能为下列原因之一：①心内膜信号太小（电解质紊乱、酸中毒引起的暂时改变、心肌梗死或心肌病引起的局部心内膜永久性改变）：此时需提高感知灵敏度，或更换起搏位置；②电极脱位、故障或起搏器故障：根据具体原因采取重新放置或更换电极导线或起搏器。

【心脏再同步起搏治疗】

心脏再同步起搏治疗（cardiac resynchronization therapy，CRT）的疗效等已在第二章中提及，本章再简要介绍一下其工作机制、适应证、植入和随访等其他相关问题。

（一）CRT的工作原理　CRT是一种植入性电子装置，通过释放起搏脉冲治疗心力衰竭。它本身不具有正性肌力、减轻前后负荷的作用，也不直接具有神经内分泌拮抗药的作用，缘何能够治疗心力衰竭？

正常心脏不同部位心肌的电和机械活动的起始时间虽然不同（间隔最早，心尖在后，左心室前壁次之，左心室侧后壁的基底部为最晚），但不同部位心肌收缩速率达峰的时间相同，并产生较高的左心室内压，冲开主动脉瓣完成射血。某些晚期心力衰竭患者表现为CLBBB，左心室激动是通过肌细胞之间的连接而非普肯耶纤维传导，左心室各部分激动明显延迟且不同步，先激动的部位先收缩，而当该部位舒张时其他后激动的部位开始收缩，因此不同时相出现的心底部、心尖部和室间隔的不协调甚至矛盾性室壁运动，产生腔内血液分流。使原来整体的、迅速而同步的左心室收缩，变成缓慢的、不同步的心室节段性收缩。此时心脏除了收缩功能下降外，其收缩的不协调性使其工作效率也明显减低，无异于雪上加霜。电-机械活动不同步导致的血流动力学障碍用传统的药物治疗不能解决。

CRT是在传统右心房、右心室双心腔起搏基础上增加左心室起搏，通过设定合适的房室及左右心室电脉冲的释放时机，纠正左侧房室和左、右心室收缩的不同步，提高心脏的作功效率，增加每搏量，明显改善心衰患者的血流动力学变化并进而逆转心肌重塑，改善远期预后。

（二）CRT适应证　心脏起搏用于治疗心力衰竭已有近二十年的历史。从双腔DDD起搏到三腔起搏（右心房双室同步起搏），适应证级别也从Ⅱb类逐渐上升为Ⅰ类。至目前为止，多项较大规模临床研究结果均证实：CRT在充

分的药物治疗基础上可进一步改善心功能，提高生活质量，减少住院率，降低死亡率约 30%。2008 年 ACC/AHA/HRS 心脏节律异常器械治疗指南、2009 年 ACC/AHA 成人心力衰竭诊治指南修订版、2010 年 ESC 心力衰竭器械治疗指南及 2012 年 ESC 心力衰竭治疗指南都先后制定并修改了 CRT 治疗指南。目前 CRT 的Ⅰ类推荐级别适应证为：在最佳药物治疗基础上，如左心室射血分数（LVEF）≤35%，QRS 波呈 LBBB 及时限≥0.12 秒，纽约心脏协会分级（NYHA）Ⅲ～Ⅳ，窦性心律，则应植入有或无 ICD 功能的 CRT（CRT-P/CRT-D）（证据水平：A）。对于 NYHAⅡ级患者，如 LVEF≤35%，窦性心律，QRS 时限≥150ms，优先推荐 CRT-D，降低心衰发病率或防止心衰进展（证据水平 A）。Ⅱa 类推荐级别适应证为：①最佳药物治疗基础上 LVEF≤35%，窦性心律，不含 QRS 形态，QRS 时限≥150ms（证据水平：A）；②最佳药物治疗基础上 NYHA 心功能Ⅲ或Ⅳ级的心力衰竭患者，符合 LVEF≤35%，QRS 时限≥120ms 但系心房颤动节律者可考虑植入有/无 ICD 功能的 CRT（证据水平：B）；③最佳药物治疗基础上 LVEF≤35%，NYHA 心功能Ⅲ或Ⅳ级的心力衰竭患者，若长期依赖心室起搏，接受 CRT 治疗是合理的（证据水平：C）。

中华医学会心电生理和起搏分会于 2006 年和 2009 年分别制定了我国 CRT 治疗的适应证建议，基本与上述指征相同。

据估测，我国每年适合 CRT 植入的患者约 27 万人，而实际植入数量不足 2000 例，植入数量微不足道。其原因与适应证未得到推广、经济困难、医师认识和技术水平以及患者接受程度不高等相关。应加强 CRT 适应证的宣传，使更多患者从中获益。

（三）CRT 的分类　主要分为 CRT-P 和 CRT-D，前者为单纯的 CRT，即只有起搏（pace）功能，而后者为 CRT 和 ICD 合二为一，即具有除颤功能（defibrillation）。表 16-5-3 列出了 2008 年 ACC/AHA/HRS 心脏节律器械治疗指南Ⅰ类适应证中有关 CRT 和 ICD 的指征。由此可见，ICD 的适应证实际上比 CRT 宽松。因此，具有 CRT 适应证的患者通常都有置入 ICD 的指征。

表 16-5-3　CRT 和 ICD 的Ⅰ类适应证

	CRT 指征	**ICD 指征**
基础病因	不限	不限
LVEF	≤35%	≤35%
NYHA	Ⅲ～Ⅳ	Ⅱ～Ⅲ
QRS 波时限	宽	不限
心律	窦性	不限
充分的药物治疗基础上	是	未指明

注：CRT：心脏再同步起搏治疗；ICD：植入式心脏复律除颤器；LVEF：左心室射血分数；NYHA：纽约心脏协会分级

CRT-P/CRT-D 器械选择上尚存争议，目前倾向于优先选择 CRT-D。这是基于目前大多随机临床研究主要或者全部应用 CRT-D 而非 CRT-P，因此 CRT-D 循证证据最充分。此外，与 NYHAⅢ～Ⅳ级心衰患者相比，NYHAⅠ～Ⅱ级心衰患者更年轻，合并症更少，预期寿命更长，也支持这一人群应用 CRT-D。不过，CRT-D 发生器械相关并发症的风险高于 CRT-P。

（四）CRT 植入方法及其并发症处理

1. 植入方法　同普通起搏器植入方法，只是多了左心室电极导线的植入步骤，后者包括心脏静脉的造影、靶静脉的选择和左心室电极导线的植入。图 16-5-8 显示了心脏

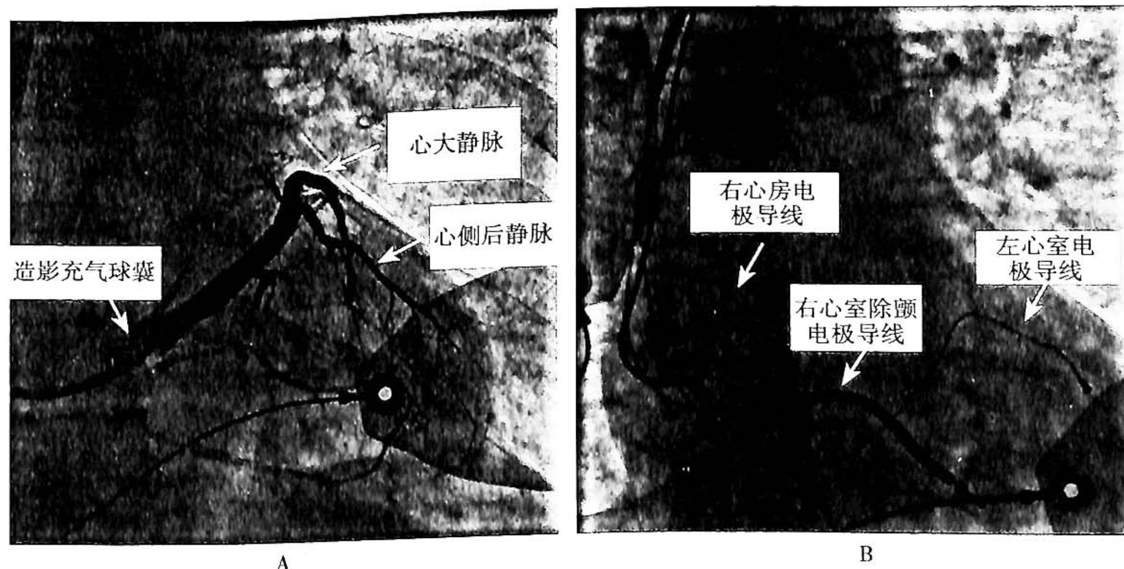


图 16-5-8　心脏静脉造影和电极导线的植入

A. 经冠状静脉逆行造影的心脏静脉图　B. 示同一患者植入右心房、右心室和左心室电极导线后前后位 X 线表现，其中左心室电极导线植入心脏侧后静脉，而右心室为除颤电极导线

静脉造影的结果和电极导线放置的位置。通常建议将左心室导线植入侧后静脉或侧静脉，因为该部位通常是CLBBB患者左心室最晚的激动部位。

2. 并发症 除了同普通起搏术中和术后相同的并发症外，尚有术中诱发急性心力衰竭和心脏静脉的并发症，后者包括心脏静脉夹层、静脉穿孔破裂和心包填塞等。另外，膈肌刺激远比普通起搏常见。应根据具体情况作出相应处理。

（五）CRT术后随访 除了与一般起搏器同样的随访内容外，其不同处包括以下几点：

1. 不同于一般的心脏起搏器治疗（尽量避免心室被起搏以符合生理），CRT要求100%心室被起搏，否则不能保证疗效。

2. 由于左、右心室电极位置，患者心脏大小及自身传导系统问题等，最好在心脏超声检查下优化起搏器的房室延迟和左、右心室发放脉冲的时机（V-V间期）以达到最佳的血流动力学效果。

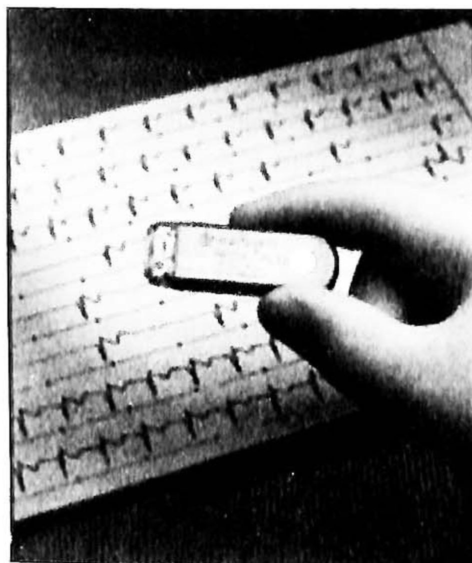
3. 均为重症心衰患者，应加强药物治疗措施，不能偏废。

4. 因室性期前收缩、心房颤动时双室不能同步起搏而失效，因此比其他心力衰竭的治疗更加注重心律失常的预防。

5. 如植入CRT-D，其ICD部分随访和故障处理同普通ICD。

附：可植入式心电事件记录仪

由于晕厥发生的偶然性、短暂性和突发性等特点，因此多种诊断方法包括心电图、Holter、活动平板、倾斜试验和电生理检查等所能捕捉到的信息有限。可植入式心电事件记录仪（Reveal DX）（见文末彩图16-5-9）通过提供最长达3年的连续心电监测，及时捕获发作时的ECG，为疑为心律失常相关的不明原因晕厥提供了一种诊断价值比较高的手段。在欧洲已将植入式心电监测仪作为不明原因晕厥诊断的Ⅰ类证据级别的适应证。



A



B

图16-5-9 可植入式心电事件记录仪（Reveal DX）

A. 记录仪的实际大小 B. 供患者使用的激活器

这种植入式电子装置可植入在患者胸部皮下，门诊手术即可完成。有患者激活和自动激活两种选择，后者可通过体外程控设置自动激活记录心电信息的心动过缓和心动过速标准。

第二节 植入式心脏复律除颤器

植入式心脏复律除颤器（implantable cardioverter defibrillator，ICD）是一种能终止危及生命的室性快速心律失常的一个多功能、多程控参数的电子装置。通过置于心内膜的电极感知室性心动过速（ventricular tachycardia，VT）或心室颤动（ventricular fibrillation，VF），然后通过抗心动过速起搏或除颤终止快速室性心律失常。ICD不能预防室性心律失常，只是一个能有效预防室性心律失常严重后果的后备安全装置。

【植入式心脏复律除颤器的组成】

类似于人工心脏起搏器，ICD亦由脉冲发生器和电极导线组成。

（一）脉冲发生器 主要由电池、电容器和感知电路等组成，另外，尚包括起搏、放大器、高能充电、放电等电子线路

部件。目前临床上多数ICD系统应用的均为锂银钒氧化电池(Li/SVO)。典型的锂银钒氧化电池能够储存能量1800J/ml,因此10ml电池则储能18 000J。如每次放电34J,则可供500次放电。电容器为ICD必需部件,因电池不能释放出足以达到除颤的高电压。电容器能将3~6V的电压转换成为750V的高电压,这一过程在现代ICD中需3~10秒。

(二)电极导线 其功能是传输脉冲电流进行心脏除颤和起搏,并持续感知心脏自身电活动。目前临床上均采用经心内膜电极导线。一个除颤线圈位于电极导线的头端(植入到右心室),第二个除颤线圈位于锁骨下静脉和右心房间的任何部位。通常上腔静脉电极和壳电极共同组成阳极,而右心室电极作为阴极的组合能使最适当的电流密度穿过心肌(电流自阳极流向阴极),从而获得最低的除颤阈值。根据临床需要,除颤回路可以程控。另外,目前临床上也在使用单线圈除颤电极导线。

【植入式心脏复律除颤器的功能】

具有快速心律失常检测和分层治疗功能(tiered therapy)。

(一)快速心律失常的检测 ICD设置了多项检测判断快速室性心律失常的程序,主要有:

1. 心率 是最主要的检测指标。现代的ICD系统可根据具体病情程控心动过速的检测频率,并对划分的每一个区给予不同的治疗(即分层治疗)。如设置的VF区心动周期值为320ms(180bpm),VT值设定为400ms(150bpm),即如检测到心动周期为310ms,则被认为发生了VF,而若为350ms则ICD判断为VT,如心动周期为410ms,则认为是正常心律而不被计数。通常达标心动周期的数目也需限定。

2. 心律的猝发标准 用于鉴别窦性心动过速。后者的心率往往缓慢增加而VT多为突然增加。猝发值可用比窦律对照值缩短的百分比表示,当实时测量的该差值大于程控的突发值时,则ICD系统认为满足了心律猝发标准而发出相应治疗,反之则会抑制治疗的发放。

3. 心率的稳定标准 此标准只有在VT区计数的标准达标后才会被启动。目的是区别心室率很不稳定的心房颤动和室率相对稳定的VT。

4. QRS波宽度标准 多数室速QRS波比室上性心律时的QRS波宽。ICD设定了能诊断为"室性"的QRS波的宽度。

(二)分层治疗 最初ICD只有高能量除颤一种治疗形式,而今的ICD系统尚具有低能量同步转复、抗心动过速起搏(anti-tachycardia pacing,ATP)及治疗心动过缓等多种形式的分层处理能力。

ATP终止室速的原理为脉冲刺激落入室速折返环路中的可激动组织间歇时,该部位产生的激动会产生前向和逆向双阻滞从而终止室速。常用的抗心动过速的脉冲释放方式与电生理测试过程中的程控脉冲发放无异。如ATP治疗无效或加速了原有的VT,则ICD可依程控设置进行电转复。图16-5-10示ATP及电击治疗成功实例。

【植入式心脏复律除颤器植入的适应证】

自Mirowski于1980年首次为一位心脏骤停幸存者植入ICD治疗取得成功后,ICD治疗的适应证也在不断改变,其依据是大规模前瞻性随机对比研究及众多的回顾性分析。1980年至今,先后出台多个ICD指南[由ACC/AHA、FDA、NASPE(HRS)、ESC等]。最早的ICD植入指征(1980年)为至少有两次心脏性猝死(SCD)发作病史。以往指南都强调了药物和(或)其他治疗,如外科手术和(或)导管消融无效,或不能耐受药物治疗或难以预测药物治疗的疗效,才是ICD治疗适应证("最后的选择")。随着近年循证研究结果和众多回顾性分析,ICD疗效得到肯定,指征得到扩展,某些情况下为"首选治疗"。

ICD的二级预防是指在发生心脏骤停或持续性VT的幸存者中预防SCD的发生。而一级预防是指未发生过心脏骤停或持续性VT的高危SCD患者,如心肌梗死、心力衰竭患者预防性应用ICD。近年来一级预防植入ICD患者的比例明显增加,美国占到80%以上。

2008年由美国ACC/AHA/HRS联合制定的"心脏节律异常器械治疗指南"中的"植入型心脏复律除颤器的治疗建议"是目前最新指南。其Ⅰ类推荐级别的适应证如下:①非可逆性原因引起的室颤或血流动力学不稳定的持续性室速所致的心脏骤停(证据水平A);②伴器质性心脏病的自发性持续性室速,无论血流动力学是否稳定(证据水平B);③原因不明的晕厥,心电生理检查能诱发有血流动力学不稳定的持续性室速或室颤(证据水平B);④纽约心功能分级(NYHA)Ⅱ级或Ⅲ级,LVEF≤35%的非缺血性心肌病(证据水平B);⑤心肌梗死后LVEF<35%,且心肌梗死病史≥40天,NYHA Ⅱ级或Ⅲ级(证据水平A);⑥心肌梗死后LVEF<30%,且心肌梗死病史≥40天,NYHA Ⅰ级(证据水平A);⑦心肌梗死所致非持续性室速,LVEF<40%且心电生理检查能诱发持续性室速或室颤(证据水平B)。

由上述指南可看出,NYHA Ⅱ级或Ⅲ级、LVEF≤30%就是植入ICD的绝对适应证,无论是否存在室性心律失常、基础心脏疾病是缺血抑或非缺血。美国心脏性猝死40万/年,植入ICD 20万/年,植入率50%。而我国心脏性猝死为55万/年,植入ICD 1500例/年,植入率仅0.27%。价格昂贵和医师的认识不足仍然是限制我国患者应用ICD的主要原因。随着我国人民生活水平的日益提高,相信它在我国猝死高危人群中的应用会越来越多。

【植入式心脏复律除颤器的植入方法】

手术操作基本同永久心脏起搏器。不同之处有以下两个方面

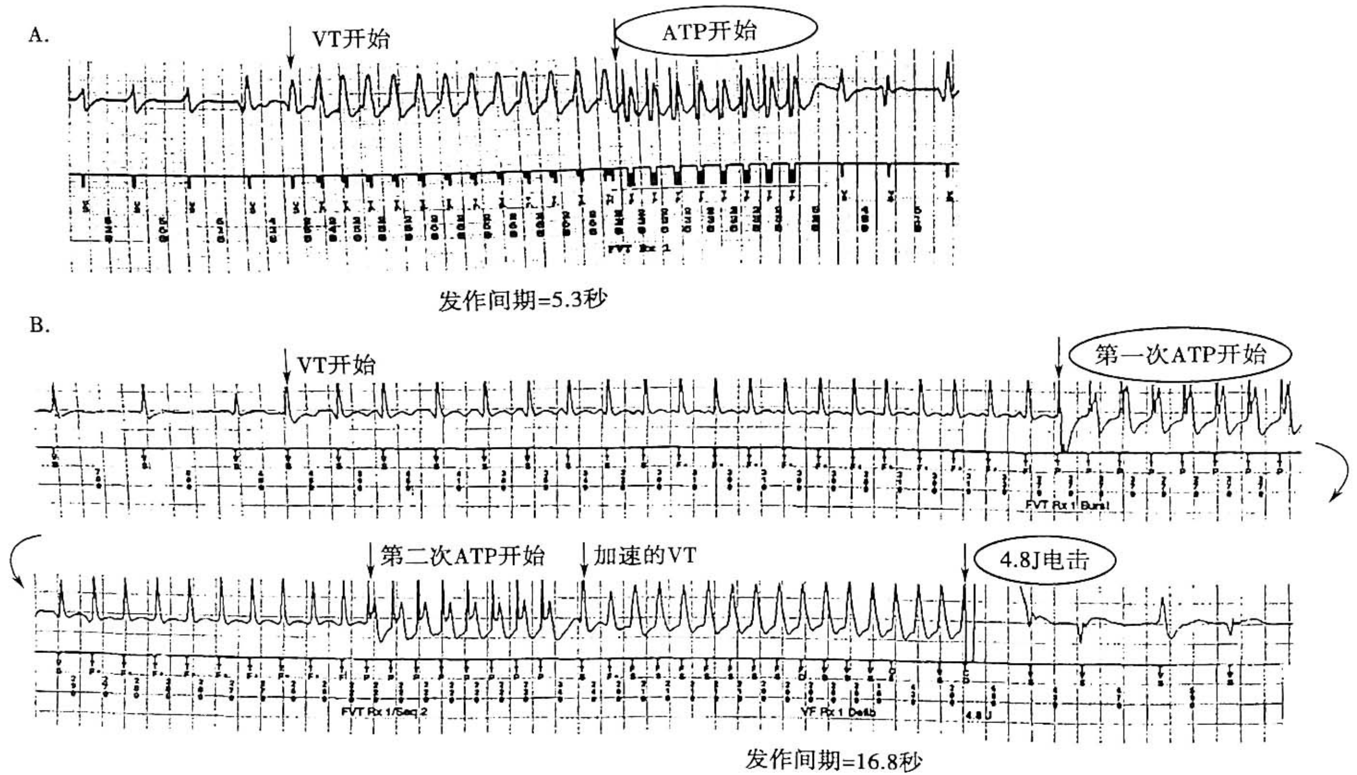


图 16-5-10　ATP治疗室性心动过速图例

A. ATP成功终止室速　B. 连续2阵ATP均不能终止室速，且第2阵ATP使室速频率加速，最后经4.8J低能量电击转复成功。ATP：抗心动过速起搏；VT：室性心动过速

1. 由于脉冲发生器的外壳通常被作为除颤电极的阳极，故ICD系统通常都放置在左侧以使除颤电流更合理地通过心脏。另外，由于ICD的脉冲发生器通常明显大于普通起搏器，因此如患者消瘦应制作肌肉下囊袋。

2. 术中测定除颤阈值（defibrillation threshold，DFT）是术中验证ICD能否识别及终止VF的一种测试。通常采用T-shock法（即T波易损期上用1.0J左右低能量电击诱发室颤）或直流、交流（50Hz）刺激方法诱发室颤。目前多采用范围确认法，即选择连续两次都能成功除颤的能量并确定除颤的安全范围，此范围应比ICD最大放电能量小10J。图16-5-11显示了DFT测试过程。

随着ICD一级预防及CRT-D植入比例的增加，目前也有不少植入中心对这些患者不进行DFT测试。

【随访和常见故障处理】

相对于普通心脏起搏器，ICD的随访可能更显重要，植

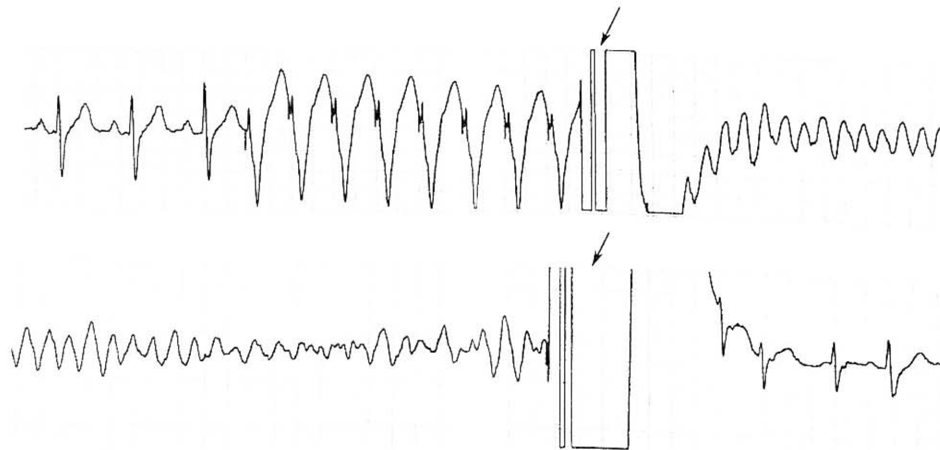


图 16-5-11　DFT测试

第一个箭头示用1J能量在T波上电击成功诱发VF，ICD识别后在第二个箭头处发放电击并恢复窦性心律　DFT：除颤阈值

入ICD的患者多有器质性心脏病或恶性快速心律失常。因此，对ICD故障的及时处理显得更加紧急、更加重要，尤其需要紧密结合具体患者的临床表现进行综合分析和处理。

ICD对快速室性心律失常诊治方面的故障分为器械本身(脉冲发生器和除颤/起搏感知电极导线完整性)的硬件问题，和工作参数设置不当等非硬件问题两个原因，其中，后者占绝大多数。

（一）频繁电击的常见原因与处理　引发频繁电击的常见原因包括对室性快速心律失常的"正确电击"、对非室性快速心律失常的误电击以及少见的患者感觉异常。

1. 如判断为正确电击　①应迅速根据可能的诱因和心律失常本身进行治疗，防止其复发；②根据患者发作时血流动力学症状的严重性调整ICD的设置参数。

2. 如判断为误电击　①应尽快查明原因并采取针对性措施；②必要时可暂时关闭ICD的感知心动过速功能。

（二）ICD不治疗的诊断和处理　常见的原因包括心室感知不足、程控设置参数不当和ICD脉冲发生器问题或除颤电极导线故障以及药物影响等。

1. 心室感知不足的处理　①如系R波感知问题，多需重置电极导线位置或另外再单独放置一根起搏感知导线。当电极起搏感知环路故障时，可加一根新起搏感知电极来取代原除颤电极感知环路，但仍利用原除颤电极除颤环路(避免重新放置一根除颤电极导线)；②导线本身或脉冲发生器故障时多需再重新更换新的电极导线或新的脉冲发生器；③如证实存在普通起搏器对ICD系统的干扰，应果断取出普通的脉冲发生器。

2. 程控设置参数不当时需调整ICD设置的参数，如打开QRS波宽度或形态鉴别标准或房室鉴别标准(双腔ICD或CRT-D)。

3. 脉冲发生器问题或除颤电极导线故障时，通常需要重新手术更换脉冲发生器或除颤电极导线或重新手术将两者充分连接。

（三）ICD治疗无效的原因和处理　治疗无效包括ATP及电击治疗两部分。如ATP治疗无效可重新调整ATP参数，包括发放ATP脉冲的参数包括周长、脉冲数目以及发放的程序，后者包括短阵快速刺激(burst)、递减扫描刺激(scan)和固定间期扫描刺激(ramp)以及它们之间的不同组合形式，如burst＋scan或ramp＋scan，必要时可再作电生理检查协助ATP有效策略的制定。而电击治疗无效是危险的，不能被及时终止的VF会立即致命。采取的程控措施包括：①增加ICD放电能量；②关闭上腔静脉除颤线圈；③改变除颤方向：右心室至上腔静脉和机壳或上腔静脉和机壳至右心室，另外，可改变除颤极性为右心室阳极；④改变双向除颤波的脉宽和斜率。

如上述无创程控措施不能解决，则必须通过手术方法解决。包括：①更换为除颤能量更大的脉冲发生器或新的除颤电极导线(如更换为双线圈除颤电极导线)；②附加缝合除颤电极贴片以增加除颤面积；③更换或重新放置除颤电极导线的位置等。

第三节　体外心脏电复律

心脏电复律(cardioversion)和电除颤(defibrillation)，是用高能电脉冲直接或经胸壁作用于心脏，使多种快速心律失常转变为窦性心律的方法。电复律是药物和射频消融以外的治疗异位快速心律失常的一种方法，具有作用快、疗效高、简便和比较安全的特点，已成为救治心室颤动和其他快速心律失常患者的首选或重要的措施。

【原理和分类】

在极短暂的时间内给心脏通以强直流电，引起心脏自律细胞在瞬间同时除极化，并使所有可能存在的折返通道全部失活，此时心脏起搏系统中具有最高自律性的窦房结恢复主导地位，从而控制心搏，恢复窦律。如果心动过速的促发因素不复存在，则即使解剖和电生理上的发病基础还存在，电击所终止的心动过速仍可被长期预防。

电复律是以自身的心电信号作为触发标志，同步瞬间高能放电以终止某些异位快速心律失常；而电除颤则是紧急非同步瞬间高能放电以终止心室颤动或心室扑动。电复律有体内和体外两种，前者即为ICD，本节介绍后者。

体外心脏电复律分为同步和非同步两种形式。

（一）同步电复律　当电复律用于心室颤动以外的快速心律失常时，为了避开T波顶峰前20～30ms附近的心室易损期(即室颤危险区，此期内各部肌纤维的不应期恢复不一致，受到刺激时易诱发恶性室性心律失常)，脉冲的发放是利用心电图R波触发同步装置，使电刺激落入R波降支或R波起始后30ms左右处，相当于心室绝对不应期中，称为同步电复律。适用于有R波存在的各种快速性异位心律失常。

（二）非同步电除颤　不用同步触发装置，可随时在任何时间放电，仅用于R波不能分辨时，即心室颤动或心室扑动的电治疗。非同步电除颤是心室颤动唯一的有效治疗方法，必须尽快实施。现在的复律器均有可供选择的R波同步装置。根据需要可进行"非同步电除颤"及"同步电复律"。多数电复律器的复律电极可作为心电图导联电极，有利于抢救时直接通过复律电极观察患者心电图。

【适应证和应用】

（一）非同步电除颤　心室颤动和心室扑动为绝对适应证。此时心脏的有效收缩消失，血液循环处于停顿状态，必须立即实施电除颤。

操作步骤：①首先通过心电图确认存在室颤(发生心脏骤停后也可"盲目除颤"而不必一定为了明确心脏骤停类型而延误除颤治疗)；②打开除颤器电源开关，将按钮置于"非

同步”位置；③电极板涂上导电糊或包上浸有生理盐水的纱布垫；④电极位置：应尽量避开胸骨，两电极通常分别置于胸骨右缘第二肋间和左腋前线第五肋间（心底-心尖位），两个电极板之间至少相距 10cm；用力按紧，以保证其阻抗较低，有利于除颤成功；⑤按下“充电”按钮，将除颤器充电到 300J；⑥按下“放电”按钮，当观察到除颤器放电后再放开按钮；⑦放电后立即观察患者心电图，观察除颤是否成功并决定是否需要再次电除颤。

影响电除颤成功的主要因素是发生室颤的时间，1 分钟内多能成功除颤，超过 2 分钟成功率仅为 1/3。另外的影响因素包括既往心功能、颤动波的大小、酸中毒、低氧血症和电解质紊乱。

（二）同步电复律　原则上，任何形式的心动过速，只要导致低血压、充血性心力衰竭或心绞痛，而药物治疗又不能迅速奏效时，均应电击终止。转复成功后，患者的血流动力学状态几乎均能改善。它对终止折返性心动过速特别有效，如心房扑动、心房颤动、房室结折返性心动过速、预激综合征（WPW）伴折返性心动过速和室速。对异位节律性增高或触发机制所致的房性心动过速、非阵发性房室交界性心动过速、加速性室性自主节律等不适宜电转复治疗，因为此时即使心肌整体除极后，心搏仍可能被兴奋性增高的异位节律点控制。

1. 室性心动过速经药物治疗无效或临床情况严重，如伴急性心肌梗死、心力衰竭、休克、阿-斯综合征等需紧急处理者，应及早进行同步直流电复律。所需能量约 100～200J，即时成功率可达 90%～97%。

应当指出，即使同步化、低能量也存在使室性心动过速转变为心室颤动的潜在危险，如洋地黄中毒所致的室性心动过速电击时就可能诱发心室颤动的发生。

2. 阵发性室上性心动过速常规物理和药物治疗无效而伴有明显血流动力障碍者，可考虑同步直流电复律。所需能量为 50～100J。

3. 心房扑动药物治疗通常较困难，有时药物达到中毒剂量时亦难以取得满意效果。对药物无效或伴有心室率快、血流动力学状态恶化的患者（如房扑近 1：1 传导时），宜同步直流电复律。成功率 98%～100%，且需能量较小（50J 左右），可列为心房扑动的首选治疗方法。

4. 异位性心动过速性质不明（如室上性心动过速伴差异性传导抑或室性心动过速不能明确鉴别时）而导致用药困难且伴有明显血流动力学障碍者。

5. 心房颤动是电复律最常见的适应证。转复窦律可改善患者的心排血量，尤其存在心功能不全、二尖瓣狭窄时更是如此。电击终止房颤的即时转复律较高，约为 90%。无瓣膜病、无巨大心房且房颤病程较短者最适宜体外电击复律治疗。所需能量为 100～200J。

心房颤动有下列情况者可考虑电复律：①心室率快、药物治疗无效；②房颤后心力衰竭或心绞痛恶化或不易控制；③持续房颤病程在一年以内且房颤前窦房结功能正常；④心脏、左心房扩大不明显（心胸比例＜60%、左心房直径＜55mm）；近年来对以心房大小、瓣膜病严重程度来决定是否进行电击复律有不同意见，不少临床学家认为，对房颤患者都应给予一次电复律的机会；⑤二尖瓣病变已经手术纠治 6 周以上者；因二尖瓣分离术或人工瓣置换术 6 周内部分患者可自行恢复窦律，且 6 周内常因手术创伤未完全恢复而不易电击成功；亦有人认为应手术后 3 个月后再行电复律，此时左心房已缩小，电复律后不易复发；⑥甲状腺功能亢进患者已用药物控制，而心房颤动仍继续存在者；⑦预激综合征合并快速房颤且存在血流动力学障碍时。

房颤持续 48 小时以上或不能确定房颤时间，转复前应常规抗凝治疗。转复前应用华法林 3 周，转复成功后持续应用 4 周。如食管超声检查未见左心房和左心耳血栓者，房颤发作在 48 小时以内可不用抗凝治疗或静脉应用肝素后即行电转复，这样可降低由于房颤持续时间长带来的心房电和组织重构，利于复律后窦律的维持，减少住院天数及费用，是一种可行的方法。但复律后仍需抗凝 4 周，因为心房功能的恢复可能延迟至窦性心律恢复后 3 周。通常肝素和华法林联合治疗至少重叠 72 小时。

尽管目前不是所有心房扑动复律患者均需要抗凝治疗，但在心动过速时间长、左心室功能差、左心房增大和二尖瓣狭窄的患者应考虑应用。

心房颤动电复律的治疗效果虽较药物治疗快速、转复率高，但长期窦律维持率仍低，约 1/3～1/2 的患者在 1 年内复发，10%患者在转复后 24 小时内复发。影响转复成功的因素包括心房颤动的持续时间、心房纤维化的程度、心房的大小和心功能。

其他注意事项：①心房颤动伴心力衰竭者，先用强心、利尿药和血管扩张剂控制心力衰竭，复律前两天停用洋地黄类药物；②复律前测血清钾并纠正可能存在的低血钾；③复律前抗心律失常药物的应用：服药的目的是建立相应药物的血药浓度以利于复律后窦律的维持，同时明确对药物的耐受性。另外，亦有少数患者用药后可转复为窦律从而免于电击。常用的可选择的药物包括Ⅰc类和Ⅲ类抗快速心律失常药物；④复律后窦性心律的维持：复律后通常必须应用药物维持窦律，所用药物多与复律前相同。

操作步骤基本同非同步电除颤，区别在于：①通常并非紧急，术前应做好充分准备，如禁食、建立静脉通路等；②选择 R 波较高的导联，将电钮放在“同步”位置；③复律时静脉应用镇静或麻醉药物；④根据不同心律失常类型，选用不同的复律能量。

【禁忌证和非适应证】

下列情况禁用电复律：①洋地黄中毒引起的快速心律失常，洋地黄中毒时心脏对电击的敏感性增加，易导致恶性

室性心律失常的发生；②室上性心律失常伴完全性房室传导阻滞或持续心房颤动未用影响房室传导药物情况下心室率已很缓慢；③伴有病态窦房结综合征（即快慢综合征）；④近期有动脉栓塞或经超声心动图检查发现心房内存在血栓而未接受抗凝治疗者。

房颤患者存在下列情况时不宜作电复律：①拟近期接受心脏外科手术者；②电解质紊乱尤其是低血钾，电复律应在纠正后进行；③甲状腺功能亢进伴房颤而未对前者进行正规治疗者；④左心功能严重损害者，因转复后有发生急性肺水肿可能；另外，心脏、心房明显增大（心胸比例>65%、超声左心房内径>55mm）者，即或成功转复但维持窦律的可能性不大；⑤复律后在奎尼丁或胺碘酮的维持下又复发或不能耐受抗心律失常药物维持治疗者；⑥伴风湿活动或感染性心内膜炎而未控制的心脏病患者；⑦房颤为阵发性，既往发作次数少、持续时间短，预期可自动转复者，因为电复律并不能预防其复发。

以上所列适应证和禁忌证都是相对的，应从每位患者的具体临床情况全面评估获益与风险，不能生搬硬套。

【并发症及其处理】

电复律安全高效。只要严格按照常规操作，并发症发生率很低。可能出现的并发症包括低血压、心律失常、急性肺水肿、栓塞、心肌损伤和皮肤灼伤等，如出现应及时作出适当对症处理。

参考文献

1. 张澍. 实用心律失常学. 北京：人民卫生出版社，2010.

2. Epstein AE, DiMarco JP, Ellenbogen KA, et al. ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons. J Am Coll Cardiol, 2008, 51(21): 1-62.

3. McMurray J, Adamopoulos S, Anker S, et al. ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal, 2012, 33: 1787-1847.

第六章　心血管病的介入治疗

葛均波　陈灏珠

心血管病介入治疗指采用心导管技术将各种治疗用的器械送入心脏或血管等部位来施行治疗。经静脉心内膜人工心脏起搏术是应用最早和最广泛的一种心血管病介入治疗，其他常用的还有经皮冠状动脉介入术、心律失常的经导管射频消融治疗、经导管心脏瓣膜成形术、先天性心血管病的介入治疗、经导管心肌化学消融术和周围血管疾病的介入治疗等。

第一节　冠心病的介入治疗

经皮冠状动脉介入术（percutaneous coronary intervention, PCI），既往称为经皮腔内冠状动脉血管成形术（percutaneous transluminal coronary angioplasty, PTCA）是指经导管通过各种方法扩张狭窄的冠状动脉，从而达到解除狭窄，改善心肌血供的治疗方法。PTCA 术由 Gruentzig 于 1977 年首先施行，该技术开始时仅为单纯使用球囊导管扩张冠状动脉狭窄病变，随技术的发展，逐渐有了冠状动脉内支架植入术、高频旋磨术、定向旋切术以及激光成形术、超声成形术等。临床上常需采用多种综合的技术达到治疗的目的。因此，目前更多采用 PCI 的术语，包括了各种经皮冠状动脉介入治疗技术。

【经皮冠状动脉介入术的适应证】

PCI 的适应证应从患者的症状、冠状动脉病变的部位、形态、程度及其支配心肌的范围，致残或致死的危险性、术者的经验及技术条件等几个方面考虑。对稳定型冠心病，

具有下列特征者行 PCI 可改善预后：①左主干病变直径狭窄>50%；②前降支近段狭窄≥70%；③伴左心室功能减低的 2 支或 3 支病变；④大面积心肌缺血（心肌核素等检测方法证实缺血面积大于左心室面积的 10%）。具有下列特征的患者则可以改善症状：①任何血管狭窄≥70%伴心绞痛，且优化药物治疗无效者；②有呼吸困难或慢性心力衰竭（CHF），且缺血面积大于左心室的 10%；③存活心肌的供血由狭窄≥70%的罪犯血管提供。对非 ST 段抬高型急性冠状动脉综合征（NSTE-ACS）的患者应进行危险性分层，根据危险程度的不同，作为选择紧急（<2 小时）、早期（<24 小时）以及延迟（72 小时内）有创治疗的依据；有下列情况者需要行紧急冠状动脉造影：①持续或反复发作的缺血症状；②心电图上 ST 段动态演变（压低>0.1mV 或短暂抬高）；③合并充血性心力衰竭或血流动力学不稳定；④有严重可危及生命的室性心律失常。对于 ST 段抬高型急性心肌梗死患者（STEAMI），急症直接 PCI 术是恢复心肌再灌注的最有效手段，除了心源性休克外，急症 PCI 术应仅限于开通罪犯血管，其他冠脉的严重狭窄病变可择期处理，对于心源性休克者，建议处理所有主要冠脉的严重狭窄，达到完全血运重建。

对于临界病变，需要结合患者临床症状、是否存在心肌缺血等决定处理策略，血管内超声和冠状动脉血流储备分数（FFR）有助于从形态上和功能上对这些病变做出进一步的评价。左主干及多支血管病变的血运重建策略可参考病变复杂程度评分（如 SYNTAX 评分）和外科手术风险评分（如 EUROSCORE），由包括心内科和心外科医师在内的团队帮助制订治疗策略。

【经皮冠状动脉介入术的入路】

PCI 术的入路包括股动脉、桡动脉、肱动脉。不同的血管入路各有优缺点，股动脉入路穿刺成功率高，因血管直径大，适合需要大腔指引导管的介入操作，缺点是术后需要下肢制动，留院观察时间长，局部出血并发症发生率较高。桡动脉入路的优点是止血方便，患者术后无须制动，局部出血并发症发生率较低，可缩短住院时间。缺点是桡动脉容易痉挛，由于血管本身直径小而不适合需要较大直径指引导管（>7F）的复杂 PCI 术。个别情况下也可采用经肱动脉途径，但肱动脉压迫止血时要避免邻近神经的损伤，一旦发生血管并发症，可影响上肢供血。随器械的改进，目前经桡动脉途径已经成为多数 PCI 术的首选。

【常用的经皮冠状动脉介入术】

（一）经皮腔内冠状动脉球囊血管成形术　将指引导管送至待扩张的冠状动脉口，再将相应大小的球囊导管沿导引钢丝送至欲扩张的病变处，根据病变的性质以不同的压力进行扩张（一般 4～10 个大气压），扩张的时间为 30～120 秒，可重复多次直到造影结果满意或辅以其他治疗措施。PTCA 扩大管腔的机制主要是斑块的机械性挤压和一定程度的斑块撕裂和夹层形成。

由于单作球囊扩张发生冠状动脉急性闭塞的风险大，且术后再狭窄率高（术后 6 个月为 30%～50%），目前已很少单独使用，多作为支架植入术前的预扩张。偶尔用于处理小血管或支架内再狭窄病变。球囊材料有半顺应性和非顺应性两种，后者耐高压，主要用于支架植入术后扩张不满意者的后扩张，也可用于僵硬病变的预扩张。切割球囊在普通球囊表面有 2～3 根三角形钢丝（刀片），用于在球囊扩张前预切割病变，减少球囊造成的病变不规则撕裂和夹层，可用于分支开口病变及支架内再狭窄病变等的处理。药物洗脱球囊（drug eluting balloon，DEB），在球囊上涂有可抑制内膜增生的球囊，可用于治疗支架内再狭窄病变、小血管病变、弥漫性病变等。

（二）冠状动脉支架植入术（coronary stenting）　1986 年 Puel 将第一枚冠状动脉支架应用于临床，改变了冠状动脉介入治疗的模式。支架能有效解决冠状动脉夹层，大大减少了 PTCA 术中急性血管闭塞的发生，显著提高了 PCI 术的安全性。与单纯球囊扩张相比，支架术后不但即刻管腔面积更大，还降低再狭窄的发生率，从而降低靶病变再次血运重建率（target lesion revascularization，TLR），显著改善了 PCI 术的疗效（图 16-6-1）。早期支架内血栓发生率相当高，应用受到严格限制。但随着包括阿司匹林和血小板 ADP 受体（$P2Y_{12}$受体）拮抗药（如氯吡格雷）在内的双重抗血小板药物的应用、支架设计和治疗技术的提高，支架内血栓的发生率明显下降。目前，绝大部分患者（90%左右）在球囊扩张后或其他介入技术（高频旋磨、定向旋切等）治疗后均需要支架植入。在支架年代，根据手术难度和发生并发症可能性，造影对冠状动脉病变的危险分层见表 16-6-1。

1. 支架的类型　目前临床上使用的支架主要包括裸金属支架（bare metal stent，BMS）和药物洗脱支架（drug eluting stent，DES），能完全降解的生物可降解支架（bioabsorbable coronary scallfold）也已开始用于临床。

尽管与单纯球囊扩张相比，BMS 术后支架内再狭窄率（ISR）已明显降低，但 20%～30%的 ISR（复杂病变中更高）仍成为限制其疗效的主要因素，而 DES 将 ISR 进一步降低到 5%～10%，从而在近 10 年来得到了广泛的应用。为预防支架内血栓形成（in-stent thrombosis），BMS 术后双联抗血小板药物使用至少 1 个月，而由于可能延迟支架内皮化，DES 植入术后双联抗血小板药物使用至少 12 个月。因此，目前 BMS 更多地应用于无法长时间服用双联抗血小板药物（如出血高危、高龄等）或近期内因择期行外科手术而需停服双联抗血小板药物的患者。对于血管直径较大、长度较短的病变，BMS 术后再狭窄率低，也是很好的选择。

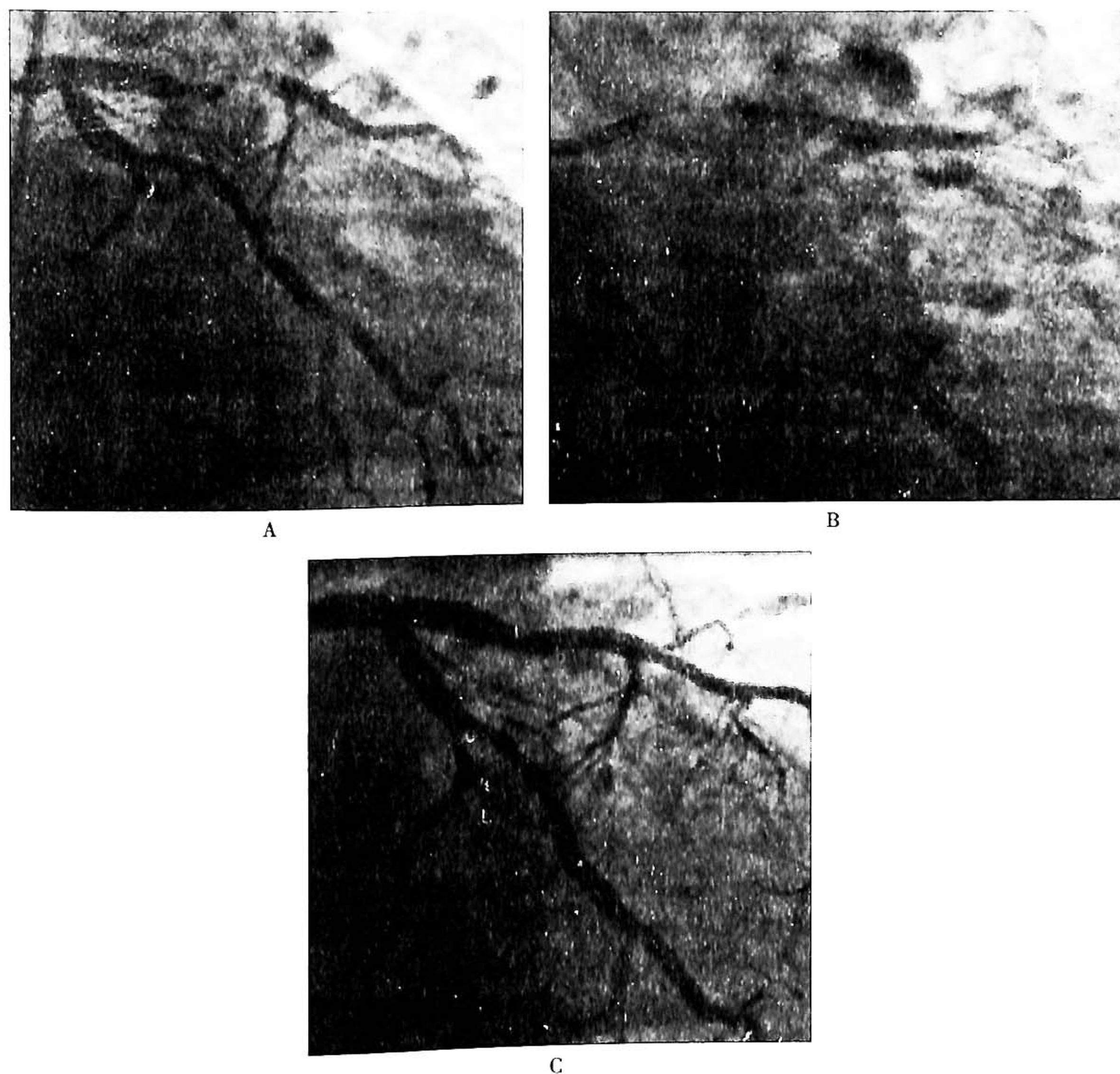


图 16-6-1 冠状动脉支架植入术

A. 冠状动脉造影图示前降支近中段次全闭塞 B. 支架释放中 C. 支架植入术后的造影表现

表 16-6-1 美国心脏病学院和美国心脏协会对冠状动脉粥样硬化病变的分类(支架时代)

低危组	中危组	高危组
局限性病变(长度<10mm)	管形病变(长度 10～20mm)	弥漫性病变(长度>20mm)
向心性	偏心性	
容易到达病变部位	近端节段中度扭曲	近端节段重度扭曲
非成角病变(<45°)	中度成角病变,45°～90°	显著成角病变(>90°)
形态光滑	形态不规则	存在桥侧支血管
无或轻度钙化	中至重度钙化	
管腔未完全闭塞	管腔完全闭塞<3 个月	完全闭塞>3 个月
非开口病变	位于开口处	
无重要分支血管累及	分叉处病变,需 2 根导丝	不能保护主要的分支
无血栓	存在部分血栓	移植静脉退行性变伴易碎病变

DES的共同特点是在支架表面涂有细胞毒性药物，可抑制平滑肌细胞过度增殖而减少内膜增生和支架内再狭窄。常用的药物包括雷帕霉素（及其衍生物）和紫杉醇，大部分DES利用具有良好生物相容性的涂层作为药物释放的载体。与BMS相比，第一代DES获得性支架贴壁不良和极晚期（1年后）支架内血栓形成发生率的增加引起了广泛的关注，其机制可能与内皮化不全、延迟、多聚物涂层发生炎症反应等因素有关。目前，不断有疗效和安全性更好的新型DES研制和应用于临床。BMS和DES的植入技术和过程基本相同。生物可降解支架采用在体内可降解的材料制成，早期利用其径向支撑力避免血管的急性闭塞，经过一段时间（1～2年）后，支架材料可完全降解，体内无异物残留，冠脉的弹性可恢复正常，缺点是目前的支架外径大小和病变通过能力还有局限性，支架尺寸少，还不能用于大部分的病变。

2. 支架植入术的适应证　早期的支架仅用于球囊成形术后血管急性闭塞、限制血流的内膜撕裂、再狭窄病变及其他介入技术治疗后残余狭窄严重的患者。目前支架被用于绝大部分的狭窄病变以降低再狭窄及改善预后。随器械和技术的进步，支架植入的适应证逐渐扩大到慢性闭塞病变、分叉病变、长病变等复杂病变，以往认为是禁忌的病变，如左冠状动脉主干狭窄，也可用支架治疗，尤其是开口部及体部病变，或左主干合并单支血管病变。

3. 围支架术期和长期抗栓治疗　PCI术时球囊扩张和支架植入等过程会导致血管内膜损伤，促凝物质暴露，激活血小板和凝血系统，再加上支架是异物，支架植入术后易发生支架内血栓形成，尤其DES植入后导致内皮愈合不良和延迟，易导致血小板聚集而诱发血栓形成，甚至在1年后仍可发生支架内血栓。支架内血栓的相关因素除了支架本身外，还包括支架释放的技术、患者的合并症（如是否合并糖尿病、充血性心力衰竭等）、病变复杂程度（如钙化病变、分叉病变等）、患者对抗血小板药物的敏感性等。提高支架释放技术，如避免支架边缘夹层、使支架充分扩张和完全贴壁等措施可降低支架内血栓的发生率。围术期抗凝和抗血小板药物治疗及术后长期抗血小板药物治疗对降低支架内血栓的发生率至关重要。

（1）术前：推荐术前几天即开始常规服用抗血小板药物，或术前一天（至少6小时前）顿服300mg或更大剂量的氯吡格雷及阿司匹林300mg。

（2）术中：静脉注射普通肝素（100IU/kg，维持ACT 300～350秒）仍是术中抗凝的最常用方案；低分子量肝素（low molecular weight heparin，LMWH）可以替代普通肝素用于术中抗凝；直接凝血酶原抑制剂比伐卢定（bivalirudin）用于术中抗凝具有相同的疗效，与肝素联合GP Ⅱb/Ⅲa受体拮抗药相比，更少引起出血。在未行PCI治疗的急性冠状动脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）患者，与LMWH相比，选择性Ⅹa因子拮抗药磺达肝癸钠（fondaparinux sodium）减少缺血事件的有效性相同，但不能单独用于行PCI者，需要进行PCI时术中应使用普通肝素抗凝。对于高危ACS患者，术中和术后静脉应用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗药能减少缺血性心血管事件的发生。

（3）术后：无论植入BMS或DES，均建议终身服用小剂量阿司匹林（100mg/d），对植入BMS者，术后1个月内还需要联合服用氯吡格雷75mg/d，植入DES者双联抗血小板药需至少服用1年，对支架内血栓高危患者或重要部位，如左主干植入DES，可适当延长服用时间。氯吡格雷的抗血小板作用受肝脏代谢的影响，个体差异大，药物相互作用多。新型血小板$P2Y_{12}$受体拮抗药普拉格雷（负荷剂量60mg，维持剂量10mg/d）和替格瑞洛（负荷剂量180mg，维持剂量90mg，每日2次）疗效确切，个体差异小，临床应用日趋增多。

4. PCI术后监测　监测程度依据临床状况和PCI结果而不同。一般患者无须常规心电监护，但术后需随访ECG和心肌生物标志物。必须观察穿刺部位有否出血。发生低血压可能与出血、低容量、迷走神经功能亢进、心包压塞等有关。应用大量对比剂或基础肾功能减退的患者术前、术后需充分水化，随访肾功能。

5. 支架术后的远期效果及再狭窄　支架植入后的远期效果受诸多因素影响，与病变特征（病变的位置、血管的直径、病变长度、是否完全闭塞病变、钙化等）、患者特征（如糖尿病、ACS）、植入支架的情况（类型、长度、数量）、支架植入时操作因素（贴壁情况、扩张程度和对称性）以及抗血小板药物的应用直接相关。多个支架的再狭窄率明显高于单个支架。ISR可以采用普通球囊扩张、切割球囊扩张、DEB扩张和支架内再次植入DES等方法治疗。有关DES的极晚期支架内血栓形成尽管发生率极低但后果严重。目前，指南推荐双联抗血小板治疗至少1年，但对一些特殊的情况，如左主干病变（尤其是远端分叉植入双支架）、多个支架等，理想的双联抗血小板期限尚不明确，可能需根据危险分层处理。

（三）高频旋磨术　高频旋磨术（high frequency rotational atherectomy，HFRA）是采用超高速转动的磨头将动脉粥样硬化斑块研磨成极细小的微粒，从而消除斑块，增大管腔。研磨下的微粒直径相当于红细胞的大小，不会堵塞远端血管。HFRA的主要适应证为：①钙化病变；②球囊无法扩张的病变；③长病变；④开口处病变；⑤成角病变和分叉处病变；⑥慢性完全闭塞性病变；⑦支架内再狭窄病变；⑧远端血管的病变。禁忌证为：①血栓性病变；②退行性变的静脉桥血管病变；③有夹层征象的病变。重度钙化球囊无法通过或无法扩张的病变最适合HFRA，大多数病例在旋磨后需辅以其他方法（球囊扩张和（或）支架）以达到残余狭窄<30%的目的并降低再狭窄的发生。

（四）定向旋切术　定向旋切术（DCA）是指通过导管

技术将堵塞管腔的物质切除并取出体外。其主要适应证为:①偏心性病变;②溃疡性病变;③开口处病变,尤其是无钙化、血管直径在3mm以上的开口处病变;④分叉处病变:无钙化并且主干血管和累及分支血管直径均大于2.5mm;⑤局限性大隐静脉桥病变;⑥左主干病变;⑦PTCA后效果不理想;⑧再狭窄病变。禁忌证为:①钙化病变;②成角病变。主要的并发症与球囊成形术相似,但血管穿孔(大约1%)以及血肌酸激酶升高超过正常3倍(大约15%)的发生率较高。与血管穿孔发生高度有关的因素有:DCA术前就存在血管的严重撕裂,病变血管直径过小或DCA导管过大,球囊充盈压过高。随着DES的广泛应用,DCA的应用越来越少。

(五)冠状动脉内血栓去除术　主要用于富含血栓的病变,尤其是STEAMI患者的直接PCI术中。最常用血栓抽吸的方法,有机械性血栓抽吸和手动血栓抽吸两种。采用血栓抽吸后可降低局部血栓负荷,改善术后冠状动脉血流和心肌灌注,但常规血栓抽吸是否能降低患者的死亡率仍存在争议。

(六)其他介入治疗技术　激光冠状动脉成形术利用激光可消融斑块等组织的特点,通过光导纤维将激光引入病变处,并向该处发放激光,从而达到消除血管狭窄的目的。可供临床使用的激光设备主要有以下几种:氩激光、准分子激光、脉冲染料激光等,由于并发症多及再狭窄率高,目前很少使用。超声血管成形术是一种顶端装有可发射超声装置的导管,所发射的低频(20kHz)高能的超声波,在组织和细胞中产生空化作用引起1～3个大气压大的内爆炸,使斑块瓦解而达到血管再通的目的,由于产生的碎裂斑块体积过大易发生无Q波心肌梗死未能在临床上推广。

第二节　经皮瓣膜成形术和修复术

经皮球囊瓣膜成形术(percutaneous catheter balloon valvuloplasty,PCBV)是用介入手段对狭窄的瓣膜进行扩张,解除狭窄以治疗瓣膜狭窄病变的方法。通过增大球囊内压力以辐射力形式传递到狭窄的瓣膜组织上,使瓣叶间粘连的结合部向瓣环方向部分或完全地撕开,从而解除瓣口梗阻,而不是瓣口的暂时性扩大。能部分代替开胸手术,具有创伤小,相对安全,术后恢复快等优点。目前应用最广的是二尖瓣成形术。我国于1985年开始经皮球囊瓣膜成形术,目前主要用于二尖瓣和肺动脉瓣狭窄的病例,三尖瓣狭窄者相当少见;主动脉瓣球囊扩张成形术使主动脉瓣狭窄的瓣口面积增加有限,严重并发症多,死亡率高,再狭窄的发生早,术后血流动力学、左心室功能改善和生存率均不如外科瓣膜置换术,所以主张用于高龄不宜施行换瓣手术者,或作为重症患者短期不适合手术治疗的过渡性治疗。而经导管主动脉瓣植入术(transcatheter aortic valve implantation,TAVI)近年迅速发展,取得与外科开胸瓣膜置换术相当的远期疗效。TAVI术创伤小,并发症发生率低,为不能耐受开胸手术的主动脉瓣钙化性狭窄患者带来治疗的希望。

超声心动图(主要是经食管超声心动图)为一种无创、可重复、安全、可靠、价廉的检测方法,可评价瓣膜结构和功能,以及房、室大小和附壁血栓。超声心动图还可进行床旁检查,在心脏瓣膜介入治疗中,对手术适应证的选择、术中指导和监测以及术后评价、随访等是必不可少的手段。

【经皮球囊二尖瓣成形术】

经皮球囊二尖瓣成形术(percutaneous ballon mitral valvuloplasty,PBMV)采用经股静脉途径,使用球囊扩张狭窄的二尖瓣,使二尖瓣瓣口面积增加,可降低左心房压力,减少肺淤血。

超声心动图将二尖瓣瓣叶的活动度、瓣膜增厚、瓣下病变和瓣膜钙化的严重程度分别分为1～4级,定为1～4分,四项总分为16分。一般认为瓣膜超声积分≤8分时PBMV的临床效果较好。

(一)PBMV的适应证

1. 理想适应证　①中至重度单纯瓣膜狭窄,瓣膜柔软,无钙化和瓣下结构异常。听诊闻及开瓣音提示瓣膜柔软度较好;②窦性心律,无体循环栓塞史;③有明确的临床症状,无风湿活动;④心脏超声积分<8分。

2. 相对适应证　①瓣叶硬化,钙化不严重;②心房颤动患者食管超声心动图证实左心房内无血栓(但需要抗凝治疗2～4周);③曾作分离手术后再狭窄而无禁忌者;④严重二尖瓣狭窄合并重度肺动脉高压,或心、肝、肾功能不全,不适于外科手术者;⑤伴中度二尖瓣关闭不全或主动脉瓣关闭不全;⑥心脏超声积分8～12分。

(二)PBMV的禁忌证　①二尖瓣狭窄伴中至重度二尖瓣或主动脉反流,主动脉瓣狭窄;②瓣下结构病变严重,二尖瓣有明显的钙化;③左心房或左心耳有血栓者,可给予华法林抗凝4～6周或更长后复查超声心动图,如血栓消失或左心耳处血栓未见增大或缩小时,也可进行PBMV;术中应减少导管在左心房内的操作,尽量避免导管顶端或管身进入左心耳;房间隔、二尖瓣入口或肺静脉开口处有附壁血栓者为绝对禁忌证;④体循环有栓塞史者(若左心房无血栓)抗凝6周后可考虑;⑤合并其他心内畸形;⑥高龄患者,应除外冠心病;⑦超声心动图积分>12分。

(三)PBMV的操作过程　经皮穿刺股静脉,置入右心导管和房间隔穿刺针,行房间隔穿刺,送球囊导管入左心房,至左心室中部。将稀释对比剂注入球囊前部、后部和腰部,依次扩张球囊。在球囊前部扩张时将球囊后撤,使其卡在二尖瓣的狭窄处,用力快速推注对比剂,使球囊全部扩张,腰鼓征消失,迅速回抽球囊内对比剂(时间约3～5秒),球囊撤回左心房。术前可预防性用洋地黄或β受体阻断

药，控制心室率<120 次/分。停用利尿药（心力衰竭者除外）以免影响心室的充盈。术后用抗生素 3 天，阿司匹林 300mg/d，共 1～2 周。

房间隔穿刺是 PBMV 的关键步骤，但也是 PBMV 发生并发症或失败的主要原因。穿刺部位宜选卵圆窝处，它位于房间隔中点稍偏下，为膜性组织，较薄易于穿刺，穿刺部位过高进入主动脉或左心室，过低进入冠状静脉窦或损伤房室交界处组织，或将下腔静脉进入右心房处误认为房间隔而穿破下腔静脉，因此，房间隔穿刺是 PBMV 的关键。房间隔穿刺的禁忌证为：①严重心脏移位或异位，影响定位和穿刺针的固定；②主动脉根部瘤样扩张；③脊柱和胸廓严重畸形；④左心房血栓或近期有体循环栓塞。

（四）PBMV 的疗效评价 通过体征、血流动力学和心脏超声检查评定手术即时疗效：心尖部舒张期杂音减轻或消失，左心房平均压≤11mmHg。跨瓣压差≤8mmHg 为成功，≤6mmHg 为优。瓣口面积≥1.5cm^2 为成功，≥2.0cm^2 为优。远期疗效一般较好，主要视手术后即刻治疗效果而定，手术成功者的心功能得到明显改善，死亡率显著下降。

（五）PBMV 的并发症 包括心脏压塞（0.5%～12%）、重度二尖瓣关闭不全（大多与非瓣叶性撕裂有关，如腱索断裂）、体循环栓塞（脑栓塞多见）、医源性房水平分流（10%～40%）、心律失常。PBMV 因并发症需紧急手术者发生率约 1.5%。死亡率 0～3%，主要死亡原因是二尖瓣撕裂导致的急性肺水肿。瓣膜再次狭窄是远期的主要并发症，其诊断标准是：瓣口面积丢失 50%以上，且瓣口面积小于 1.5cm^2。其发生率在 3～5 年间为 2%～40%。部分患者可以再次行扩张术。

【经皮球囊肺动脉瓣成形术】

经皮球囊肺动脉瓣成形术（percutaneous ballon pulmonary valvuloplasty，PBPV）采用经股静脉穿刺方法，用球囊导管扩张狭窄的肺动脉瓣。

（一）PBPV 的适应证 ①Milo 分型为Ⅰ型的右心室与肺动脉间收缩压差大于 30mmHg 的单纯肺动脉瓣狭窄合并继发性流出道狭窄；②严重肺动脉瓣狭窄合并心房水平右向左分流；③婴幼儿法洛四联症频繁缺氧发生，药物不能控制，或病情严重者，或其他复杂先天性心脏病伴有肺动脉瓣狭窄暂时不能承受根治术者，采用 PBPV 行姑息治疗；④瓣膜发育不良型肺动脉瓣狭窄（应用超大球囊扩张法）；⑤外科手术后肺动脉瓣口再狭窄。

（二）PBPV 的禁忌证 ①沙漏样畸形的瓣膜发育不良型肺动脉瓣狭窄；②合并心内其他畸形者；③单纯肺动脉瓣狭窄分型为 Milo Ⅲ型；④肺动脉瓣二叶畸形的肺动脉瓣狭窄；⑤合并重度心力衰竭。

（三）PBPV 的操作过程 经皮穿刺股静脉，行右心导管检查测定右心室压力和跨肺动脉瓣压力阶差，行右心室造影显示肺动脉瓣狭窄所特有的射流征，测量瓣环直径，并观察右心室流出道是否狭窄和是否有狭窄后肺动脉的扩张；沿导引钢丝将球囊导管送至狭窄处，快速手推（相当于 3～4 个大气压的压力）1∶3 或 1∶4 稀释对比剂入球囊，使其扩张，从开始扩张球囊至吸瘪球囊总约 10 秒，3～5 分钟后可重复，直至球囊扩张时的腰鼓征消失。术后复测右心室和跨肺动脉瓣压力阶差。

（四）PBPV 的疗效评估 术后跨瓣压差<25mmHg 为优，25～50mmHg 为良，>50mmHg 为差。

（五）PBPV 的并发症 包括：①心律失常：房性、室性心律失常较常见，由导管刺激心房壁和心室壁引起的大多为一过性房早、房速、室性期前收缩、短阵室速。窦性心动过缓或窦性暂停，后者多为单球囊法引起，球囊阻塞肺动脉瓣口，多为一过性。房室传导阻滞极为少见。②漏斗部反应性狭窄，在较严重的肺动脉瓣狭窄病例，增高的右心室压力可致使流出道的肌肉代偿性肥厚，当瓣膜的狭窄解除后，右心室压力骤降，代偿性肥厚的部分在右心室强力收缩时造成完全性阻塞，严重者可发生猝死。另外，右心室流出道的刺激或过大的球囊损伤了右心室流出道的内膜，也可引起右心室流出道的痉挛。PBMV 术后的漏斗部反应性狭窄多不需外科手术治疗，一般术后 1～2 年消失。有人认为流出道激惹、痉挛可用普萘洛尔治疗。③肺动脉瓣关闭不全，发生率低，大多为轻、中度，对血流动力学影响不大。

【经导管主动脉瓣植入术】

经导管主动脉瓣植入术（transcatheter aortic valve implantation，TAVI）手术采用经周围动脉（主要为股动脉，有报道经腋动脉）穿刺的方法，将带有瓣膜的支架植入钙化狭窄的主动脉瓣部位，扩张主动脉瓣，解除狭窄。2002 年 Cribier 第一次成功进行了经皮主动脉瓣置换术，经过 10 余年的发展，TAVI 的技术和器械均有显著进步，大量不能耐受外科手术的老年性钙化性主动脉瓣狭窄患者从中受益。TAVI 可显著提高患者的生存率，改善左心室功能。经导管植入的主动脉瓣膜主要分为球囊扩张系统和自膨胀系统两类，其中 Edwards-Sapien（球囊扩张式）和 CoreValve（自膨胀式）的应用最为广泛，前者的输送鞘直径从为 22～24F，后者为 18F。Edwards-Sapien 还可经心尖途径植入。

早期 TAVI 的适应证主要是外科手术高危的钙化性主动脉瓣狭窄，参考适应证为：①预计外科手术死亡率>15%，或 STS 评分>10 分；②严重的钙化性主动脉瓣狭窄、超声心动图测量的主动脉瓣口面积<0.8cm^2，主动脉瓣跨瓣压差>40mmHg，或射血速度>4.0m/s；③NYHA 心功能级别≥Ⅱ级；同时需要注意瓣膜、左心室流出道、瓣环和主动脉窦的解剖状态，以及所需要经过的外周动脉无明显病变及畸形。另外，二叶式主动脉瓣合并主动脉瓣狭窄的患者行 TAVI 亦有报道，目前的很多临床试验往往排除了此类患者。瓣膜大小的选择可根据超声心动图或主动脉

CTA对主动脉瓣环直径的测定来决定。TAVI手术还要求髂股动脉直径6～8mm以上，无粥样硬化病变和明显的扭曲、钙化。

TAVI手术的并发症包括卒中、完全性房室传导阻滞需要植入起搏器（CoreValve的发生率9.3%～33.3%高于Edwards-Sapien的0～5.9%）、瓣周漏、急性心肌梗死、主动脉撕裂、瓣膜脱落等，穿刺部位血管并发症也较多发生，早期有一定的死亡率。采用颈动脉保护装置可降低卒中的发生率。

TAVI术需要由心血管介入医师、影像学专家和麻醉师甚至心脏外科医师的团队协作，在术前通常需要建立两个动脉通路，一个股动脉通路用于瓣膜植入，另一个可选用对侧股动脉通路或桡动脉通路，用来进行造影，置入临时起搏导管至右心室，选择最优的投射角度，能够使主动脉瓣的三个瓣叶在同一平面，经导管交换特殊形状的Amplatz超硬导丝送至左心室，调整导丝位置后，可沿导丝使用球囊预扩张主动脉瓣，再沿导丝将瓣膜送至主动脉瓣部位，定位好后在快速右心室起搏（180～220次/分）的情况下释放主动脉瓣。术后需要双联抗血小板药物治疗3～6个月。

【经导管二尖瓣修复术】

经导管二尖瓣修复术（transcatheter mitral valve repair，TMVR）手术模仿外科二尖瓣修复的"缘对缘"（Alfieri）技术，即通过金属钳（最常用MitraClip系统）钳住二尖瓣前叶与后叶的中间部分，人为形成双孔二尖瓣，可以明显缩小瓣口面积，有效地减少反流，从而可以减小左心房和压力，减少左心室容积、减小二尖瓣环直径，改善心功能。与外科开胸手术相比，可取得相似的改善心功能、减少因心衰住院的疗效，但更安全，尤其是对外科手术高危者。MitraClip系统由可操控指引导管、Clip推送系统和Clip装置组成（图16-6-2）。钳夹由钴铬合金制成，表面覆盖有生物相容性的聚脂纤维，有利于加快内皮覆盖。MitraClip有两个"臂"与二尖瓣的两个瓣叶一致，每一个"臂"通过一定的摩擦力"钳"住两个瓣叶。

TMVR的适应证包括：①中重度二尖瓣反流，功能性或器质性（包括二尖瓣脱垂）；②患者有症状，出现心脏扩

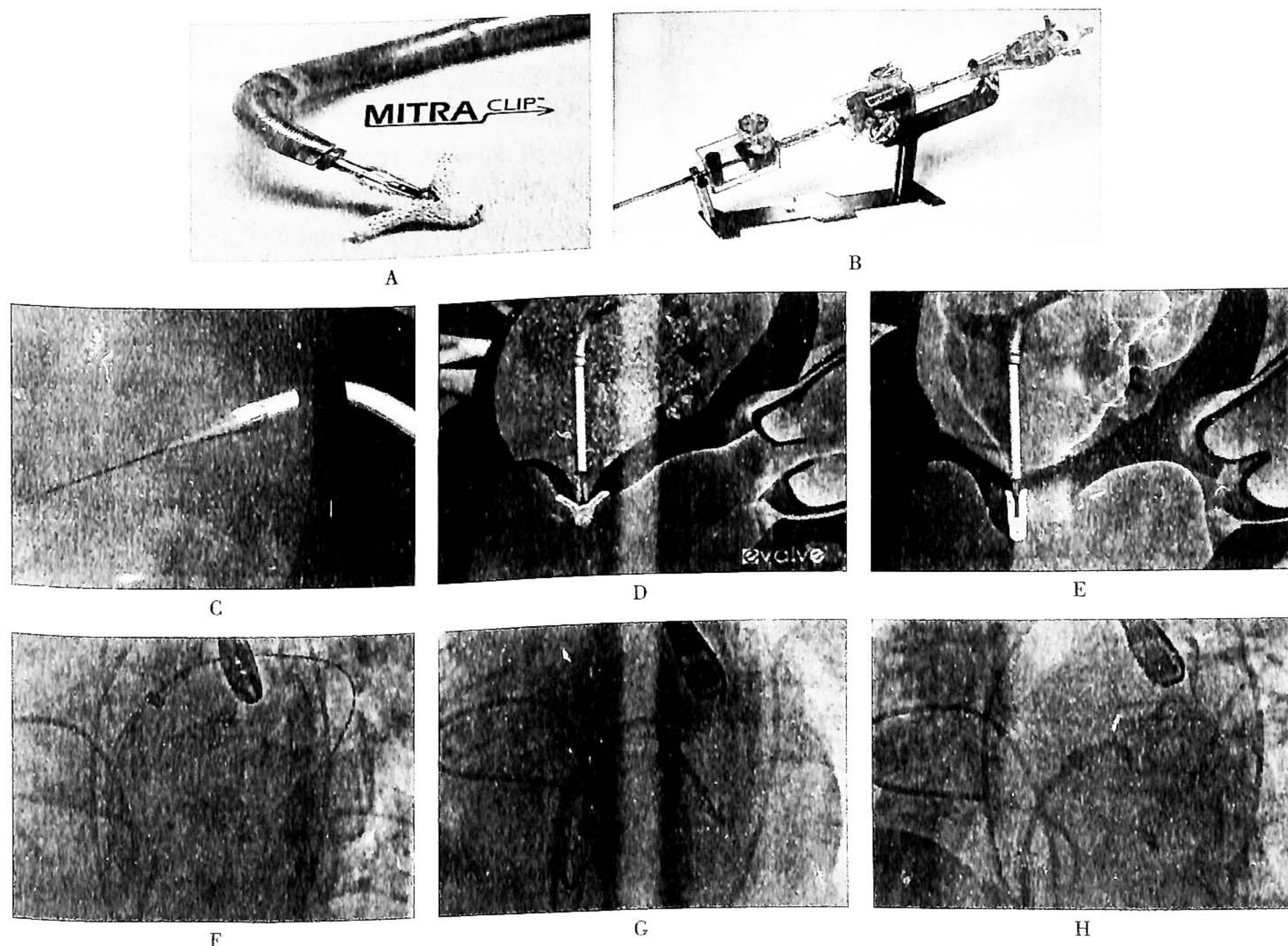


图16-6-2 使用MitraClip行二尖瓣修复术

MitraClip类似于"V"型的夹子（A图）；B图为输送系统，经股静脉送入输送导管并穿刺房间隔（C、F图），MitraClip由左心室逐渐回撤至瓣叶水平，瓣叶进入两个MitraClip中间（D、G图），关闭Clip使瓣叶中间闭合，形成双孔二尖瓣（E、H图）

大、心房颤动或肺动脉高压等并发症；③左心室收缩末期内径≤55mm，LVEF≥25%；④心功能相对稳定，能平卧耐受手术；⑤二尖瓣开放面积>4.0cm²（避免术后发生二尖瓣狭窄）；⑥瓣膜反流主要位于瓣膜的中央，瓣尖部位无钙化，无瓣中裂，无初级腱索的断裂。临床研究中除外风湿性瓣膜病变和感染性心内膜炎，以及LVEF<20%和左心室收缩末内径>60mm的患者。

TMVR的并发症主要与房间隔穿刺相关，钳夹的脱落非常少见，部分可能发生移位和血栓形成，也可能发生瘢痕形成。

MitraClip的操作是经股静脉径路完成的，需要在经食管超声心动图（TEE）的指导下进行，为减轻患者的痛苦可在全麻下进行手术治疗。首先在TEE的指导下穿刺房间隔，经硬导丝将24F的指引导管送过房间隔（在房间隔处导管为22F），再经指引导管将MitraClip传输系统送至左心房，并通过二尖瓣至左心室，调整MitraClip与左心室长轴同轴，将MitraClip两个"臂"张开，并与瓣膜的闭合线垂直，将MitraClip由左心室逐渐回撤至瓣叶水平，瓣叶进入两个"臂"中间，两"臂"通过其表面的摩擦结构逐渐关紧以抓取瓣叶组织，当确认已抓住足够的瓣叶组织后，将两"臂"完全关闭从而使瓣叶中间闭合，形成双孔二尖瓣（见图16-6-2）。通过TEE评估MR的减轻程度，如果不满意可以打开MitraClip并重新定位，如果MR射流来源过宽，一个MitraClip不足以达到很好的治疗效果时，可以再植入一个MitraClip。确认已达到理想的手术效果后撤出所有导管，股静脉穿刺处可以采用皮下8字缝合法缝合。术后双联抗血小板治疗1～3个月。

第三节　心导管消融治疗

心导管消融（catheter ablation）是在心腔内放置多根多极电极导管，通过心脏电生理技术在心内标测定位后，将消融导管电极置于引起心律失常的病灶处或异常传导径路区域，应用高能电流、激光、射频电流、细胞毒性物质、冷冻及超声等方法，使该区域心肌坏死或损坏，达到治疗顽固性心律失常的目的。导管消融治疗快速性心律失常的机制：①阻断引起心动过速的折返环路，如房室旁路、房室结的慢径、峡部依赖性心房扑动的峡部及心肌梗死后室性心动过速的缓慢传导区等；②消除异位兴奋灶，如自律性增高的房性心动过速和右心室流出道室性期前收缩或室性心动过速等。

【心导管消融的能源】

（一）直流电消融　通过导管电极释放200～[illegible]J能量，产生高温、高压导致心脏内局部组织的凝固与坏死。但由于放电时有电火花的气泡形成，产生气压伤，可导致薄壁的心脏组织（冠状静脉或心房壁）的破裂。高电能多次消融对心肌有致心律失常作用。直流电消融产生的损害范围大，组织边界不清楚伴有不均匀的纤维化，对左心室功能抑制较大。患者需要在麻醉下进行。目前已被安全性较高并发症较少的射频消融所替代。

（二）射频电消融（radiofrequency ablation，RFA）　射频电流是一种能够转换为电能量的电流形式之一。用于射频电消融的是一种电手术干燥效应的电流。以高频低功率双极方式释放，在局部组织产生阻抗性热效应，使心肌细胞内水分蒸发、干燥，形成范围小、边界清楚的圆形或卵圆形的凝固性坏死，不破坏周围正常组织。无气泡形成，也无血细胞的破坏。由于具有高频特性，不刺激神经、肌肉纤维，致心律失常作用轻，无左心室功能受抑，因此不需在麻醉下进行。心脏组织一般在40℃以下无明显损伤，40～49℃则有可逆性损伤，而高于70℃则可能发生坏死，温控导管电极（导管顶端带有热敏电阻）的问世，可减少阻抗的增高和电极周围血凝块的形成，有助于控制损伤范围的大小。因此，射频消融已取代直流电消融成为目前心律失常导管消融的主流。

（三）冷冻消融　在射频电消融研发之时，就已有用冷冻方法来进行消融治疗的研究，但因射频电消融的优点突出，冷冻消融未能成为主流，但它还是有一定的优势。冷冻消融在-30℃时可造成局部心肌组织的功能丧失，但损伤为可逆性，在-50℃时损伤多不可逆，故对于消融靶点周围存在重要组织时，如房室结双径路、希氏束旁旁道或冠状动静脉旁的靶点（如心外膜旁道）可以考虑使用冷冻消融，在-30℃时若慢径或旁道功能丧失而靶点旁的希氏束或心脏血管（特别是冠状动脉）未受损，则可以继续降低温度以造成不可逆损伤。冷冻消融时当温度下降至0℃以下时，冷冻区域组织形成冰冻，使导管黏附于局部心肌，有利于导管的固定。由于冷冻消融损伤存在可逆性，故心律失常的复发率较射频消融高。

（四）冠状动脉内化学消融　用选择性冠状动脉微导管（直径约1mm）通过冠状动脉内"标测"心律失常起源病灶或异常传导径路区心肌血供的关联血管，注入化学物质产生永久性心肌损害达到消融目的。近年来有人使用经皮冠状动脉室间隔支注射无水酒精消融心肌的方法治疗梗阻性肥厚型心肌病，取得较好疗效。

【心律失常的射频消融方法】

（一）房性心律失常的消融　适合导管消融的房性心律失常，包括异位节律兴奋性增高或折返性房性心动过速、窦房结折返性心动过速、不恰当窦性心动过速、典型或不典型心房扑动和心房颤动等。当药物治疗无效或不能耐受，或患者不希望长期药物治疗时可考虑该手术。手术的成功依赖于最早激动点的确定或折返环的确定。

不恰当窦性心动过速是在窦房结原发异常即内源性心率增加的基础上伴有心脏迷走反射传出的抑制和β肾上腺

素刺激的高反应。窦房结改良术是指用导管消融窦房结上部的起搏点，即右心房界嵴的上侧部，而保留窦房结下部的起搏点，使心率减慢，达到治疗不恰当窦性心动过速的方法。

窦房折返性心动过速是指窦房结与邻近的心房组织间发生的激动折返所引起的心动过速，因窦房结是折返的一部分，所以心房激动所形成的P波与窦性心律时的P波形态完全一致或几乎完全相同。窦房折返性心动过速与不恰当窦性心动过速的区别在于前者是折返机制所致，故可被程序刺激所诱发和终止。导管消融时在窦房结附近记录到局部心房电位领先体表心电图P波起始点35ms以上处可作为放电的靶点。

异位节律兴奋性增高或微折返导致的房性心动过速在标测时均表现为局灶性。灶性房性心动过速多位于界嵴、房间隔、冠状静脉窦、上腔静脉、肺静脉、左右心耳和二、三尖瓣环旁。导管消融时寻找较体表P波起始点提前最多的位点进行消融。

大折返性房速和心房扑动是激动沿房内天然或后天形成的电学屏障进行折返的心动过速。这种电学屏障可以是先天的，如瓣环、大静脉入口等，也可以是后天因炎症、外科手术或消融后的瘢痕所致。典型心房扑动是右心房内大折返性心动过速，折返激动依赖于下腔静脉和三尖瓣环之间峡部的缓慢传导。近来的研究表明，部分依赖于三尖瓣环与下腔静脉之间峡部缓慢传导的心房扑动，其折返环可位于低位右心房或下腔静脉口附近，即心房扑动时心房激动能够横向通过界嵴或欧氏嵴。因缓慢传导区和产生隐匿拖带的部位都在下腔静脉和三尖瓣环之间的峡部，故有学者将此类心房扑动和典型心房扑动共同称为峡部依赖性心房扑动，线性消融三尖瓣峡部致消融线的双向阻滞可以根治这些心房扑动。环绕二尖瓣环或其他电学屏障的折返性房性心动过速和心房扑动一般多需三维标测系统辅助标测并结合拖带方法判断折返环的部位，再根据具体情况制订消融径线进行消融。

自1998年发现肺静脉内的异位兴奋可以导致心房颤动以来，心房颤动的消融治疗得到迅速发展。从初始的肺静脉局灶性消融经过节段性肺静脉电隔离而发展为目前的左房线性消融等多种方法。由于灶性消融复发率高而节段性肺静脉电隔离容易导致肺静脉狭窄，故目前多采用左房线性消融，在肺静脉前庭与左心房交界处环状消融隔离双侧肺静脉，并根据患者具体情况增加复杂碎裂电位消融以及左心房峡部和顶部的线性消融，必要时再增加右心房的线性消融和上腔静脉的电隔离。目前国内外心房颤动一次消融的成功率在60%～70%。

（二）房室结折返性心动过速的消融　房室结折返性心动过速（atrioventricular nodal reentrant tachycardia，AVNRT）的电生理基础是存在功能上的快、慢通道。当快、慢通道的传导达到形成折返的条件时，发生AVNRT。近年来解剖学和电生理研究发现AVNRT并非房室结内存在着解剖或功能上的双通道，而是房室结组织与结周组织的复杂交错导致了双通道的形成，故有学者将AVNRT称为房室交界性折返性心动过速（atrioventricular joint reentrant tachycardia，AVJRT）。

AVNRT可以分为慢快型、慢慢型和快慢型。慢快型射频消融阻断快通道或慢通道均可打断折返环治愈心动过速。但慢慢型和快慢型消融快通道均无效，原因在于其折返环均不包含快通道。由于消融快通道发生房室传导阻滞的并发症较高（8%～10%发生完全性房室传导阻滞），目前多采用慢通道消融的方法（图16-6-3）。消融后心房程序刺激无A-H间期跳跃性延长，不用及加用异丙肾上腺素情况下均不再能诱发出心动过速为成功标志。但个别病例消融后仍有A-H间期跳跃性延长，如果加用异丙肾上腺素心房程序刺激仍不能诱发出心动过速也可判定为消融成功。

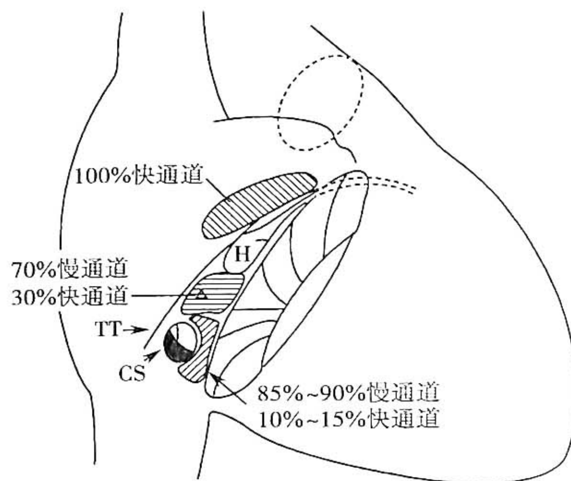


图16-6-3　Koch三角内快通道和慢通道分布示意
TT：Todaro腱；CS：冠状静脉窦；H：房室结与房室束

（三）房室折返性心动过速的消融　房室折返性心动过速（atrioventricular reentrant tachycardia，AVRT）是房室旁道参与的折返性心动过速，可分为顺向传导型（房室结下传旁道逆传）和逆向传导型（旁道下传房室结逆传）。

形成房室折返性心动过速的旁道可位于房室的左右侧游离壁及间隔处，而间隔处的旁道又可位于间隔的前方、中部和后方，部分后间隔旁道可位于冠状静脉窦及其分支或憩室旁。因此，消融的关键在于确定旁道的位置，从而找出消融的理想位置。理想的消融位置是旁道与心室或心房连接的部位，并不完全位于房室沟旁，如心外膜旁道的心房或心室插入点多远离房室沟；心腔内记录到较预激波（即δ波）起点最提前的心室激动点（房室传导最快处）是旁道与心室的连接处，心室起搏下或顺向型心动过速时记录到心房最早激动点的部位为旁道和心房的连接处。将多极冠状静脉导管电极置入冠状静脉窦、心大静脉内，结合放置于希

氏束和右心房的电极导管判断旁道的大体位置。隐匿性旁道可在右心室起搏或诱发心动过速时判断。对于左侧旁道，将可控曲度的消融导管从股动脉经主动脉逆行送至左心室，置于二尖瓣环下寻找靶点；或经股静脉途径穿过房间隔（房间隔穿刺）至左心房，置于二尖瓣环上寻找靶点。消融导管远端一对电极记录到左心房A波的幅度为心室V波振幅至少25%时，则可判定消融导管紧贴在二尖瓣环上。但左后间隔旁道靶点图的A波通常较小。对于右侧旁道，消融导管从股静脉进入右心房沿三尖瓣环上标测。消融导管电极记录到大的局部心房A波，且心室V波幅度至少为心房电位A波幅度的25%，则可判定消融导管紧贴在三尖瓣环上。消融成功的标志是显性旁道者，前向和逆向的传导均消失，隐匿性旁道者逆向传导不复存在，且均不能用心内程控刺激诱发房室折返性心动过速。射频消融治疗房室旁道安全有效，成功率近97%，复发率1%～3%，复发后可再次手术成功，目前已作为首选治疗。

（四）室性心动过速的消融　室性心动过速（简称室速）的射频消融成功率一般低于AVNRT和AVRT的射频消融，适用于能反复诱发的、室速形态单一的、呈持续性且发作时血流动力学稳定的患者，如特发性室速、束支折返性心动过速、先天性心脏病经矫正后的室速。而多形性室速、发作时心室率非常快血流动力学不稳定的室速消融治疗风险大且效果差。

心脏检查基本正常的特发性室速绝大多数来源于右心室流出道，较少来源于右心室流入道；左心室心动过速则主要来源于室间隔，亦有少数来源于左心室流出道，射频消融可作为该类室速的首选治疗，成功率高。非冠心病的器质性心脏病的室速可因束支折返（希氏束-束支-普肯耶系统作为环路一部分参与的折返）而发生束支折返性心动过速，也可因病变之间的瘢痕形成折返环而发生室速。束支折返性心动过速为扩张型心肌病的一个特征表现，消融右束支可消除该心动过速，射频消融可作为该型心动过速的首选治疗，成功率很高。而扩张型心肌病的非束支折返性心动过速和致心律失常性右心室心肌病等器质性心脏病的室性心律失常，不易成功，效果较差。冠心病患者的室速发生于冠心病、心肌梗死后，由于折返环难以确定，不易成功，效果较差。主要应用植入式心脏复律除颤器（ICD）和药物联合治疗。对于室速频发考虑或已安装ICD的患者，可以行消融治疗，改良引起室速的基质，减少室速的发生从而减少ICD的放电。这类冠心病室速患者可以在窦性心律下进行三维标测，对梗死区域内及其与周围正常心肌组织交界处的低电压、缓慢传导区进行消融，破坏引起室速的折返环，从而达到减少室速发生的目的。

对于非持续性室速，甚至伴有严重症状的室性期前收缩也可以射频消融治疗，特别是起源于流出道的室性期前收缩，成功率高。对于部分心室颤动的患者，心律失常共存有室性期前收缩和（或）室性心动过速。心室颤动初始搏动的QRS波形态与室性期前收缩或室性心动过速时相同，有着共同的起源和解剖基质，其起源部位多在心室乳头肌周围的普肯耶纤维处。故将室性期前收缩或室性心动过速作为消融的靶点可以消除这类患者的心室颤动。

（五）并发症　射频消融并发症较少。有些与操作技术水平有关，包括完全性房室传导阻滞、血栓形成与栓塞、主动脉瓣穿孔、出血、血气胸、心肌损害和血清酶升高，严重的有心房、心室壁穿破以至心脏压塞、肺静脉狭窄和左心房食管瘘（见于房颤消融）等。术后口服阿司匹林50～150mg/d治疗1～3个月，防止血栓形成。房颤患者术后需服用华法林抗凝治疗2～3个月。应用超声心动图可以观察有无心内血栓形成以及瓣膜损伤。消融后复发者可再次消融。

【肾动脉去神经射频消融】

经导管肾动脉去神经消融（renal denervation，RDN）采用射频消融导管，对肾动脉进行分散的多点消融，破坏肾动脉外膜的交感神经降低肾动脉交感神经活性。初步临床研究结果显示该技术可有效降低顽固性高血压患者的血压，一般在术后2～3个月血压降低的效果达到最显著。入选服用3个降压药收缩压仍>160mmHg的患者，观察到RDN术后3个月诊所血压平均下降30/10mmHg，除了导管操作相关的并发症外，未观察到肾动脉消融部位与消融本身相关的并发症的发生，包括动脉粥样硬化病变的新发。早期临床试验的入选标准可作为该技术目前的参考适应证，包括：①顽固性原发性高血压，至少服用3种治疗剂量降压药（含一种利尿药）后收缩压仍≥160mmHg；②双侧肾动脉无狭窄病变，无肾动脉球囊扩张或支架植入史，无多支肾动脉；③eGFR>45ml/min/1.73m^2；④6个月内无心肌梗死、不稳定型心绞痛和脑血管意外病史；无严重的心脏瓣膜病变。该技术应用于临床时间不长，其长期疗效和安全性尚待大规模临床研究结果的评价。

第四节　先天性心血管病的心导管介入治疗

先天性心脏病的介入治疗有两类。一类是根治性的，可用于治疗房间隔缺损、动脉导管未闭、室间隔缺损、冠状动-静脉瘘、先天性肺动脉瓣狭窄等。另一类是姑息性的，主要是心房间隔缺损造口术：将顶端带球囊的心导管穿过心房间隔，充盈球囊后，从左心房向右心房迅速拉回，在心房间隔上造成缺损或使原有缺损扩大，增加左右两侧的沟通，改善全身的血氧饱和度，适合于完全性大血管转位、完全性肺静脉畸形引流等发绀性先天性心脏病，目的为改善患者全身状况，争取及早外科治疗。

【动脉导管未闭封堵术(catheter closure of patent ductus arteriosus)】

尽管未闭动脉导管形状、大小各异，但绝大多数能经导管进行封堵。传统的方法有：①Porstmann法(海绵塞)：适用于年龄7岁以下，动脉导管直径＜5mm，形状为漏斗型的病例；②Rashkind法(双面伞器)：适用于年龄＞6个月、体重＞6kg、动脉导管直径2～7mm的任何类型病例；③Sideris法(纽扣或补片)：适用于年龄＞3个月，窗型以外的任何类型及大小的病例；④Coil法(弹簧圈)：单个弹簧圈适合于任何年龄，动脉导管直径＜3mm的病例，同时置放多个弹簧圈适用于动脉导管直径＜10mm的病例；⑤Amplatzer法(蘑菇伞)：封堵伞是一种由记忆合金制成的蘑菇型的自膨胀型装置，伞内缝有聚脂纤维片以促进血栓形成(图16-6-4)。装置植入后数分钟内可以形成血栓而关闭动脉导管。该器械的出现几乎代替了以上各种装置。



图16-6-4 Amplatzer蘑菇伞封堵了未闭的动脉导管

选择性主动脉造影时，造影剂未进入肺动脉

(一) 适应证 动脉导管未闭患者的各种形态、大小的未闭动脉导管，体重≥5kg。

(二) 禁忌证 ①肺动脉阻力＞8Woods U，或肺循环阻力与体循环阻力之比＞0.4；②合并其他需要外科修补的先天性心脏疾病，如主动脉峡部狭窄等；③体重＜5kg；④盆腔静脉或下腔静脉血栓、败血症、反复肺感染、各种严重感染、医院内的各种感染、预计生存期＜3年的恶性疾病；⑤超声显示心腔内血栓。

(三) 术后用药 阿司匹林75～100mg/d，6个月。6个月内行有创性检查时需预防感染性心内膜炎。

(四) 并发症及疗效评价 应用以往的动脉导管未闭封闭装置，曾有器械脱落、异位栓塞、机械性溶血等并发症，患者还会因为导管刺激发生一过性心律失常，血管并发症也可发生。采用Amplatzer封堵器以来，上述并发症明显减少。

【房间隔缺损封堵术(transcatheter closure of atrial septal defects)】

用于房间隔缺损封堵的器械主要有：Sideris法纽扣式补片、Starflex心脏封堵器、Amplatzer封堵器等。目前最有前途的是后两者。Amplatzer房间隔封堵器是一种由记忆合金制成的双碟状自膨胀式伞状装置，该器械的两个碟片由一腰部将其分开，与动脉导管未闭封堵器一样，碟片内缝有聚脂纤维片(图16-6-5)，便于局部血栓的形成。本节着重介绍Amplatzer封堵器的应用。

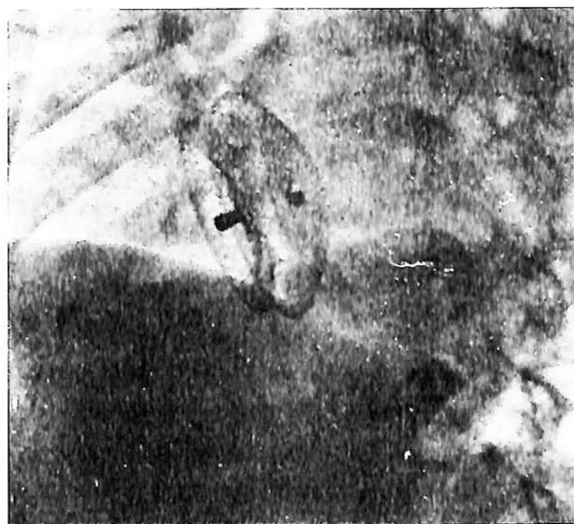


图16-6-5 Amplatzer蘑菇伞封堵了房间隔缺损

(一) 适应证 ①超声心动图示继发孔型房间隔缺损，年龄＞3岁，体重＞5kg；②直径小于或等于40mm；③明显的左向右分流，或右心室容量负荷过重的证据；④缺损边缘距冠状静脉窦、上下腔静脉及右上肺静脉入口处至少4mm；⑤患者有矛盾性栓塞的病史，或由于分流造成的房性心律失常；⑥二尖瓣球囊扩张手术后明显的心房水平左向右分流；⑦外科手术后房间隔残余分流。

(二) 禁忌证 ①用该装置不能封堵的多发性房缺；②合并有需要手术修补的其他先天性心脏异常(如室间隔缺损，动脉导管未闭等)；③原发孔缺损；④冠状静脉窦型房间隔缺损；⑤肺静脉异位引流；⑥肺动脉阻力＞8Woods U，或周围动脉血氧饱和度＜94%的心房水平的右向左分流；⑦新近发生的心肌梗死、不稳定型心绞痛及失代偿型充血性心力衰竭；⑧右心室和(或)左心室失代偿，射血分数＜30%；⑨败血症；⑩左心房发育不良，反复肺部感染；一个月内的严重感染；预期寿命＜2年的恶性

疾病；心腔内血栓证据；体重＜5kg；患者有胃炎、消化性溃疡及出血性疾病，不能服用阿司匹林者。

（三）术后用药　阿司匹林 75～100mg/d，6 个月。感染性心内膜炎的预防同 PDA 封堵术。

（四）并发症及疗效评价　在进行房间隔缺损封堵过程中应注意避免让空气进入释放系统，气体栓塞可导致一过性脑缺氧或室颤。另外，部分患者会有残余分流，操作不当可致双面伞脱落或瓣膜关闭不全及肺静脉或冠状静脉窦回流障碍，此外可有一过性的房室传导阻滞。

【室间隔缺损封堵术（transcatheter closure of ventricular septal defects）】

室间隔缺损也可以用封堵器堵塞，CardioSEAL 封堵器、Rashkind 双面伞装置、纽扣封堵器和 Amplatzer 室间隔缺损封堵器被用来封堵肌部和（或）膜周部的室间隔缺损（图 16-6-6），目前以 Amplatzer 室间隔缺损封堵器进行膜周部和（或）肌部的室间隔缺损，成功率几近 100%，并发症少。

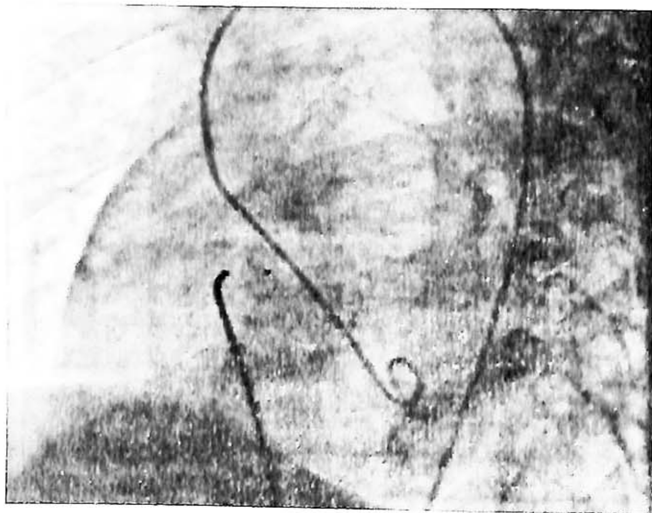


图 16-6-6　Amplatzer 蘑菇伞封堵了室间隔缺损

（一）适应证

1. 膜部室间隔缺损封堵治疗的适应证　①年龄＞3 岁，体重＞10kg；②有外科手术适应证的膜部室间隔缺损；③缺损直径 3～14mm；室间隔缺损上缘距主动脉右冠瓣≥2mm，无主动脉右冠瓣脱入室间隔缺损及主动脉瓣反流；④无右向左分流；⑤外科手术后遗留的室间隔膜部缺损；⑥合并其他能介入治疗的心血管畸形。

2. 肌部室间隔缺损封堵治疗的适应证　①年龄＞3 岁，体重＞10kg；②有外科手术适应证的先天性肌部室间隔缺损；③急性心肌梗死合并的肌部室间隔穿孔或外伤引起的肌部室间隔缺损。

（二）禁忌证

1. 膜部室间隔缺损封堵治疗的禁忌证　①合并严重的肺动脉高压和右向左分流；②室缺局部解剖结构不适合进行介入治疗或缺损过大（＞20mm）；③合并其他心内畸形不能进行介入治疗者。

2. 肌部室间隔缺损封堵治疗的禁忌证　①合并严重的肺动脉高压和右向左分流；②室缺局部解剖结构不适合进行介入治疗或缺损过小；③急性心肌梗死合并的肌部室间隔穿孔或外伤引起的肌部室间隔缺损，但是患者的血流动力学状态不稳定。

第五节　周围血管病的介入治疗

周围动脉的粥样硬化病变都可考虑应用类似于冠状动脉粥样硬化的各种介入疗法进行治疗。血栓性闭塞性脉管炎仍以药物治疗为主。非外科性下腔静脉阻断术或下腔静脉滤器可防止下肢静脉血栓脱落引起的肺动脉栓塞、选择性注入溶栓药物以溶解血栓栓塞、以带球囊的导管协助取出动脉或静脉内的血栓等，亦是较常用的介入性疗法。近年来还使用带膜支架治疗腹或胸主动脉瘤。肾动脉狭窄的球囊扩张、支架置放术可用于治疗继发性高血压和肾功能不全的患者。颈动脉狭窄病变可进行球囊扩张及放置支架，但术中要防止发生脑栓塞，远端血管保护装置可减少栓塞的发生。

参考文献

1. 中华医学会心血管病分会介入心脏病学组．中华心血管病杂志编辑委员会．中国经皮冠状动脉介入治疗指南 2012（简本）．中华心血管病杂志，2012，40：271-277.

2. Topol EJ，ed. Textbook of Interventional Cardiology. 5th ed. Philadephia：W B Saunders Company，2007.

3. Leon MB，Smith CR，Mack M，et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. N Engl J Med，2010，363（17）：1597-1607.

4. Whitlow PL，Feldman T，Pedersen WR，et al. EVEREST Ⅱ Investigators. Acute and 12-month results with catheter-based mitral valve leaflet repair：the EVEREST Ⅱ（Endovascular Valve Edge-to-Edge Repair）High Risk Study. J Am Coll Cardiol. 2012，59（2）：130-139.

5. Pappone C，Santinelli V. Atrial Fibrillation Ablation. Rev Esp Cardiol. 2012，65（6）：560-569.

第七章　动脉粥样硬化

陈灏珠　杨昌生

动脉粥样硬化(atherosclerosis,AS)是一组称为动脉硬化的血管病中常见而最重要的一种。各种动脉硬化的共同特点是动脉管壁增厚变硬,失去弹性和管腔缩小。AS的特点是病变从动脉内膜开始,先后有脂质和复合糖类积聚、出血和血栓形成、纤维组织增生和钙质沉着,并有动脉中层的逐渐退变和钙化。由于在动脉内膜积聚的脂质外观呈黄色粥样,因此称为动脉粥样硬化。

其他常见的动脉硬化类型还有小动脉硬化(arteriolosclerosis)和动脉中层钙化(蒙克贝格动脉硬化,Mönckeberg's arteriosclerosis)。小动脉硬化主要累及糖尿病或高血压患者的小动脉。糖尿病患者的小动脉壁常出现玻璃样增厚、变性,管腔狭窄,引起弥漫性缺血,特别是在肾脏。高血压患者则常发生增生性小动脉硬化,通常出现管壁层状向心性增厚和管腔狭窄,有时伴有纤维素样沉积物和血管壁坏死。动脉中层钙化好发于老年人的中型动脉,常见于四肢动脉,尤其下肢动脉,管壁中层变质和钙盐沉积,多无明显症状而为X线检查所发现。

【病因和发病情况】

本病是一种由多因素引起的,以高度特异性的细胞分子反应为特征的慢性炎症过程,这些因素称为危险因素(risk factor)或易患因素。

(一) 血脂异常　血脂异常是AS的主要危险因素,包括血总胆固醇(TC)、甘油三酯(TG)、低密度脂蛋白(LDL)尤其是小而致密的LDL、极低密度脂蛋白(VLDL)、载脂蛋白(apo)B100等致AS脂质的水平增高,以及高密度脂蛋白(HDL)尤其它的亚组分HDL_2和apo AⅠ等抗AS脂质的水平降低。由LDL和apo(a)组成的脂蛋白(a)[Lp(a)]水平增高,不仅是致AS的危险因素,而且有促血栓形成作用。

(二) 高血压　冠状动脉AS患者60%～70%有高血压,高血压患者患冠状动脉AS较血压正常者高1倍。

(三) 吸烟　吸烟增加冠状动脉AS的发病率和病死率达2～6倍,且与每日吸烟支数成正比。

(四) 糖尿病、胰岛素抵抗和代谢综合征　糖尿病患者AS的发病率较无糖尿病者高2倍,冠状动脉AS患者中糖耐量减退者颇常见。2型糖尿病患者的血LDL颗粒常较小而致密,血HDL常降低而TG多升高,是其易致AS的部分原因。有些危险因素如胰岛素抵抗、高血压、血脂异常和肥胖常常倾向于集中在一起出现,形成代谢综合征,其患冠状动脉粥样硬化性心脏病的风险是无代谢综合征者的2倍。

(五) 超重和肥胖　体内脂肪过度积聚可导致胰岛素抵抗、高胰岛素血症、高血压和血脂异常,内脏脂肪组织还释放促炎细胞因子,因而AS的风险增加。

(六) 不平衡膳食　总热量和钠摄入过多,常进食较多的动物性脂肪、胆固醇和反式脂酸者,以及蔬菜和水果摄入过少者易患本病。

(七) 缺乏体力活动　适当的体力活动不但有维护血管内皮功能和抗氧化作用,还能降低升高的血压,减轻胰岛素抵抗,改善血脂,减少体重。约1/3冠心病死亡与缺乏体力活动有关。

(八) 年龄　本病多见于40岁以上的中老年人,49岁以后进展较快。其实病理变化在青年期甚至儿童期即已开始,但在中老年期才出现临床表现。

(九) 性别　男性多见,男女比例约为2∶1,女性于绝经期后雌激素分泌减少,发病迅速增多。

(十) 遗传　与双亲中无心血管病(CVD)病史者相比,双亲中有早发CVD病史(一级男性亲属发病年龄＜55岁,一级女性亲属发病年龄＜65岁)者,未来发生心血管事件的比值比在男性是2.6,女性是2.3。

(十一) 社会心理因素　心理应激(如抑郁、焦虑、A型性格)可引起神经内分泌功能失调,血压升高和血小板反应性升高,从而促进AS形成。

(十二) 促血栓形成状态　血纤维蛋白原和纤溶酶原激活物抑制剂-1(PAI-1)浓度增高可能促进血栓形成,而AS病变并发血栓形成后的愈合过程则可能促进斑块的生长。此外,血纤维蛋白原也是炎症的标志物

（十三）高敏C反应蛋白（hsCRP）增高 hsCRP增高反映持续存在的炎症，预示患者心肌梗死的风险增高，也与急性冠脉综合征（ACS）的结局相关。

（十四）肾功能不全 肾功能不全通过几种途径促进动脉AS的发展，包括使高血压和胰岛素抵抗恶化，降低apoAⅠ水平，增高Lp(a)、同型半胱氨酸、纤维蛋白原和hsCRP的水平。

（十五）其他 ①高同型半胱氨酸血症：尽管曾有大量文献报道高同型半胱氨酸血症与冠状动脉事件相关联，但前瞻性研究未能证实高同型半胱氨酸血症在冠心病危险分层中的作用。②氧化应激：体内活性氧增加与心血管病风险呈正相关。

AS在发达国家仍是死亡和致残的主要原因。以往本病在我国不多见，近30年来由于人民卫生事业的发展，许多疾病得到控制，人民平均期望寿命增长，加之生活节奏和饮食成分的改变，本病相对和绝对地增多，现已跃居于人口死亡的主要原因之列。

【发病机制】

本病发病机制复杂，曾有多种学说从不同角度阐述。损伤反应学说认为各种危险因素对动脉内皮的损伤和脂质在动脉内膜层的积聚，导致动脉壁的慢性炎症反应，逐渐形成粥样斑块。

（一）内皮损伤 内皮细胞不仅是血液和血管壁之间的一层半透性屏障，还通过分泌扩血管物质（如一氧化氮、前列环素、内皮衍生的超极化因子）及缩血管物质（如内皮素）对血管进行局部调节。

在动脉的分支、分叉或弯曲处，由于血液湍流增加和切应力降低，内皮常有生理性的慢性轻微损伤，成为易于形成AS的部位。而高血压时局部增加的牵张应力、高胆固醇血症、富含TG的脂蛋白残余颗粒、糖尿病者血液中的高度糖化终末产物、吸烟者血内升高的一氧化碳、循环中血管活性胺类、免疫复合物和感染等均可引起内皮的慢性损伤。血管内皮损伤后能引起：①内皮对脂蛋白和其他血浆成分的通透性增加；②内皮对血管舒缩的调节作用改变，分泌扩血管物质减少，而缩血管物质增加；③内皮的抗血栓、促纤溶功能及抗炎、抗增殖、抗氧化功能紊乱；④内皮黏附分子的表达增加。

（二）脂质积聚 AS损害中沉积的脂类，大多来自血浆中的LDL，小而致密的LDL更容易进入内膜。进入动脉内膜的脂蛋白在脂蛋白酯酶等的作用下与细胞外基质中的蛋白多糖结合而滞留在动脉壁内，进而被氧化修饰。LDL氧化修饰过程中的产物和局部低切应力的湍流，通过诱导内皮细胞表达黏附分子（如细胞间黏附因子-1和P-选择素）而在单核细胞和T细胞的黏附募集中最先发挥作用。单核细胞黏附到内膜后，在单核细胞趋化蛋白-1和白细胞介素（IL）-8等趋化因子的作用下穿过内皮进入动脉壁，然后在局部的生长因子作用下分化为巨噬细胞，并使轻度氧化的LDL变为高度氧化LDL，后者与巨噬细胞的清道夫受体结合，被吞噬入细胞内。巨噬细胞大量吞噬脂质后最终变为巨噬泡沫细胞。

内膜中原有的以及由中膜迁入内膜的平滑肌细胞（SMC）亦吞噬脂质，巨噬泡沫细胞与这些平滑肌细胞（SMC）构成脂纹。脂纹中尚有少量T淋巴细胞。脂纹中的巨噬泡沫细胞离开动脉壁时，可以将脂质运出粥样硬化病变。当AS的危险因素得到控制时，脂蛋白进入内膜减少，脂纹可消退。当进入动脉壁的脂质超过由巨噬细胞或其他途径运出的脂质时，脂质便不断堆积而使脂纹发展成粥样斑块。

与LDL相反，HDL则有抗AS作用。这是由于HDL接受巨噬细胞表面的特异性运输蛋白运送来的胆固醇，然后转运至肝脏，胆固醇在肝细胞内代谢为胆酸而分泌出去。另外，HDL还有抗炎和抗氧化作用。

（三）纤维粥样斑块形成 充满氧化修饰脂蛋白的巨噬细胞合成分泌很多生长因子和促炎介质，包括血小板源生长因子（PDGF）、成纤维细胞生长因子（FGF）、肿瘤坏死因子（TNF）-α、IL-1，促进斑块的生长和炎症反应。进入内膜的T细胞识别由巨噬细胞和树突状细胞提呈的抗原（如修饰的脂蛋白和病原体）而被激活，产生具有强烈致AS作用的细胞因子，如γ干扰素、TNF和淋巴毒素等。而LDL抗体和调节性T细胞分泌的IL-10和转化生长因子（TGF）-β起着抗AS免疫反应的作用。

在PDGF和FGF的作用下，SMC从中膜迁移至内膜，并与内膜中原有的SMC一起在内膜中增殖。虽然通常增殖缓慢，但在某些情况下，如斑块破裂合并血栓形成时，SMC在凝血酶等强力的促丝裂原的作用下，则会发生暴发性增殖。SMC合成和分泌胶原、蛋白多糖和弹性蛋白，构成斑块的基质，使其结构加固；这些细胞外基质在基质金属蛋白酶等分解酶的催化下降解，从而维持其平衡，且有助于SMC从中膜向内膜迁移。细胞外的胆固醇晶体（来自血管内膜中与蛋白多糖结合的LDL或由坏死的泡沫细胞释出）积聚于基质间隙内构成斑块的脂质核心。SMC、胶原和单层内皮细胞构成了斑块的纤维帽。在斑块内过度表达的血管生长因子（FGF、血管内皮生长因子）的刺激下，斑块内形成丰富的新生血管，易造成斑块内出血，并且这些新生血管为白细胞在斑块内的聚集提供了新的入口。当血管壁增厚时血管代偿性扩张，以保持动脉血管内径；当病变进一步扩大，血管不能再代偿性扩张，斑块便凸入管腔内形成“成熟”的斑块。典型病变包括偏心性增厚的内膜及其中间富含脂质的核。

【病理】

AS主要累及体循环系统的大动脉（又称弹性动脉，如主动脉、颈动脉和髂动脉）和中动脉（又称肌性动脉，以冠状

动脉和脑动脉罹患最多，肢体各动脉尤其是下肢股动脉、肾动脉和肠系膜动脉次之，脾动脉亦可受累），而肺循环动脉极少受累，体循环的乳内动脉和桡动脉因分支少也极少受累。病变分布多为数处血管和相应器官同时受累，但有时亦可集中在某一器官的动脉，而其他动脉则正常。最早出现病变的部位多在主动脉后壁及肋间动脉开口等血管分支处；这些部位血压较高，管壁承受血流的冲击力较大，因而病变也较明显。较小动脉，尤其是下肢动脉和心外膜冠状动脉的AS，在吸烟者和糖耐量减退者中较为常见。

正常动脉壁由内膜、中膜和外膜三层构成（图16-7-1）。内膜由单层内皮细胞和内皮下层构成。正常动脉内皮细胞对维持血管稳态至关重要。内皮下层为薄层疏松结缔组织，除含有胶原纤维和基质外，尚有少量SMC。在肌性动脉的内皮下层与中膜之间有一层有孔的内弹力板。中膜位于内弹力板和外膜之间，在肌性动脉，中膜由10～40层斜行的SMC构成，并有数量不等的胶原、弹力纤维和糖蛋白等环绕SMC；弹性动脉的中膜有40～70层弹性膜，弹性膜之间为成层的环形平滑肌细胞。外膜主要成分为胶原和糖蛋白，细胞成分很少，为成纤维细胞和柱细胞。肌性动脉的外膜与中膜间还分隔着一层不连续的外弹力板。发生AS时，动脉壁出现脂质条纹（图16-7-2），并可发展为纤维粥样斑块，在（纤维）粥样斑块的基础上伴发溃疡、出血、坏死、血栓形成等复杂情况则称为复合病变。主要由增生的SMC及结缔组织组成的内膜增厚，是血管内膜对机械损伤的一种适应性反应，并不专属于AS。

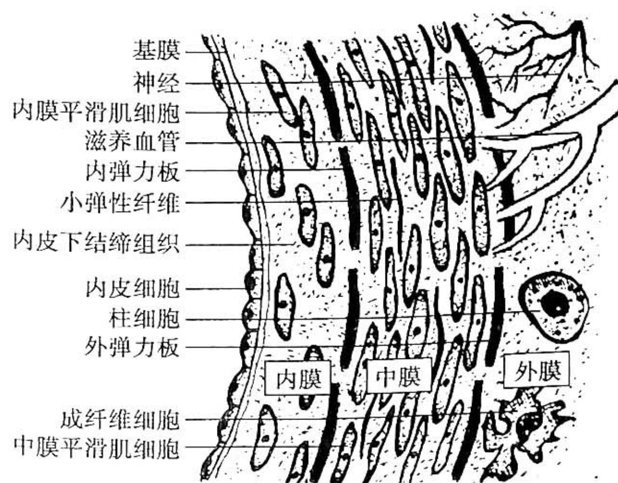


图16-7-1　动脉壁结构示意

图示动脉壁内膜、中膜和外膜三层结构

AS的病理分型（美国心脏协会1995年）见图16-7-3。

受累动脉弹性减弱，脆性增加，易于破裂，其管腔逐渐变窄甚至完全闭塞，也可因中膜萎缩和弹力组织丧失引起动脉扩张，甚至形成动脉瘤。

视受累的动脉和侧支循环建立情况的不同，本病可引起整个循环系统或个别器官的功能紊乱：

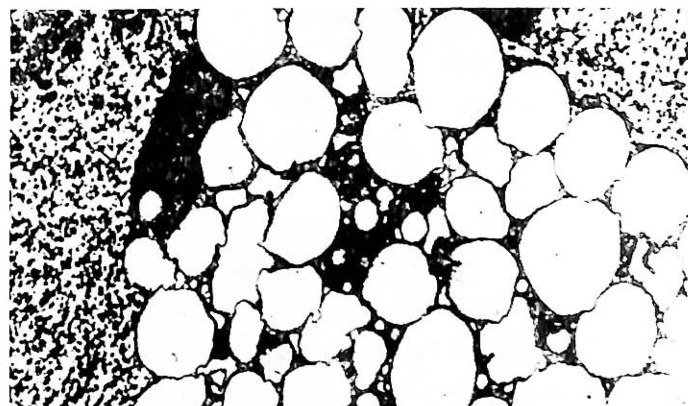


图16-7-2　动脉粥样硬化早期病变透视电镜像

示人体主动脉脂纹中的泡沫细胞，胞浆内充满脂滴，胞核移位靠边（×6500）

1. 主动脉因AS而致管壁弹性降低，当心脏收缩时，它暂时膨胀而保留部分心脏所排出血液的作用即减弱，使收缩压升高舒张压降低而脉压增宽。主动脉形成粥样硬化性动脉瘤时，管壁为纤维组织所取代，不但失去紧张性而且向外膨隆。这些都足以影响全身血流的调节，加重心脏的负担。也可形成动脉夹层，如破裂可致死。

2. 内脏或四肢动脉管腔狭窄或闭塞，在侧支循环不能代偿的情况下，使器官和组织的血液供应发生障碍，产生缺血、纤维化或坏死。如冠状动脉AS可引起心绞痛、心肌纤维化或心肌梗死。

3. 动脉壁的弹力层和肌层被破坏，使管壁脆弱，在血压波动的情况下易于破裂出血。以脑动脉破裂引起脑出血和动脉瘤破裂而致死者为多见。

本病病理变化进展缓慢，明显的病变多见于壮年以后，但明显的症状多在老年期才出现。据病理解剖资料，国人同等程度的主动脉AS病理变化较欧美人平均晚发生10～15年，同等程度的冠状动脉AS病理变化则约晚15～20年发生。但这一差别近年可能已不如此显著。

现已有不少资料证明，实验动物的AS病变，无论在早期或晚期，在用药物治疗和停止致AS饲料的一段时间内病变可以消退。在人体经血管造影证实，控制和治疗危险因素一段时间后，特别是强化降脂治疗后，病变可部分消退。

【分期】

根据AS对器官的影响，可分为四期：

（一）无症状期或隐匿期　对应于Ⅰ～Ⅳ型病变及大部分Ⅴa型病变，此时管腔无明显狭窄，因此无器官或组织受累的临床表现。

（二）缺血期　对应于Ⅴb、Ⅴc和Ⅵb型病变及部分Ⅴa和Ⅵc型病变，症状由于血管狭窄、器官缺血而产生

名　　称	主要组织学变化	示意图
Ⅰ型病变(起始病变)	常见于婴儿和儿童,内膜中有巨噬细胞吞饮脂质形成泡沫细胞,可积聚成脂质点	外膜 中膜 内膜 动脉管腔 单核细胞 泡沫细胞
Ⅱ型病变(脂质条纹)	主要由成层的巨噬泡沫细胞组成,内膜中SMC也含有脂质,细胞外有少量脂质沉积	平滑肌细胞 巨噬泡沫细胞
Ⅲ型病变(粥样瘤前期)	可见到SMC被大量的细胞外脂质所形成的脂小池包围,但尚未形成脂质核心	细胞外脂质 平滑肌细胞
Ⅳ型病变(粥样斑块或粥样瘤)	特征是细胞外脂质融合,形成脂质核心(脂核),内膜深部的SMC和细胞间基质逐渐为脂质所取代,在脂核外周有巨噬细胞,淋巴细胞和柱细胞,在内皮层的下方有少量SMC,脂核的纤维帽尚未形成。此型病变易发生斑块破裂	细胞外 脂质核心
Ⅴ型病变(纤维粥样斑块)	是在Ⅳ型的基础上同时有较明显的纤维增生,在脂核与内皮层之间形成纤维帽。分为三个亚型: Ⅴa型是纤维粥样斑块,其脂核大小及纤维帽厚薄变化较大;不稳定斑块通常有较薄的非细胞性纤维帽和相对较大的脂质核心,其内充满巨噬细胞;因斑块内含脂量高而甚易破裂。而稳定斑块的纤维帽较厚且含有较多的SMC,脂质核心则相对较小 Ⅴb型是钙化斑块,斑块内有明显的钙盐沉着 Ⅴc型是纤维斑块,斑块已纤维化,无脂核并含有极少量巨噬细胞	薄纤维帽 大脂质核心 厚纤维帽 小脂质核心
Ⅵ型病变(复合病变)	常有中膜钙化。分为三个亚型: Ⅵa型指斑块破裂或溃疡,主要由Ⅳ型和Ⅴa型病变破溃而形成 Ⅵb型指壁内血肿,是由于AS斑块中出血所致 Ⅵc型指血栓形成,多由于Ⅳ或Ⅴa型损害破溃,形成附壁血栓。加重管腔的狭窄甚至使之闭塞。血栓机化后又可以再通	血管腔内 血栓形成

图16-7-3　动脉粥样硬化的病理分型

（三）坏死期　对应于Ⅵc型病变，由于血管内血栓形成致管腔闭塞而产生器官组织坏死的症状。

（四）纤维化期　长期缺血，器官组织纤维化和萎缩而引起症状。不少患者不经过坏死期而进入纤维化期，而在纤维化期的患者也可重新发生缺血期的表现。

【临床表现】

主要是有关器官受累后出现的病象。一般表现可有脑力与体力衰退，触诊体表动脉如颞动脉、桡动脉、肱动脉等可发现变粗、变长、迂曲和变硬。

（一）主动脉粥样硬化　大多数无特异性症状。叩诊时可发现胸骨柄后主动脉浊音区增宽；主动脉瓣区第二心音亢进而带金属音调，并有收缩期杂音。收缩压升高，脉压增宽，桡动脉触诊可类似促脉。

主动脉粥样硬化还可形成主动脉瘤，以发生在肾动脉开口以下的腹主动脉处为最多见，其次是主动脉弓和降主动脉。腹主动脉瘤多因体检时查见腹部有搏动性肿块而发现，腹壁上相应部位可听到杂音，股动脉搏动可减弱。胸主动脉瘤可引起胸痛、气急、吞咽困难、咯血、声带因喉返神经受压而麻痹引起声音嘶哑、气管移位或阻塞、上腔静脉或肺动脉受压等表现。主动脉瘤一旦破裂，可迅速休克而致命。AS也可形成动脉夹层分离，但较少见。

（二）冠状动脉粥样硬化　可引起心绞痛、心肌梗死以及心肌纤维化等，将在本篇第八章"冠状动脉粥样硬化性心脏病"详述。

（三）脑动脉粥样硬化　脑缺血可引起眩晕、头痛与晕厥等症状。脑动脉血栓形成或破裂出血时引起脑血管意外，有头痛、眩晕、呕吐、意识突然丧失、肢体瘫痪、偏盲或失语等表现（参见第二十三篇第四章"急性脑血管病"）。脑萎缩时引起痴呆，有精神变态，行为失常，智力及记忆力减退以至性格完全改变等症状。

（四）肾动脉粥样硬化　可引起肾脏萎缩或顽固性高血压，年龄在55岁以上而突然发生高血压者，应考虑本病的可能。如有肾动脉血栓形成，可引起肾区疼痛、尿闭以及发热等。

（五）肠系膜动脉粥样硬化　可能引起消化不良、肠道张力减低、便秘与腹痛等症状。血栓形成时，有剧烈腹痛、腹胀和发热。肠壁坏死时，可引起便血、麻痹性肠梗阻以及休克等症状。

（六）四肢动脉粥样硬化　以下肢较为多见，尤其是腿部动脉，由于血供障碍而引起下肢发凉、麻木和间歇性跛行，即行走时发生腓肠肌麻木、疼痛以至痉挛，休息后消失，再走时又出现；严重者可有持续性疼痛，下肢动脉尤其是足背动脉搏动减弱或消失。动脉管腔如完全闭塞时可产生坏疽（参见本篇第二十二章第四节"闭塞性动脉硬化"节）。

【辅助检查】

部分患者有脂质代谢失常，表现为血TC、LDL胆固醇（LDL-C）、TG、载脂蛋白B（apoB）和Lp(a)增高，而HDL胆固醇（HDL-C）和载脂蛋白A（apoA）降低。胸部X线片可见主动脉结突出，主动脉扩张与扭曲，有时可见片状或弧状的斑块内钙质沉着影；形成主动脉瘤时可见相应部位增大。选择性或数字减影法动脉造影，多排螺旋CT或磁共振成像（MRI）的血管造影以及超声显像可显示AS和斑块所造成的管腔狭窄，梭形或囊样的动脉瘤病变，以及病变的所在部位、范围和程度，有助于确定介入或外科治疗的适应证和选择施行手术的方式。多普勒超声检查有助于判断颈动脉、四肢动脉和肾动脉的血流情况和血管病变。包括多普勒测压、光电容积描记法和空气容积描记法的多功能周围血管检查仪，在诊断周围血管闭塞方面与血管造影有很好的相关性。CT和MRI有助于判断脑组织的病变情况。放射性核素检查有助于了解心、肾组织的血供情况。超声心动图检查、心电图检查及其负荷试验所示的特征性变化有助于发现心肌缺血。

有多种通过导管进行的影像技术用于识别容易破裂的易损斑块，包括血管内超声显像（IVUS，可从管腔内显示血管的横截面，直接观察AS病变情况）、血管镜（特别是识别血栓形成）、斑块温度图（检测活动性炎性斑块内增高的温度）、光学相干断层成像（OCT，使用红外线激光进行成像）和弹性图（识别软的富含脂质的斑块）。hsCRP浓度＞3mg/L高度预示可能发生心血管事件。

【诊断与鉴别诊断】

本病发展到相当程度，尤其有器官明显病变时，诊断并不困难，多排螺旋CT血管造影以及浅表动脉的超声显像有助于早期诊断。

主动脉AS引起的主动脉变化和主动脉瘤，需与梅毒性主动脉炎和主动脉瘤以及纵隔肿瘤相鉴别；冠状动脉AS引起的心绞痛和心肌梗死，需与其他冠状动脉病变，如冠状动脉炎、冠状动脉先天性畸形、冠状动脉栓塞所引起者相鉴别；心肌纤维化需与其他心脏病特别是原发性扩张型心肌病相鉴别；脑动脉AS所引起的脑血管意外，需与其他原因引起的脑血管意外相鉴别；肾动脉AS所引起的高血压，需与其他原因的高血压相鉴别；肾动脉血栓形成需与肾结石相鉴别；四肢动脉AS所产生的症状，需与其他病因的动脉病变所引起者相鉴别。

【预后】

本病预后随病变部位、程度、血管狭窄发展速度、受累器官受损情况和有无并发症而不同。脑、心、肾的动脉病变发生了脑血管意外、心肌梗死、心力衰竭或肾功能衰竭者，预后不佳。

【防治】

首先应积极预防AS的发生。治疗包括积极干预危险因素，改变生活方式包括饮食调整、戒烟和有规律的体育锻炼，对血脂异常、高血压和糖尿病常需给予药物治疗，以减慢已存在斑块的进展并使其逆转。这些措施直接或间接地改善内皮功能，减轻炎症并改善临床结果。抗血小板药物对所有患者都有帮助。

（一）一般防治措施

1. 合理的膳食

（1）推荐大量减少饱和脂肪和糖类的摄入，增加水果、蔬菜和纤维的摄入，是控制血脂的基本条件。膳食总热量勿过高，以维持正常体重为度。体重指数（BMI）＝体重(kg)/身高$(m)^2$，国人正常BMI为18.5～23.9kg/m^2，BMI≥24kg/m^2为超重，BMI≥28kg/m^2为肥胖。超重者应减少每日进食的总热量，食用低脂（脂肪摄入量不超过总热量的30%，其中动物性脂肪不超过10%）、低胆固醇（每日不超过250～300mg）膳食，并限制酒和蔗糖及含糖食物的摄入。

（2）少量减少脂肪摄入似乎不会减轻或稳定AS。有效的饮食改变需要将脂肪摄入限制在每天20g以内，包括多不饱和脂肪（含等比例的ω-3不饱和脂肪酸和ω-6不饱和脂肪酸）6～14g，饱和脂肪2g以内，其余用单不饱和脂肪。

（3）为补偿膳食中饱和脂肪的减少而增加碳水化合物的摄入会使血TG水平升高、HDL水平下降。因此，任何热卡缺少均须以摄入蛋白质和不饱和脂肪，而不是摄入碳水化合物来补偿。

（4）水果和蔬菜（每天食用5次）可能减少冠状动脉AS的危险。黄酮类植物化学物质（存在于红和紫葡萄、红葡萄酒、红茶和黑啤酒中）似亦有保护作用。

（5）增加纤维摄入能降低TC并可能对血糖和胰岛素水平产生有益的作用。推荐每天至少摄入5～10g可溶性纤维（如燕麦麸、豆类和大豆产品），可使LDL-C下降大约5%。不溶性纤维（如纤维素、木质素）似对TC无影响。

（6）酒精虽然升高HDL，但是大量饮酒严重危害身体健康。根据2011年中国心血管病预防指南的建议，如果饮酒，男性每天酒精摄入量应少于25g（约相当于39°白酒80ml、葡萄酒200ml或啤酒600ml），女性每天酒精摄入量应少于15g。

2. 适当的体力活动　体力活动对预防肥胖、锻炼循环系统的功能和调整血脂代谢均有裨益，是预防本病的一项积极措施。体力活动应根据原来身体情况、活动习惯和心脏功能状态来决定，要循序渐进，以不引起不适感为原则。

对中、老年人提倡步行（每日1万步约1小时，分次进行），做保健体操，打太极拳等。儿童也应避免进食过多脂肪和过量的甜食（包括含糖饮料），并鼓励他们多做户外活动，避免肥胖。

（二）药物治疗

1. 扩张血管药物　可用血管扩张剂（参见本篇第八章第二节“慢性心肌缺血综合征”和第二十二章第四节“闭塞性动脉硬化”）。

2. 调整血脂药物　正常成人血TC＜5.2mmol/L，LDL-C＜3.4mmol/L，HDL-C＞1.04mmol/L，TG＜1.7mmol/L。血脂异常的患者，除坚持饮食调节和注意进行体力活动外，还需要根据血脂异常的类型及缺血性心血管病发病危险高低，选择合适的调脂药物，并将降低血LDL-C作为首要目标，首选他汀类药物。表16-7-1综合了中国成人血脂异常防治指南及高血压患者胆固醇管理建议推荐的治疗策略。

表16-7-1　血脂异常开始药物治疗的LDL-C值及其目标值

危险等级	开始药物治疗的LDL-C值	LDL-C目标值
低危（10年危险性＜5%[*]）	≥4.9mmol/L(190mg/dl)	＜4.1mmol/L(160mg/dl)
中危（10年危险性5%～10%[*]）	≥4.1mmol/L(160mg/dl)	＜3.4mmol/L(130mg/dl)或比基线水平降低20%～30%
高危（冠心病或冠心病等危症[#]，或10年危险性10%～15%[*]）	≥2.6mmol/L(100mg/dl) LDL-C＜2.6mmol/L时亦可考虑药物治疗	＜2.6mmol/L(100mg/dl)或比基线水平降低30%～40%
极高危（ACS，或ICVD合并糖尿病，或高血压合并冠心病或冠心病等危症）	无论基线LDL-C值是多少，均应给予他汀类药物治疗	＜2.1mmol/L(80mg/dl)

注：[*]对于高血压患者，若将高血压靶器官损害记为3分，高血压也记为3分，血LDL-C≥4.1mmol/L记为2分，其他危险因素每项各记为1分，将各项相加计算总分；则总分＝3分者为低危，4～5分者为中危，≥6分者为高危。而对于非高血压患者，若LDL-C≥4.1mmol/L，且其他危险因素≥3，则为中危；余均为低危

其他危险因素包括：年龄（男≥45岁，女≥55岁）、吸烟、HDL胆固醇（HDL-C）＜1.04mmol/L、肥胖或腹型肥胖（男性腰围≥90cm，女性腰围≥85cm）、早发缺血性心血管病（ICVD）家族史（一级男性亲属发病年龄＜55岁，一级女性亲属发病年龄＜65岁）、糖耐量减退或空腹血糖5.6～6.9mmol/L、hsCRP≥3mg/L和体力活动不足。HDL-C≥1.55mmol/L时可抵消1个“其他危险因素”

[#]冠心病等危症包括：有临床表现的冠状动脉以外动脉的动脉粥样硬化：包括缺血性脑卒中、周围动脉疾病、症状性颈动脉病（如短暂性脑缺血）、造影证实的冠状动脉粥样硬化和糖尿病

血 HDL-C＜1.04mmol/L(40mg/dl)为异常低下,可作为已有心血管疾病的患者或尚无心血管疾病但已是高危患者的治疗指征。宜首先采用改善生活方式的措施,如无效选用烟酸或与他汀类合用以增高血 HDL-C 水平。贝特类药物也可升高 HDL-C。用于治疗 2 型糖尿病的噻唑烷二酮类药物可使 HDL-C 升高 5%～15%。其他升高 HDL-C 的药物有胆固醇酯转运蛋白抑制剂,有关的临床试验正在进行中。

血 TG 水平在 1.70～2.25mmol/L 者为临界升高,可通过减轻体重、增加体力活动使其降低。对心血管病高危患者,血 TG 水平在 2.26～5.64mmol/L 者,在他汀类药物治疗的基础上,如未达到非 HDL-C(TC 减去 HDL-C)的目标值(LDL-C 目标值＋0.8mmol/L),需加用烟酸类或贝特类药物。血 TG≥5.65mmol/L(500mg/dl)时,首选贝特类或烟酸类药物,使 TG 降低以预防急性胰腺炎。

调整血脂药物常用有下列 5 类:

(1) 他汀(statins)类:为 3-羟-3-甲戊二酰辅酶 A(HMG-CoA)还原酶的竞争性抑制剂,抑制胆固醇合成,继而上调细胞表面 LDL 受体,LDL 的廓清加速,使血 TC 和 LDL-C 下降,也可使血 TG 和 VLDL-C 下降,而 HDL-C 和 apoAⅠ增高。他汀类药物还有抗炎作用,降低 hsCRP,还可稳定粥样硬化斑块,防止斑块破裂。用量:洛伐他汀(lovastatin)20～40mg,1～2 次/日;普伐他汀(pravastatin)20～40mg,辛伐他汀(simvastatin)10～40mg,氟伐他汀(fluvastatin)40～80mg,阿托伐他汀(atorvastatin)10～80mg,或瑞舒伐他汀(rosuvastatin)5～40mg,每晚 1 次口服;匹伐他汀(pitavastatin)1～4mg,1 次/日,晚饭后口服;均应从较小剂量开始。可使血 LDL-C 降低 27%～55%、TG 下降 10%～35%、HDL-C 上升 4%～8%。不良反应有头痛、失眠、抑郁、皮疹、肌痛、无力、胃肠道症状、血转氨酶和肌酸激酶增高等。横纹肌溶解是最危险的不良反应,严重者可以致死。联合使用他汀类和贝特类(尤其是吉非贝齐)可能会增加发生肌病的危险。胆汁淤积、活动性肝病和孕妇禁用他汀类药物,匹伐他汀禁用于正在服用环孢霉素者。

(2) 贝特(fibrate)类:亦称苯氧芳酸类药物。主要通过激活过氧化物酶增殖体活化型受体 α(PPARα),减少肝脏合成内源性脂蛋白脂酶(LPL)抑制物 apoCⅢ,也刺激 LPL 的表达,从而增强脂蛋白脂酶的活性而降低血 TG,并降低游离脂肪酸和 TC,使 HDL-C 增高。贝特类药还有降低血小板黏附性、增加纤维蛋白溶解活性和减低血纤维蛋白原浓度,从而有抑制血凝的作用。用量:非诺贝特(fenofibrate)0.1g,3 次/日,其微粒型制剂 0.16g 或 0.25g,1 次/日;吉非贝齐(gemfibrozil)0.3～0.6g,2 次/日,缓释型 0.9g,1 次/日;苯扎贝特(benzafibrate)0.2g,3 次/日,缓释型 0.4g,1 次/日;环丙贝特(ciprofibrate)50～100mg,1 次/日。可使血 TG 降低 20%～50%、HDL-C 升高 10%～15%、LDL-C 降低 10%～15%。少数患者有胃肠道反应、皮肤发痒和荨麻疹,以及一过性血清转氨酶增高和肾功能改变,宜定期检查肝、肾功能。长期应用胆石症发病率增高。与抗凝剂合用时,要注意减少抗凝剂的剂量。

(3) 烟酸(nicotinic acid)类:抑制肝脏合成 VLDL,抑制脂肪细胞释出游离脂肪酸,从而降低血 TG、TC 和 LDL-C,增高 HDL-C,并降低 LP(a)、扩张周围血管。用量:烟酸普通剂型者因不良反应明显已很少使用,烟酸缓释片常用量为 1～2g,1 次/日,饭后服,宜从小剂量开始逐渐增至最大剂量 2g/日;阿昔莫司(acipimox),0.25g,3 次/日。烟酸使血 TG 下降 20%～50%、LDL-C 下降 10%～25%、HDL-C 升高 15%～35%。烟酸的不良反应有皮肤潮红、发痒、胃部不适、肝功能受损、高血糖、高尿酸等。阿昔莫司调整血脂作用不及烟酸,但不良反应较少。慢性肝病和严重痛风者禁用烟酸类药物,消化性溃疡和高尿酸血症者慎用。

(4) 胆酸螯合剂(bile acid sequestrant):为阴离子交换树脂,服后吸附肠内胆酸,阻断胆酸的肠肝循环,加速肝中胆固醇分解为胆酸,与肠内胆酸一起排出体外,血 TC 因而下降,但增高血 TG。因这类药物不经胃肠道吸收,故全身不良反应少见,特别适用于高胆固醇血症的孕妇和儿童。用量:考来烯胺(cholestyramine,消胆胺)4～5g,3 次/日;考来替泊(colestipol)4～5g,3～4 次/日。微粒型新制剂的作用快而副作用少。不良反应有便秘、恶心等。禁用于异常 β 脂蛋白血症和 TG＞4.5mmol/L 者。TG＞2.3mmol/L 时慎用。

(5) 其他调脂药:

1) 普罗布考(probucol):阻碍肝脏中胆固醇的乙酰乙酸酯生物合成阶段,可使血 TC 降低 20%～25%、LDL-C 降低 5%～15%、HDL-C 也明显降低,并有强抗氧化作用。用量为 0.5g,2 次/日。副作用有胃肠道反应、头痛、眩晕、短暂性转氨酶增高及 QT 间期延长。

2) 多不饱和脂肪酸(polyunsaturated fatty acid,PUFA):主要是从鱼油中提取的长链 ω-3 脂肪酸:二十碳五烯酸(EPA)和二十二碳六烯酸(DHA),以及从植物油提取的 ω-6 脂肪酸:亚油酸。ω-3 脂肪酸制剂可降低血 TG,轻度升高 HDL-C 和 LDL-C,对 TC 的影响不定,并有抑制血小板聚集的作用。ω-6 脂肪酸制剂可降低 LDL-C,升高 TG。用量:多烯康丸 1.8g,3 次/日;亚油酸丸 0.3g,3 次/日。月见草油 1.5～2g,2 次/日。由于鱼油使 LDL 易于氧化,且不饱和脂肪酸本身也易于氧化,因此,作为药剂不饱和脂肪酸已不推荐长期服用。

3) 依折麦布(ezetimibe):为选择性胆固醇吸收抑制剂,作用于小肠黏膜刷状缘,抑制肠黏膜吸收胆固醇。10mg/d,口服,可使血 LDL-C 降低 20%、可增加 HDL-C,与他汀类合用不增加肌病和横纹肌溶解,但转氨酶增高稍

多于单用他汀者。

4）多廿烷醇（policosanol）：是高级脂肪醇的混合物，主要成分为二十八烷醇，作用机制包括抑制胆固醇的生物合成，增加 LDL 与受体的结合和内化过程而促进 LDL-C 的分解代谢。可使 LDL-C 降低 20%～30%，TC 降低 15%～20%，HDL-C 升高 10%～15%。起始剂量 5mg/d，可增至 10mg/d，最大剂量 20mg/d。不良反应轻微。

5）泛硫乙胺（pantethine）：为辅酶 A 分子的组成部分，0.2g/次，3 次/日。

6）中草药：泽泻、首乌、大麦须根、茶树根、水飞蓟、山楂、麦芽、桑寄生、虎杖、参三七、葛根、黄精、决明子、灵芝、玉竹、蒲黄、大蒜、冬虫夏草、绞股蓝等，均曾报道有降血脂作用。

调整血脂药物需长期服用，有时还需两种或以上药物联合应用。应注意掌握好用药剂量和不良反应。宜从较小剂量开始，观察对药物的反应，在不引起严重不良反应的情况下增至足量以达到治疗目标。

3. 抗血小板药物　抑制血小板的黏附、聚集和释放功能，防止血栓形成。

（1）环氧酶抑制剂：抑制花生四烯酸转化为前列腺素 G_2 和 H_2，从而使血小板合成血栓素 A_2 减少。常用小剂量阿司匹林 75～300mg/d，主要用于 ICVD 的二级预防和中、高危患者（如 10 年 ICVD 危险性≥10%）。不良反应有胃部不适、恶心、呕吐、消化不良和便秘等，可引起胃肠道出血。

（2）血小板二磷酸腺苷（ADP）受体拮抗药：降低血小板黏附性，延长出血时间。噻氯匹定（ticlopidine）用量为 0.25g，1～2 次/日，不良反应有皮肤潮红，出血、腹泻、粒细胞减少、肝功能损害等。氯吡格雷（clopidogrel）用量为 75mg/d，起效快而副作用小，已取代前者，与阿司匹林联合用于 ACS 或植入支架的患者，或用于不能耐受阿司匹林的患者。普拉格雷（prasugrel），首剂负荷量为 60mg，维持量 10mg/d，起效比氯吡格雷快，与阿司匹林联合用于植入支架的 ACS 患者；体重低于 60kg 者可考虑剂量为 5mg/d，年龄>75 岁者不推荐使用；出血风险高于氯吡格雷。替卡格雷（ticagrelor），是第一个可逆性 ADP 受体拮抗药，首剂负荷量为 180mg，然后 90mg，每日 2 次，与阿司匹林联合用于 ACS 患者。

（3）增加血小板内环磷酸腺苷药物：可延长血小板的寿命，抑制其形态变化、黏附性和聚集。可用西洛他唑（cilostazol），50～100mg，2 次/日；双嘧达莫（dipyridamole），50mg，3 次/日。

（4）血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa（GPⅡb/Ⅲa）受体阻断药：阻断血小板聚集的最终环节，即阻断纤维蛋白原与 GPⅡb/Ⅲa 受体的结合，血小板的聚集和其他功能受抑制，出血时间延长。用量：静脉用药常用制剂为阿昔单抗（abciximab，ReoPro），先注射 0.25mg/kg，然后静脉滴注 10μg/(kg·h) 共 12 小时，作用可维持 3 日；尚有依替巴肽（eptifibatide）、替罗非班（tirofiban）和拉米非班（lamifiban），主要用于冠心病介入治疗前；依替巴肽和替罗非班尚可用于不稳定型心绞痛或非 ST 段抬高型急性心肌梗死。不良反应主要为出血。

4. 溶血栓和抗血凝药物　对动脉内形成血栓导致管腔狭窄或闭塞者，可用溶解血栓制剂继而用抗凝药物治疗（参见本篇第八章第三节“急性冠状动脉综合征”）。

5. 其他药物　治疗高同型半胱氨酸血症主要是补充叶酸（1mg/d），同时适当补充维生素 B_6 和 B_{12}。一些蛋白多糖制剂如硫酸软骨素 A 和 C 1.5g，3 次/日；冠心舒（动物十二指肠提取物）20mg，3 次/日等，通过调整动脉壁的蛋白多糖结构而起治疗作用。

（三）手术治疗　包括对狭窄或闭塞血管，特别是冠状动脉、主动脉、肾动脉和四肢动脉施行再通、重建或旁路移植等外科手术。也可用带球囊导管进行经腔血管改形术、经腔激光再通、经腔 AS 斑块旋切或旋磨、经腔血管改形术后放置支架、经腔超声再通等介入性治疗（参见本篇第六章“心血管病的介入治疗”）。此外，对药物治疗无效的高胆固醇血症，施行回肠旁路手术或应用血浆净化疗法在体外将 LDL 分离除去，但费用昂贵或兼有后遗症。

参考文献

1. 中华医学会心血管病学分会. 中华心血管病杂志编辑委员会. 中国心血管病预防指南. 中华心血管病杂志，2011，39：3.

2. 高血压患者胆固醇管理临床指导建议专家组. 高血压患者胆固醇管理临床指导建议. 中华内科杂志，2010，49：186.

3. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. In：Bonow RO，Mann DL，Zipes DP，et al. ed. Braunwald's Heart Disease-A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia，Elsevier Saunders，2011，897.

第八章　冠状动脉粥样硬化性心脏病

陈灏珠　钱菊英　李清

第一节　概　　述

冠状动脉粥样硬化性心脏病(coronary atherosclerotic heart disease)简称冠状动脉性心脏病或冠心病(coronary heart disease,CHD),有时又被称为冠状动脉病(coronary artery disease,CAD)或缺血性心脏病(ischemic heart disease)。指由于冠状动脉粥样硬化使管腔狭窄或阻塞导致心肌缺血、缺氧而引起的心脏病,为动脉粥样硬化导致器官病变的最常见类型。由于冠状动脉的完全阻塞常为血栓形成所致,近年又被称为冠状动脉粥样硬化血栓性心脏病(coronary atherothrombotic heart disease)。

冠状动脉性心脏病或冠心病这一简称,目前虽被普遍应用,但它未表达出动脉粥样硬化这一病因,而使其含义广泛。因可以导致心肌缺血、缺氧的冠状动脉病,除冠状动脉粥样硬化外,还有炎症(风湿性、梅毒性、川崎病和血管闭塞性脉管炎等)、痉挛、栓塞、结缔组织疾病、创伤和先天性畸形等多种,冠状动脉性心脏病一词其实应包括所有这些情况所引起的心脏病变。但由于绝大多数(95%～99%)是由冠状动脉粥样硬化引起,因此用冠状动脉性心脏病或冠心病一词来代替冠状动脉粥样硬化性心脏病,虽然不甚确切,在临床上还是可行的。

【流行病学】

本病多发生于40岁以上,男性多于女性,且以脑力劳动者居多,是工业发达国家的流行病,已成为欧美国家最多见的心脏病病种。冠心病发病率有明显的地区和性别差别。1978年世界卫生组织(WHO)公布欧洲12国心肌梗死发病率男女性最高均为芬兰,分别为730/10万和160/10万;男性最低为罗马尼亚105/10万,女性最低为保加利亚20/10万。20世纪90年代7国随访5年冠心病发病率呈下降趋势,但最高仍为芬兰198/10万,最低为日本15～20/10万。

冠心病是西方发达国家的主要死因,其年死亡数可占到总死亡数的1/3左右。但由于对本病二级预防的加强和干预措施的得力,自1968年后冠心病死亡率开始下降,1976～1985年下降了48%。据WHO 1990年公布的11个国家资料来看,30～69岁冠心病死亡率以北爱尔兰最高,芬兰次之,日本最低。美国冠心病相关的心源性猝死的发生率在30万～40万/年。

作为亚洲国家,我国目前冠心病发病率和死亡率仍处于较低发国家的行列,然而和一些发展中国家一样,近30年来有升高趋势。例如我国1974～1985年12年间城市冠心病死亡率升高了40.7%,农村升高了146.9%。在所有心脏病死亡的构成比中,冠心病所占的比重也逐渐加大。根据《2009年中国卫生统计年鉴》提供的数据,2008年我国城市居民冠心病死亡粗率为91.41/10万,农村居民冠心病死亡粗率为51.89/10万,冠心病已经成为威胁我国人民健康的主要疾病。

【病因和发病机制】

本病是由冠状动脉粥样硬化所致,其病因尚不完全清楚。大量研究表明动脉粥样硬化的形成是动脉壁细胞、细胞外基质、血液成分(特别是单核细胞、血小板及低密度脂蛋白)、局部血流动力学、环境及遗传学等多因素参与的结果。流行病学研究发现,与动脉粥样硬化相关的重要危险因子为血脂异常、高血压、糖尿病、吸烟、肥胖、血同型半胱氨酸增高、体力活动少、高龄和男性等。至于冠状动脉之所以易发生粥样硬化,可能是:①该动脉内膜和部分中膜的血供由管腔直接供给,血中的氧和营养物质直接透入内膜和中膜,因而脂质亦易于透入;②该动脉与主动脉的交角几乎呈直角,其近端及主要分支的近端受到的血流冲击力大,因而内膜易受损伤。

动脉粥样硬化始发于内皮损伤。损伤的原因不仅包括修饰的脂蛋白,还有病毒和可能其他微生物,但目前与微生物之间的因果关系还未确定。动脉粥样硬化病变的形成经历了三个基本的生物学过程:①内膜平滑肌细胞、各种巨噬细胞及T淋巴细胞的局部迁移、堆积和增殖;②堆积的平

滑肌细胞在各种生长调节因子的作用下合成较多的细胞外基质包括弹力蛋白、胶原、蛋白聚糖等；③脂质在巨噬细胞和平滑肌细胞以及细胞外基质中堆积，最终内膜增厚、脂质沉积形成动脉粥样硬化病变。血小板在损伤、溃破的内皮表面黏附、聚集可导致内皮细胞进一步损伤，并可促发凝血过程形成血栓，加重甚至完全阻塞冠脉管腔。

【病理解剖和病理生理】

冠状动脉有左、右两支，开口分别在左、右主动脉窦。左冠状动脉有 1～3cm 长的主干，然后分为前降支和回旋支。前降支供血给左心室前壁中下部、心室间隔的前 2/3 及二尖瓣前外乳头肌和左心房；回旋支供血给左心房、左心室前壁上部、左心室外侧壁及心脏膈面的左半部或全部和二尖瓣后内乳头肌。右冠状动脉供血给右心室、心室间隔的后 1/3 和心脏膈面的右侧或全部。这三支冠状动脉连同左冠状动脉的主干，合称为冠状动脉的四支。在左、右冠状动脉系统以及单侧冠状动脉各分支之间还存在侧支血管吻合支，在正常情况下它们一般没有功能。

粥样硬化可累及四支冠状动脉中的一、二或三支，亦可四支同时受累。其中以左前降支受累最为多见，病变也最重。粥样斑块多分布在血管分支的开口处，且常偏于血管的一侧，血管横切面上呈新月形。

在正常情况下，通过神经和体液的调节，心肌的需血和冠状动脉的供血两者保持着动态的平衡。当血管腔狭窄＜50%，心肌的血供未受影响，患者无症状，各种心脏负荷试验也无心肌缺血的表现。当冠状动脉管腔狭窄＞50%～75%，安静时尚能代偿，而运动、心动过速、情绪激动造成心肌需氧量增加时，可导致短暂的心肌供氧和需氧间的不平衡，称为“需氧增加性心肌缺血”（demand ischemia），这是引起大多数慢性稳定型心绞痛发作的机制。另一些情况下，由于粥样硬化斑块的破裂或出血、血小板聚集或血栓形成、粥样硬化的冠状动脉（亦可无粥样硬化病变）发生痉挛致冠脉内动脉张力增高，均可使心肌氧供应减少，清除代谢产物也发生障碍，称之为“供氧减少性心肌缺血”（supply ischemia），这是引起大多数心肌梗死和不稳定型心绞痛发生的原因。但在许多情况下，心肌缺血是需氧量增加和供氧量减少两者共同作用的结果。心肌缺血后，氧化代谢受抑，使高能磷酸化合物储备降低，细胞功能随之发生改变。短暂的反复缺血发作可对随后的缺血发作产生抗缺血的保护作用以减少心肌坏死范围或延缓细胞死亡，称为“心肌预适应”（myocardial preconditioning）。而短暂的重度缺血后，虽然心肌的血流灌注和耗氧量已恢复，但仍可发生持久的心肌功能异常伴收缩功能的恢复延缓，称为“心肌顿抑”（myocardial stunning）。心肌长期慢性缺血，心肌功能下调以减少能量消耗，维持心肌供氧、需氧之间新的平衡，以致不发生心肌坏死；当心肌血流恢复后，心肌功能可延迟、完全恢复正常，此现象称为“心肌冬眠”（myocardial hibernation），也是心肌的自身保护机制。持续而严重的心肌缺血则可导致不可逆的心肌细胞损伤和坏死。

【临床类型】

由于冠状动脉病变的部位、范围和程度的不同，本病有不同的临床特点，按照 1979 年世界卫生组织（WHO）发表的“缺血性心脏病”的命名和诊断标准，可将本病归类为：①隐匿型或无症状性冠心病；②心绞痛；③心肌梗死；④缺血性心肌病；⑤猝死（原发性心脏骤停，冠心病猝死的临床表现及防治见本篇第四章“心脏骤停和心脏性猝死”）等 5 型。1980 年第一届全国内科学术会议建议采用世界卫生组织的命名和诊断标准，以利于国际交流。该标准此后未再次修订。而近年来，从提高诊治效果和降低死亡率出发，临床上提出两种综合征的分类：

（一）慢性心肌缺血综合征（chronic ischemic syndrome） 包括隐匿型冠心病、稳定型心绞痛和缺血性心肌病等。

（二）急性冠状动脉综合征（acute coronary syndrome, ACS） 包括：①非 ST 段抬高型 ACS（NSTE-ACS）和②ST 段抬高型 ACS（STE-ACS）两大类。前者包括：不稳定型心绞痛（unstable angina，UA）、非 ST 段抬高型心肌梗死（non-ST-segment elevation myocardial infarction，NSTEMI），后者主要是 ST 段抬高型心肌梗死（ST-segment elevation myocardial infarction，STEMI）。

心绞痛和心肌梗死，中医称之为“厥心痛”、“真心痛”（《内经》）和“胸痹”（《金匮要略》）。认为是“心”气不足，“心”阳不振，以致寒凝气滞，瘀血和痰浊阻碍“心”脉，影响气血运行所致。

第二节　慢性心肌缺血综合征

慢性心肌缺血综合征最具代表性的病种是稳定型心绞痛。心绞痛（angina pectoris）是冠状动脉供血不足，心肌急剧的、暂时的缺血与缺氧所引起的临床综合征。其特点为阵发性的前胸压榨性疼痛感觉，疼痛主要位于胸骨后部，可放射至心前区和左上肢，常发生于劳力或情绪激动时，持续数分钟，休息或含服硝酸甘油制剂后迅速消失。心绞痛多见于男性，多数患者在 40 岁以上，劳累、情绪激动、心律失常、饱食、受寒、阴雨天气、急性循环衰竭等为常见的诱因。

心绞痛可分为若干类型。目前多采用 WHO 分型和 Braunwald 分型。前者是按心绞痛的发作性质进行分型，后者则按心绞痛的发作状况进行分型，分型的目的是为了便于理解心绞痛的不同发病机制以指导治疗和方便临床使用。

（一）WHO 心绞痛分型

1. 劳力性心绞痛（angina pectoris of effort）　是由运动或其他心肌需氧量增加情况所诱发的心绞痛。包括三种类型：①稳定型劳力性心绞痛；②初发型劳力性心绞痛；③恶

化型劳力性心绞痛。

2. 自发性心绞痛(angina pectoris at rest)　与劳力性心绞痛相比，疼痛持续时间一般较长，程度较重，且不易为硝酸甘油所缓解。包括四种类型：①卧位型心绞痛(angina decubitus)；②变异型心绞痛(Prinzmetal's variant angina pectoris)；③中间综合征(intermediate syndrome)；④梗死后心绞痛(postinfarction angina)。

3. 混合性心绞痛(mixed type angina pectoris)　劳力性和自发性心绞痛同时并存。

(二) Braunwald 心绞痛分型　①稳定型心绞痛(stable angina pectoris)；②不稳定型心绞痛(unstable angina pectoris)；③变异型心绞痛。

这两种分型表面上看是有区别的，但实际上又是相容的。WHO 分型中除了稳定型劳力性心绞痛外均为不稳定型心绞痛，此广义不稳定型心绞痛除去变异型心绞痛即为 Braunwald 分型不稳定型心绞痛。

一、稳定型心绞痛

即稳定型劳力性心绞痛，亦称普通型心绞痛，是最常见的心绞痛。指由心肌缺血缺氧引起的典型心绞痛发作，其临床表现在 1～3 个月内相对稳定，即每日和每周疼痛发作次数大致相同，诱发疼痛的劳力和情绪激动程度相同，每次发作疼痛的性质和疼痛部位无改变，疼痛时限相仿，用硝酸甘油后也在相近时间内发生疗效。

【发病机制】

是心肌缺血与缺氧所引起的疼痛。心肌氧耗的多少由心肌张力、心肌收缩强度和心率所决定，故常用"心率×收缩压"(即二重乘积)作为估计心肌氧耗的指标。心肌能量的产生要求大量的氧供。心肌细胞摄取血液氧含量的 65%～75%，而身体其他组织则仅摄取 10%～25%。因此心肌平时对血液中氧的摄取已接近于最大量，对心肌氧供应的增加更多依靠增加冠状动脉的血流量来实现。在正常情况下，冠状循环有很大的储备，其血流量可随身体的生理情况而有显著的变化；在剧烈运动心率加快的同时，小冠状动脉扩张，冠状循环阻力下降，冠脉循环血流量可增加到休息时的 6～7 倍。当大的心外膜冠状动脉管径狭窄超过 50%时，对血流量产生相当的阻力，以至于其传输血流的功能受损，此时冠脉循环的最大储备量下降。然而由于缺血可激活自动调节机制，造成小冠状动脉扩张，使总的冠状动脉阻力趋于正常，静息血流量仍可保持正常；但当心脏负荷加重及其心肌耗氧量增加超过小冠状动脉的扩张储备能力所能代偿时，则发生相对的心肌供血不足。这种由心肌需氧量的增加最终超过固定狭窄的冠状动脉最大代偿供血能力所引起的心肌缺血是稳定型心绞痛最常见的机制。而冠状动脉痉挛(如吸烟过度或神经体液调节障碍)或暂时性血小板聚集、一过性血栓形成以及狭窄局部血液流变学异常所致的血流淤滞等冠状动脉血流的动力性阻塞因素，可导致心肌供血的突然减少，这是产生心绞痛的又一重要因素。此外，突然发生循环血流量减少的情况下(如休克、极度心动过速等)，心肌血液供求之间的矛盾加深，心肌血液供给不足，也可引起心绞痛。

产生疼痛的直接因素，可能是在缺血缺氧的情况下，心肌内积聚过多的代谢产物，如乳酸、丙酮酸、磷酸等酸性物质；或类似激肽的多肽类物质，刺激心脏内自主神经的传入纤维末梢，经上颈神经节至第 5 胸交感神经节和相应的脊髓段，传至大脑，产生疼痛感觉。这种痛觉常投射到与自主神经进入水平相同脊髓段的脊神经所分布的皮肤区域，称为"牵涉痛"，故心绞痛常表现为胸骨后疼痛并放射至左肩、臂和手指。

【病理解剖和病理生理】

稳定型心绞痛患者的冠状动脉造影显示有 1、2 或 3 支冠脉直径减少>70%的病变者分别各有 25%，此外，5%～10%的患者有左冠脉主干狭窄，其余约 15%的患者无显著狭窄。后一种情况提示这些患者的心肌血供和氧供不足可能是冠状动脉痉挛、冠状循环的小动脉病变、血红蛋白和氧的离解异常、交感神经活动过度、儿茶酚胺分泌过多或心肌代谢异常等所致。存在心肌桥时冠状动脉在收缩期管腔明显受压也可导致心绞痛发生(参阅本章第一节"概述")。

【临床表现】

典型稳定型心绞痛发作是劳累时突然发生的位于胸骨体上段或中段之后的压榨性、闷胀性或窒息性疼痛，亦可能波及大部分心前区，可放射至左肩、左上肢前内侧，达无名指和小指，范围有手掌大小，偶可伴有濒死的恐惧感觉，重者还可出汗，往往迫使患者立即停止活动。疼痛历时 1～5 分钟，很少超过 15 分钟；休息或含用硝酸甘油片，在 1～2 分钟内(很少超过 5 分钟)消失。常在体力劳累、情绪激动、受寒、饱食、吸烟时发生，贫血、心动过速或休克亦可诱发。不典型的心绞痛，疼痛可位于胸骨下段、左心前区或上腹部，放射至颈、下颌、左肩胛部或右前胸，疼痛可很轻或仅有左前胸不适或发闷感。

心绞痛发作时，患者表情焦虑，皮肤苍白、冷或出汗。血压可略增高或降低，心率可正常、增快或减慢，以增快居多，可有房性或室性奔马律，心尖区可有收缩期杂音(二尖瓣乳头肌功能失调所致)，第二心音可有逆分裂，还可有交替脉或心前区抬举性搏动等体征。

根据诱发心绞痛的体力活动量，加拿大心血管病学会(CCS)将劳力性心绞痛的严重程度分为四级：①Ⅰ级：日常活动时无症状。较日常活动重的体力活动，如平地小跑步、快速或持重物上三楼、上陡坡等时引起心绞痛。②Ⅱ级：日

常活动稍受限制。一般体力活动，如常速步行1.5～2公里、上三楼、上坡等即引起心绞痛。③Ⅲ级：日常活动明显受限。较日常活动轻的体力活动，如常速步行0.5～1公里、上二楼、上小坡等即引起心绞痛。④Ⅳ级：轻微体力活动（如在室内缓行）即引起心绞痛，严重者休息时亦发生心绞痛。

【诊断】

根据典型的发作特点和体征，含用硝酸甘油后缓解，结合年龄和存在冠心病危险因素，除外其他原因所致的心绞痛，一般即可建立诊断。体格检查对稳定型心绞痛的诊断无重要价值，但可发现基础心脏病的线索。心电图检查是诊断心肌缺血的最常用的无创性检查。心绞痛发作时心电图检查可见以R波为主的导联中ST段压低，T波平坦或倒置，发作过后数分钟内逐渐恢复（图16-8-1）。其他变化还可有传导阻滞（房室或束支阻滞）、左心室肥大、心律失常等，偶有陈旧性心肌梗死表现。静息时50%以上的患者心电图在正常范围，可考虑进行动态心电图记录和（或）心脏负荷试验。后者常用活动平板运动、踏车等动力性负荷试验（图16-8-2）。对不能进行运动试验的患者还可用药物负荷试验包括双嘧达莫（潘生丁）试验、腺苷试验、多巴酚丁胺试验。麦角新碱诱发试验用于诊断冠状动脉痉挛。

放射性核素心脏显像包括心肌灌注显像、心室腔显像、心肌代谢显像等有助于判断心肌缺血或坏死。心肌灌注显像常用^{201}Tl或^{99m}Tc-MIBI静脉注射使正常心肌显影而缺血区不显影的“冷点”显像法，结合运动或药物负荷试验，还可查出静息时心肌无明显缺血的患者（见文末彩图16-8-3）。用^{113m}In、^{99m}Tc标记红细胞或白蛋白行心室血池显影有助于了解室壁运动、心室的射血分数等（参见下文“ST段抬高型心肌梗死”）。

超声心动图检查可通过观察室壁运动有无异常、心腔形态的改变、心室的射血分数等来判断心肌缺血，也可与运动、双嘧达莫、腺苷、多巴酚丁胺等负荷试验结合应用。近年发展的心肌对比超声心动图有助于了解心肌的血流灌注情况和冠脉血流储备。

磁共振显像可同时获得心脏解剖、心肌灌注与代谢、心室功能及冠状动脉成像的信息。心脏X线片可无异常发现或见主动脉增宽、心影增大、肺充血等。电子束X线断层显像（electron beam computed tomography，EBCT）用于检测冠状动脉的钙化、预测冠状动脉狭窄的存在。CT血管造影（computed tomography angiography，CTA）近年来应用广泛，在条件控制良好的情况下，其诊断准确率可达90%以上，而新近320排双源螺旋CT的出现，使其时间和空间分辨率更高，受心律的影响更小。但由于冠状动脉CTA与选择性冠状动脉造影对比的研究资料还不够充分，加之其技术还不够完善，2010年欧洲心脏病协会对于应用CTA诊断冠心病或评估冠心病预后的推荐为Ⅱ类，低于各类心脏负荷试验的推荐，目前CTA还不能完全取代选择性冠状动脉造影，只能作为一种重要补充（图16-8-4）。

选择性冠状动脉造影（selective coronary arteriography）是显示冠状动脉粥样硬化性病变最有价值的有创性检测手段。可分别显影出左、右冠状动脉至直径小到100μm的分支，从而观察到冠状动脉的阻塞性病变（图16-8-5）。如与电子计算机数字减影血管造影法结合进行还能显影更小的分支。

由于冠状动脉造影只是通过造影剂充填的管腔轮廓反映冠脉病变，因此在定性和定量判断冠脉壁上的病变方面存在局限性。冠状动脉血管内超声（intravascular ultrasound，IVUS）成像是将微型超声探头通过心导管送入冠状动脉，从血管腔内显示血管的横断面，不但显示管腔的狭窄情况，还能了解冠状动脉壁的病变情况（图16-8-6）。光学相干断层扫描（optical coherence tomography，OCT）与IVUS相比，分辨率更高，可用于显像病变的性质，不过穿透力较低。冠状动脉血管镜（coronary angioscopy）检查是直接观察冠脉腔的方法，在显示血栓性病变方面有独特的应用价值。血管内多普勒血流速度测定（intravascular Doppler blood flow velocity measurement）则是采用多普勒原理，通过导管或导丝将换能器直接置入冠脉内测定血流速度的技术，能测定冠状动脉血流储备，评价微循环灌注情况等冠脉生理功能情况，冠状动脉内压力测定技术得到的血流储备分数可评价冠状动脉病变导致的机械性梗阻程度。在选择性冠状动脉造影的基础上发展起来的上述有创的技术对冠状动脉病变的形态和冠脉循环的功能评价能提供更多有价值的信息。

我国患者心绞痛发作时的表现常不典型，诊断需谨慎从事。国外也有学者强调心绞痛一词不完全代表痛，部分患者对心肌缺血缺氧的感觉是痛以外的另一些感觉，因而可能否认感觉疼痛。下列几方面有助于临床上判别心绞痛。

（一）性质　心绞痛应是压榨紧缩、压迫窒息、沉重闷胀性疼痛，而非“绞痛”也非刀割样、尖锐痛或抓痛、短促的针刺样或触电样痛、或昼夜不停的胸闷感觉。在少数患者可为烧灼感、紧张感或呼吸短促伴有咽喉或气管上方紧缩感。症状很少为体位改变或深呼吸所影响。

（二）部位　疼痛或不适处常位于胸骨或其邻近，也可发生在上腹至咽部之间的任何水平处，但极少在咽部以上。有时可位于左肩或左臂，偶尔也可位于右臂、下颌、下颈椎、上胸椎、左肩胛骨间或肩胛骨上区，然而位于左腋下或左胸下者很少。对于疼痛或不适感分布的范围，患者常需用整个手掌或拳头来指示，仅用一手指的指端来指示者极少。

（三）时限　多持续数分钟，一般不会超过15分钟。疼痛持续仅数秒钟或不适感（多为闷感）持续整天或数天者均不似心绞痛。

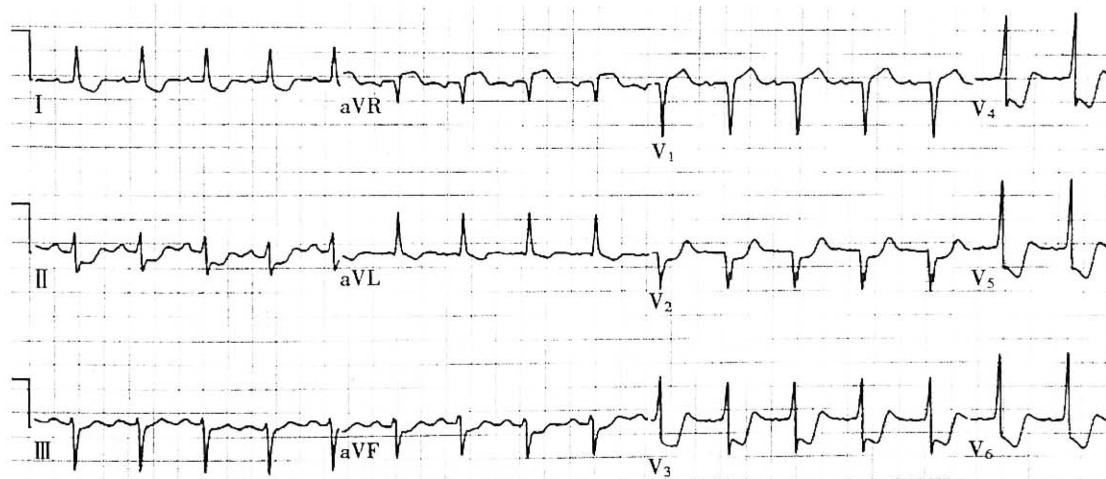


图 16-8-1　稳定型心绞痛症状发作时的心电图

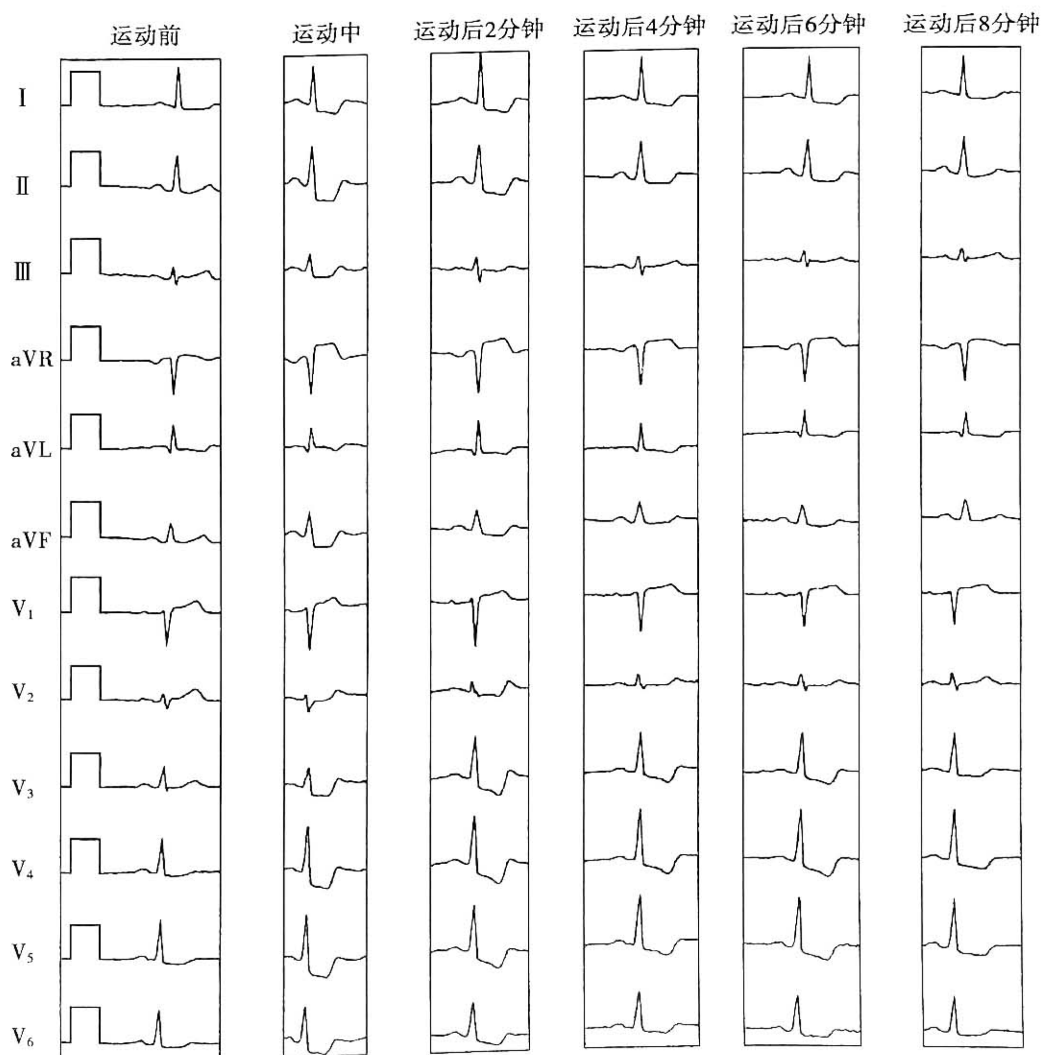


图 16-8-2　活动平板运动试验阳性的心电图

图示运动前心电图各导联无明显 ST-T 改变；运动时心电图除 V_1、aVR 导联外各导联 ST 段明显水平样下降；运动后 2、4、6 和 8 分钟时记录的心电图除 V_1、aVR 导联外各导联 ST 段下降尚未完全恢复

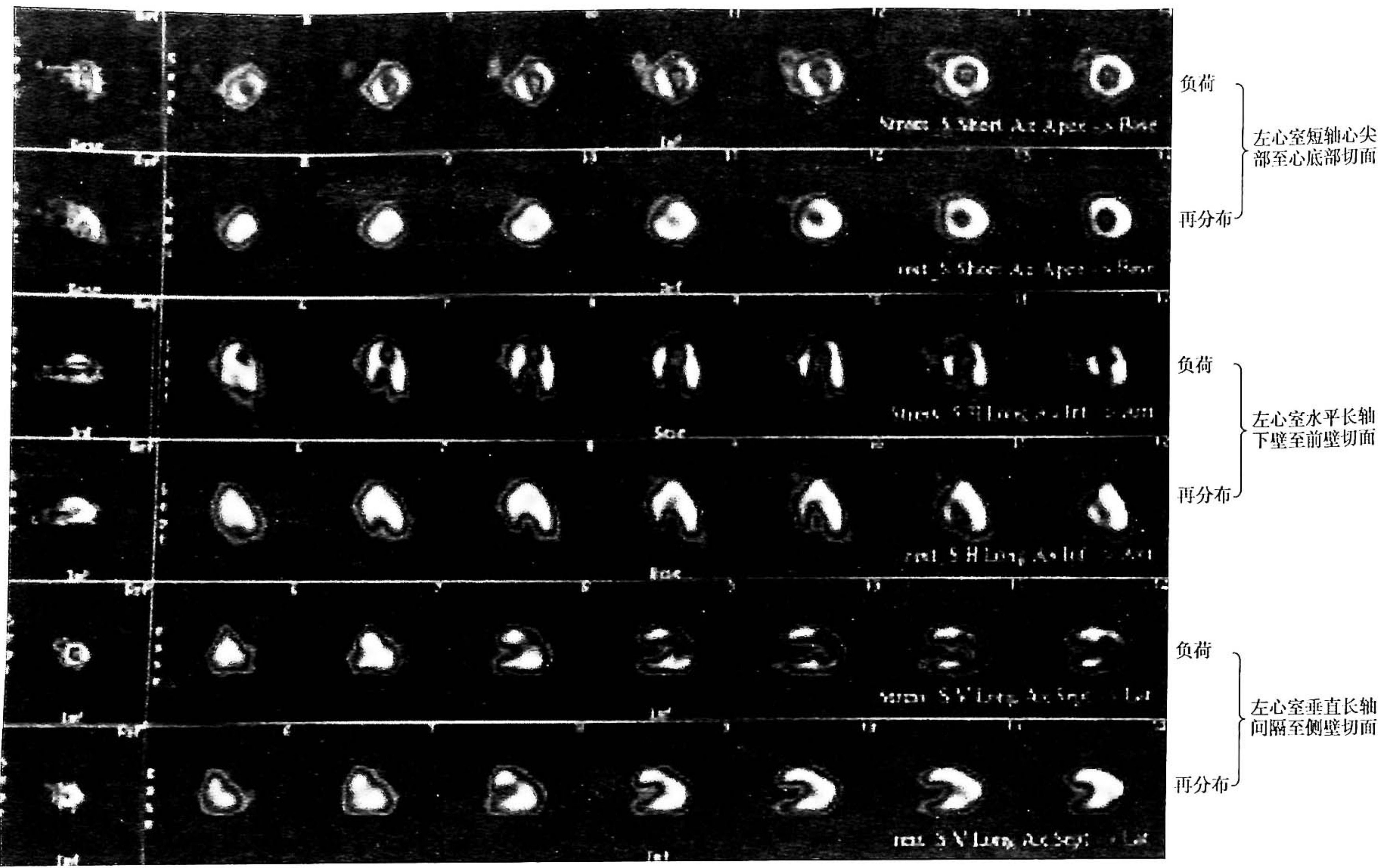


图 16-8-3　^{99m}Tc-MIBI 心肌单光子发射断层显像(负荷/静息一日法)

负荷态和再分布态各层面显影示左室前壁、心尖以及下壁近心尖处在负荷状态下表现为放射性稀疏和缺损，再分布状态下可见明显的放射性填充，为心肌缺血表现。其他各壁未见明显的放射性异常分布。负荷态可见左室心腔扩大

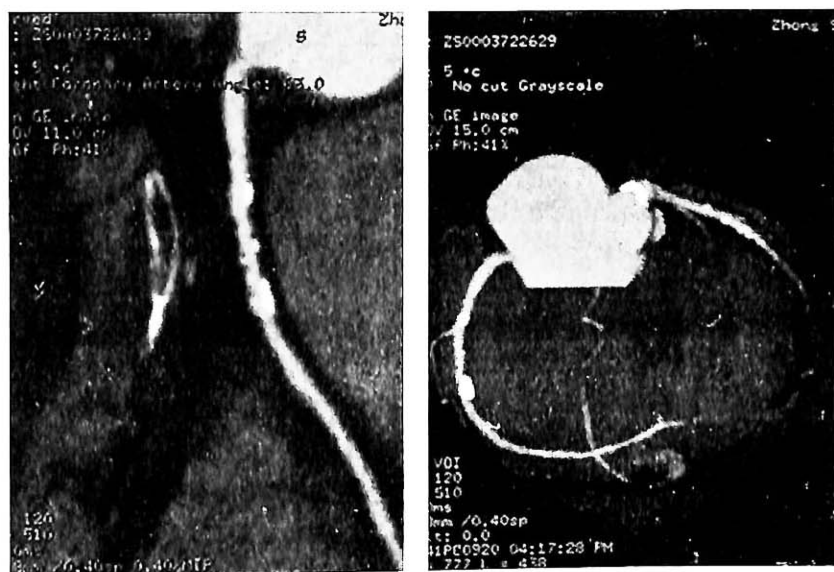


图 16-8-4 多排(320)双源螺旋 CT 冠脉造影和三维重建示冠状动脉三支近中段均见管壁多处局限性增厚，伴斑块状钙化影

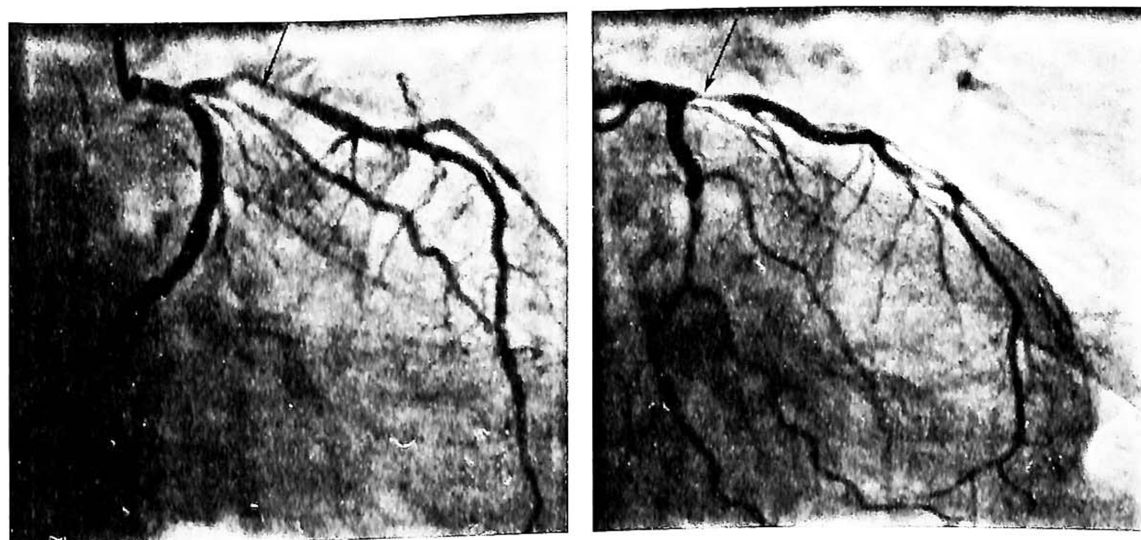


图 16-8-5 选择性左冠状动脉造影(右前斜位 30°+足位 30°)

示左前降支近段明显狭窄(箭头)

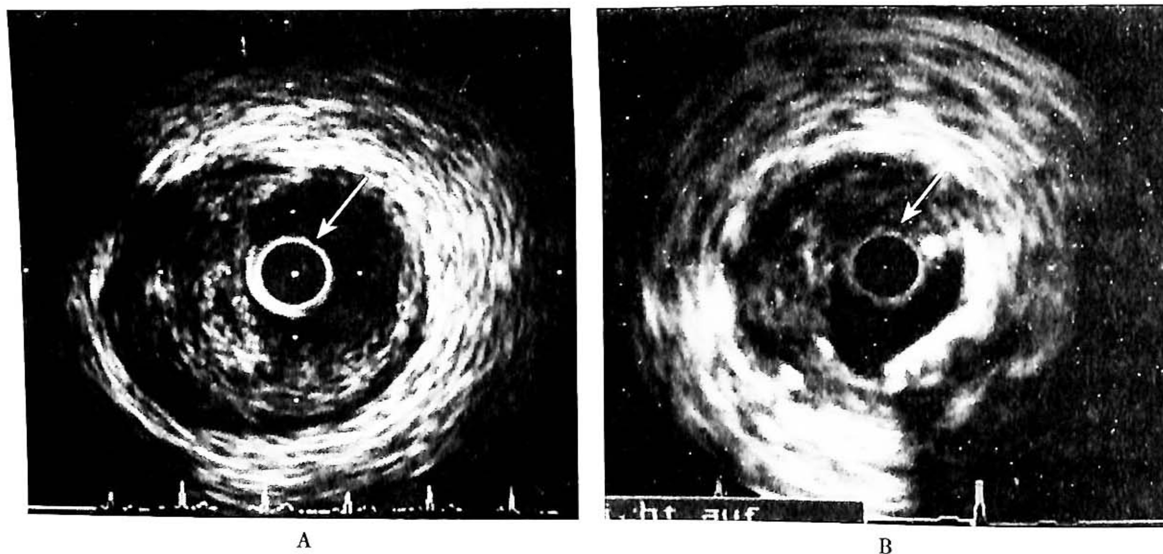


图 16-8-6　冠状动脉内超声显像图

A. 自3点至12点部位的偏心性斑块　B. 向心性斑块，自2点至6点为钙化，表现为强回声，后方有声影。箭头所指为血管内超声导管

（四）诱发因素　多与体力活动或情绪变化（过度兴奋、恐怖、紧张、发怒、烦恼等）有关。通常心绞痛发生在心脏负荷加重的当时而非之后。饱餐、寒冷、感染等情况下心绞痛更易诱发。

（五）缓解方式　休息或舌下含用硝酸甘油片如有效，症状应于数分钟内缓解。在评定硝酸甘油的效应时，还要注意患者所用的药物是否已经失效或接近失效。

【鉴别诊断】

（一）X综合征（syndrome X）　Kemp于1973年提出，晚近，Cannon等建议称其为“微血管性心绞痛”。目前被认为是小冠状动脉内皮依赖性舒张功能障碍、异常的神经刺激或代谢障碍等多种因素所致，以反复发作劳累性心绞痛为主要表现，疼痛亦可在休息时发生。发作时或负荷后心电图可示心肌缺血表现、部分患者超声心动图可示节段性室壁运动异常、核素心肌灌注扫描可发现节段心肌灌注减低和再分布征象。本病多见于绝经期前女性，冠心病的危险因素不明显，疼痛症状不甚典型，冠状动脉造影未见有意义的狭窄但常可见血流缓慢和冠状动脉血流储备降低。治疗反应不稳定但预后良好。

（二）心脏神经症　本病患者常诉胸痛，但为短暂（几秒钟）的刺痛或较持久（几小时）的隐痛，患者常喜欢不时地深吸一大口气或作叹息性呼吸。胸痛部位多在左胸乳房下心尖部附近，或经常变动（参见本篇第十八章“心脏神经症”）。

（三）急性心肌梗死　本病疼痛部位与心绞痛相仿，但性质更剧烈，持续时间可达数小时，含服硝酸甘油多不能使之缓解，常伴有休克、心律失常和（或）心力衰竭，并有发热可有特征性的心电图和心肌损伤标志物的改变

（四）心肌桥（myocardial bridge）　冠状动脉通常行走于心外膜下的结缔组织中，如果一段冠状动脉行走于心肌内，这束心肌纤维被称为心肌桥，行走于心肌桥下的冠状动脉被称为壁冠状动脉。由于壁冠状动脉在每一个心动周期的收缩期中被挤压，而产生远端心肌缺血，临床上可表现为类似心绞痛的胸痛，心律失常，甚至心肌梗死或猝死。冠状动脉造影时可显示该节段收缩期血管腔被挤压，舒张期又恢复正常，被称为挤奶现象（milking effect）。血管内超声更能准确地反映出心肌桥的存在，冠脉内多普勒可呈现特征性的舒张早期血流加速及收缩期前向血流减弱或逆流现象。

（五）其他疾病引起的心绞痛　包括严重的主动脉瓣病变、风湿热或其他原因引起的冠状动脉炎、梅毒性主动脉炎引起冠状动脉口狭窄或闭塞、肥厚型心肌病肥厚心肌相对缺血、先天性冠状动脉畸形等引起的心绞痛，要根据其他临床表现来进行鉴别。

（六）肋间神经痛　本病疼痛常累及1～2个肋间，但并不一定局限在前胸，为刺痛或灼痛，多为持续性而非发作性，咳嗽、用力呼吸和身体转动可使疼痛加剧，沿神经行径处有压痛，手臂上举活动时局部有牵拉疼痛，故与心绞痛不同。

此外，不典型的心绞痛还需与肋骨和肋软骨病变、食管病变、纵隔病变、食管裂孔疝、溃疡病、肠道疾病、颈椎病等所引起的胸、腹疼痛相鉴别。

【预后】

稳定型心绞痛患者，经治疗后症状可缓解或消失，充分的侧支循环建立后可长时间不发作疼痛。决定预后的主要因素为冠状动脉病变范围和心功能。左冠状动脉主干病变

最为严重，左主干狭窄患者第一年的生存率为 70%，三支血管病变及心功能减退的患者（LVEF<25%）的生存率与左主干狭窄相同。

【防治】

对于慢性稳定型心绞痛患者，药物治疗是基石，无论患者是否已经接受血运重建。药物和非药物治疗的目的包括两个方面：一是改善心绞痛症状提高生活质量；二是降低心肌梗死和死亡风险，改善预后。

（一）一般治疗　发作时立刻停止活动，一般患者在休息后症状即可消除。平时应尽量避免各种诱发因素，如过度的体力活动、情绪激动、饱餐等，冬天注意保暖，避免油腻饮食，戒烟限酒。治疗高血压、糖尿病、血脂异常、贫血、甲状腺功能亢进等相关疾病。

（二）药物治疗

1. 改善预后的药物治疗

（1）抗血小板药物：阿司匹林（乙酰水杨酸）类制剂可以抑制血小板在动脉粥样硬化斑块上的聚集，防止血栓形成，同时也通过抑制血栓烷 A_2（TXA_2）的形成，抑制 TXA_2 所导致的血管痉挛。每天 75～100mg 阿司匹林可降低稳定型心绞痛患者心肌梗死、脑卒中和心血管性死亡危险，无禁忌证或不良反应的患者均应长期服用。其他的抗血小板制剂还有氯吡格雷（clopidogrel），因其在稳定型心绞痛患者中应用的资料有限，目前仅仅被推荐用于阿司匹林过敏或不能应用者（参见本章第三节“急性冠状动脉综合征”）；双嘧达莫（dipyridamole，潘生丁）可使血小板内环磷酸腺苷增高，抑制钙离子活性，因可引起所谓的“冠状动脉窃血”，反而使心肌缺血加重引起心绞痛，目前不推荐使用；西洛他唑（cilostazol），是磷酸二酯酶抑制剂，50～100mg，2 次/日。

（2）血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）与血管紧张素Ⅱ受体拮抗药（ARB）：对有心血管危险因素或心血管疾病的患者，ACEI 显著减少心源性死亡、心肌梗死和脑卒中。ACEI 适用于稳定型心绞痛同时伴有其他 ACEI 适应证的患者，如伴高血压、心力衰竭、左心室功能障碍、既往有心肌梗死伴左心室功能障碍或糖尿病等。迄今，ARB 作为与 AECI 作用机制相类似的药物，对于稳定型心绞痛患者，在欧洲已被推荐具有与 ACEI 相同的适应证，但美国 FDA 仍建议 ARB 仅在 ACEI 不能耐受时考虑使用。

（3）调脂药物：对已确诊的冠心病患者，降低低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）的药物能降低不良缺血事件的风险。因此，所有冠心病患者应使用他汀类药物，除非有禁忌证或不能耐受（其用法和类别参见本篇第七章“动脉粥样硬化”）。

（4）β受体阻断药：对于发生过心肌梗死或心力衰竭的高危患者，β受体阻断药可显著降低心血管事件发生率，β受体阻断药对低危的稳定型心绞痛是否有同样的心脏保护作用，尚不清楚。但鉴于其对死亡率和患病率的潜在益处，对于稳定型心绞痛患者应考虑作为起始治疗药物，可根据症状和心率调整剂量。糖尿病患者不是使用β受体阻断药的禁忌证。常用制剂是美托洛尔（metoprolol）平片 12.5～50mg，2 次/日或缓释片 23.75～95mg，1 次/日；阿替洛尔（atenolol，氨酰心安）12.5～25mg，2 次/日；比索洛尔（bisoprolol）2.5～10mg，1 次/日等（以上均为选择性阻滞β1 受体制剂）。其他还有：卡维地洛（carvedilol）12.5～50mg，2 次/日等。

2. 改善症状、减轻缺血发作的药物治疗

（1）硝酸酯制剂：这类药物除扩张冠状动脉，增加冠状循环的血流量外，还通过对周围血管的扩张作用，减低心脏前后负荷和心肌的需氧，从而缓解心绞痛。

1）硝酸异山梨酯：口服二硝酸异山梨酯（isosorbide dinitrate）5～20mg，3 次/日，服后半小时起作用，持续 3～5 小时，缓释制剂药效可维持 12 小时，可用 20mg，2 次/日。单硝酸异山梨酯（isosorbide 5-mononitrate），为长效制剂，20～50mg，每日 1～2 次。患青光眼、颅内压增高、低血压者不宜选用本类药物。

2）长效硝酸甘油制剂：服用长效片剂，硝酸甘油持续而缓慢释放，口服半小时后起作用，持续可达 8～12 小时，可每 8 小时服 1 次，每次 2.5mg。用 2% 硝酸甘油油膏或皮肤贴片（含 5～10mg）涂或贴在胸前或上臂皮肤而缓慢吸收，适于预防夜间心绞痛发作。

在心绞痛发作当时，可使用作用较快的硝酸酯制剂。①硝酸甘油：可用 0.3～0.6mg（国内制剂为 0.5mg/片），舌下含化，1～2 分钟即开始起作用，约半小时后作用消失。延迟见效或完全无效时提示患者并非患心绞痛或 ACS 可能。长期反复应用可产生耐药性，停用 10 小时以上，即可恢复疗效。副作用与各种硝酸酯一样，有头昏、头胀痛、头部跳动感、面红、心悸等，偶有血压下降。因此第一次用药时，患者宜平卧片刻，必要时吸氧；②二硝酸异山梨酯：可用 5～10mg，舌下含化，2～5 分钟见效，作用维持 2～3 小时。此外还有供喷雾吸入用的制剂。

（2）β受体阻断药：阻断拟交感胺类对心率和心肌收缩力的作用，减慢心率、降低血压，减低心肌收缩力和氧耗量，从而预防或减少心绞痛的发作。此外，还减低运动时血流动力的反应，使同一运动量水平上心肌氧耗量减少；使不缺血的心肌区小动脉（阻力血管）缩小，从而使更多的血液通过极度扩张的侧支循环（输送血管）流入缺血区。因此它们也是稳定型心绞痛患者改善心肌缺血的主要药物。当不能耐受β受体阻断药或疗效不满意时可加用或换用钙通道阻断药、长效硝酸酯类。

本药可与硝酸酯制剂合用，但要注意：①两药有协同作用，因而始用剂量应偏小，以免引起体位性低血压等副作用；②停用本药时应逐步减量，如突然停用有诱发心肌梗死的可能；③支气管哮喘以及心动过缓者不用为宜；④剂量应逐渐增加到发挥最大疗效，但要注意个体差异。

（3）钙通道阻断药：本类药物能抑制心肌收缩，减少心肌氧耗；扩张冠状动脉，解除冠状动脉痉挛，改善心肌的供血；扩张周围血管，降低动脉压，减轻心脏负荷；还降低血液黏稠度，抗血小板聚集，改善心肌的微循环。短效二氢吡啶类钙通道阻断药会增加严重的不良心脏事件，不推荐使用，但长效或缓释的血管选择性的二氢吡啶类或非二氢吡啶类钙通道阻断药则是安全、有效的。当出现β受体阻断药应用禁忌或不能耐受时，长效钙通道阻断药可作为首选药物。此外，当β受体阻断药单独应用效果不好时可加用钙通道阻断药以增强抗心绞痛的疗效。常用制剂有：①维拉帕米（verapamil）80mg，3次/日或缓释剂240mg/d，副作用有头晕、恶心、呕吐、便秘、心动过缓、PR间期延长、血压下降等；②地尔硫䓬（diltiazem，硫氮䓬酮）30～90mg，3次/日，其缓释制剂45～90mg，1～2次/日，副作用有头痛、头晕、失眠等；③硝苯地平（nifedipine）缓释制剂20～40mg，1～2次/日，副作用有头痛、头晕、乏力、血压下降、心率增快等，同类制剂有尼群地平（nitrendipine）、尼卡地平（nicardipine）、非洛地平（felodipine）、氨氯地平（amlodipine）等。

本类药可与硝酸酯同服，但维拉帕米和地尔硫䓬与β受体阻断药合用时则有过度抑制心脏的危险。停用本类药时也宜逐渐减量然后停服，以免发生冠状动脉痉挛。

（4）代谢类药物：曲美他嗪（trimetazidine）已有多年临床经验，其单用或与其他药物合用对稳定型心绞痛的有效性已被证实。该药通过抑制脂肪酸氧化、增加葡萄糖代谢而治疗心肌缺血，无血流动力学影响，可与血流动力学药物合用。在传统治疗不能耐受时，可将曲美他嗪作为补充或替代治疗。口服40～60mg/d，分2～3次服用。

（5）窦房结抑制剂伊伐布雷定（ivabradine）：该药是目前唯一的高选择If通道离子抑制剂。伊伐布雷定通过阻断窦房结起搏电流If通道，降低心率，发挥抗心绞痛的作用。该药适用于对β受体阻断药不能耐受、无效或禁忌的患者、β受体阻断药和钙通道阻断药无法控制的患者以及伴有房室传导阻滞的患者。

3. 中医中药治疗　根据中医辨证论治采用治标和治本两法。治标，主要在疼痛期应用，以“通”为主，有活血化瘀、理气、通阳、化痰等法；治本，一般在缓解期应用，以调整阴阳、脏腑、气血为主，有补阳、滋阴、补气血、调理脏腑等法。其中以“活血化瘀”法（常用丹参、红花、川芎、蒲黄、郁金、丹参滴丸或脑心通等）和“芳香温通”法（常用苏合香丸、苏冰滴丸、宽胸丸、保心丸、麝香保心丸等）和“祛痰通络”法（通心络等）最为常用。此外，针刺或穴位按摩治疗也有一定疗效。

（三）血运重建治疗

1. 经皮冠脉介入治疗（PCI）　以往的临床观察显示，用球囊导管行经皮冠脉血管成形术（PTCA）与药物疗法相比能使患者的症状迅速改善、生活质量提高（活动耐量增加），但是对远期心肌梗死的发生和死亡率无显著影响。随着新技术的出现，尤其是新型支架特别是药物洗脱支架和新型抗血小板药物的应用，介入治疗可明显降低患者的心绞痛症状，且再狭窄和靶病变需再次血运重建的发生率显著降低（参见本篇第六章“心血管病的介入治疗”）。

2. 外科治疗　主要是施行主动脉-冠状动脉旁路移植手术（CABG）或内乳动脉远端-冠状动脉吻合术。本手术目前在冠心病发病率高的国家中已成为最普通的择期性心脏外科手术，对缓解心绞痛有较好效果。

本手术适应证：①冠状动脉多支血管病变，尤其是合并糖尿病的患者；②冠状动脉左主干病变；③不适合于行介入治疗的患者；④心肌梗死后合并室壁瘤，需要同时进行室壁瘤切除的患者；⑤狭窄段的远段管腔要通畅，血管供应区有存活心肌。

微创冠状动脉旁路手术，采用非体外循环心脏不停跳的方式，并发症少，患者康复快，因此已被普遍接受。而新近的机器人辅助冠状动脉旁路术则完全腔镜化，手术创伤更小，术后恢复更快，但由于其对团体合作和机器操作培训要求非常严格等诸多因素，目前未被广泛应用。

（四）运动锻炼疗法　适宜的运动锻炼有助于促进侧支循环的发展，增加运动耐量，减轻患者的症状，同时运动有利于患者控制体重、降低血压、血脂水平以及提高胰岛素敏感性等，因此提倡冠心病患者进行适量的运动。其运动强度可以参考患者进行运动负荷试验时的表现来确定。

二、隐匿型冠状动脉粥样硬化性心脏病

隐匿型冠心病（latent coronary heart disease）是无临床症状，但有心肌缺血客观证据（心电活动、心肌血流灌注及心肌代谢等异常）的冠心病，亦称无症状性冠心病。其心肌缺血的心电图表现可见于静息时，或在增加心脏负荷时才出现，常为动态心电图记录所发现，又被称为无症状性心肌缺血（silent myocardial ischemia）。这些患者经过冠状动脉造影或尸检，几乎均证实冠状动脉有明显狭窄病变。

【临床表现】

本病有3种临床类型：①患者有由冠脉狭窄引起心肌缺血的客观证据，但从无心肌缺血的症状；②患者曾患心肌梗死，现有心肌缺血但无心绞痛症状；③患者有心肌缺血发作但有些有症状，有些则无症状，此类患者临床最多见。心肌缺血而无症状的发生机制尚不清楚，可能与下列因素有关：①生理情况下，血浆或脑脊液中内源性阿片类物质（内啡肽）水平的变化，可能导致痛阈的改变。这或许可以解释有些患者在缺血发作时，有时伴随疼痛，而有时无症状；②心肌缺血较轻或有较好的侧支循环；③糖尿病性神经病变、冠状动脉旁路移植术后、心肌梗死后感觉传入径路中断所引起的损伤以及患者的精神状态等，均可导致痛阈的改

变。由于无症状的患者可能突然转为心绞痛或心肌梗死，亦可能逐渐演变为心肌纤维化出现心脏增大，发生心力衰竭或心律失常，个别患者亦可能猝死。及时发现这类患者，可为他们提供及早治疗的机会。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要根据静息、动态或负荷试验的心电图检查，放射性核素心肌显像发现患者有心肌缺血的改变，而无其他原因解释，又伴有动脉粥样硬化的危险因素。进行选择性冠状动脉造影检查或再加作血管内超声显像可确立诊断。无创性的冠脉CT造影也有诊断参考价值。

鉴别诊断要考虑引起ST段和T波改变的其他疾病，如各种器质性心脏病，尤其是心肌炎、心肌病、心包病，电解质失调，内分泌病和药物作用等情况，都可引起心电图ST段和T波改变，但根据这些疾病和情况的临床特点，不难作出鉴别。心脏神经症患者可因肾上腺素能β受体兴奋性增高而在心电图上出现ST段和T波变化，应予鉴别（参见本篇第十八章“心脏神经症”）。

【预后】

完全无症状的患者预后与冠状动脉病变的范围、程度相关，而与有无症状无关。稳定型心绞痛患者合并无症状性心肌缺血发作时，是否会影响患者的预后，目前尚有争论，但动态心电图监测时有频繁发作ST段压低，其随后发生心脏事件的风险比不发作或几乎不发作者高。总缺血负荷（total ischemic burden）即有症状与无症状缺血之和可作为预测冠心病患者预后的指标。

【防治】

控制各种危险因素和采用防治动脉粥样硬化的各种措施防止动脉粥样硬化的进展和发生心血管事件是最重要的治疗手段。硝酸酯类、β受体阻断药和钙通道阻断药可减少或消除无症状性心肌缺血的发作，联合用药效果更好。药物治疗后仍持续有心肌缺血发作者，应行冠状动脉造影以明确病变的严重程度，并考虑进行血运重建手术治疗。

三、缺血性心肌病

缺血性心肌病（ischemic cardiomyopathy，ICM）是指由于长期心肌缺血导致心肌局限性或弥漫性纤维化，从而产生心脏收缩和（或）舒张功能受损，引起心脏扩大或僵硬、充血性心力衰竭、心律失常等一系列临床表现的综合征。其临床表现与特发性扩张型心肌病相似，但在本质上ICM是一种由冠状动脉供血减少引起的严重心肌功能失常。

【病理解剖和病理生理】

缺血性心肌病主要由冠状动脉粥样硬化性狭窄、闭塞、痉挛和毛细血管网的病变所引起。心肌细胞的减少和坏死可以是心肌梗死的直接后果，也可因慢性累积性心肌缺血而造成。心肌细胞坏死、残存的心肌细胞肥大、纤维化或瘢痕形成以及心肌间质胶原沉积增加等均可发生，几乎成为缺血性心肌病的一种结构模式，可导致室壁张力增加及室壁硬度异常、心脏扩大及心力衰竭等。病变主要累及左心室肌和乳头肌，也累及起搏和传导系统。心室壁上既可以有块状的成片坏死区，也可以有非连续性多发的灶性心肌损害存在。

近年来，已初步认为细胞凋亡即一种因环境刺激引起的受基因调控的非炎症性细胞死亡是缺血性心肌病的细胞学基础，而坏死则是细胞受到严重和突然损伤后所发生的死亡。细胞凋亡与坏死共同形成了细胞生命过程中两种不同的死亡机制。细胞凋亡可以由严重的心肌缺血、再灌注损伤、心肌梗死和心脏负荷增加等诱发，并可能对缺血性心肌病的发生和发展产生重要影响。

此外，内皮功能紊乱可以促进缺血性心肌病患者的心肌缺血，从而影响左心室功能。

【临床表现】

（一）心力衰竭　心力衰竭的表现多逐渐发生，大多先出现左心衰竭。在心肌肥厚阶段，心脏顺应性降低，引起舒张功能不全。随着病情的发展，收缩功能也衰竭。然后右心也发生衰竭，出现相应的症状和体征。

（二）心绞痛　心绞痛是缺血性心肌病患者常见的临床症状之一，但并不是必备的症状，部分患者可无明显的心绞痛或心肌梗死史。随着心力衰竭症状的日渐突出心绞痛发作逐渐减少甚至完全消失。

（三）心脏增大　心脏逐渐增大，以左心室增大为主，可先肥厚，以后扩大，后期则两侧心脏均扩大。

（四）心律失常　可出现各种心律失常，这些心律失常一旦出现常持续存在，其中以过早搏动（室性或房性）、心房颤动和束支传导阻滞为多见。有些患者在心脏还未明显增大前已发生心律失常。

（五）血栓和栓塞　发生心力衰竭时血栓和栓塞较常见，主要是由于心脏扩大、心房颤动，心腔内易形成附壁血栓；长期卧床而未进行肢体活动的患者易并发下肢静脉血栓形成。栓子脱落后发生肺、脑栓塞。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要依靠动脉粥样硬化的证据和摒除可引起心脏扩大、心力衰竭和心律失常的其他器质性心脏病。有下列表现者应考虑ICM：①心脏有明显扩大以左心室扩大为主；②超声心动图有心功能不全征象；③冠状动脉造影发现多支冠状动脉狭窄病变。但是必须除外由冠心病和心肌梗死后引起的乳头肌功能不全、室间隔穿孔以及由孤立的室壁瘤等原因导致心脏血流动力学紊乱引起的心力衰竭和心

脏扩大，它们并不是心肌长期缺氧缺血和心肌纤维化的直接结果。

鉴别诊断要考虑与心肌病（特别是特发性扩张型心肌病、克山病等）、心肌炎、高血压心脏病、内分泌病性心脏病等鉴别。

【预后】

本病预后不佳，5年病死率约50%～84%。心脏显著扩大特别是进行性心脏增大，严重心律失常和射血分数明显降低为预后不佳的预测因素。死亡原因主要是进行性心力衰竭、心肌梗死、严重心律失常和猝死。

【防治】

早期的内科防治甚为重要，有助于推迟心力衰竭的发生发展。要控制冠心病危险因素，积极治疗各种形式的心肌缺血。治疗心力衰竭以应用利尿药和血管紧张素转换酶抑制剂（或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药）为主。β阻断药长期应用可改善心功能，降低病死率。正性肌力药可作为辅助治疗，但强心苷宜用作用和排泄快速的制剂。应用曲美他嗪，可改善呼吸困难，解除残留的心绞痛症状并减少对其他辅助治疗的需要。对既往有血栓栓塞史、心脏明显扩大、心房颤动或超声心动图证实有附壁血栓者应给予抗凝治疗。心律失常中的病态窦房结综合征和房室传导阻滞而有阿-斯综合征发作者，宜及早安置永久性人工心脏起搏器；对室性心律失常首先要衡量药物治疗的获益/风险比值，症状显著而药物治疗利大于弊时选用β受体阻断药，忌用Ⅰ类抗心律失常药。胺碘酮的心脏副作用小，应优先选用。有相应指征的患者，可行PCI（包括冠状动脉内支架术）或CABG。另外，对经内科系统治疗心力衰竭不能控制，又无外科手术矫正指征，预计生存时间不超过48小时者可给予左心室辅助装置，作为向心脏移植过渡的手段。晚期患者常是心脏移植手术的主要对象。此外，左心室减容术（left ventricular reduction）和动力性心肌成形术（dynamic cardiomyoplasty）对缺血性心肌病患者的效果如何尚有待评价。近年来，新的治疗技术如自体骨髓细胞移植、血管内皮生长因子（VEGF）基因治疗、肿瘤坏死因子（TNF）α抗体、选择性内皮素（ET）α受体阻断药、人B型钠利尿肽已试用于临床，为缺血性心肌病治疗带来了新的希望。

第三节　急性冠状动脉综合征

急性冠状动脉综合征（acute coronary syndrome，ACS）指冠心病中急性发病的临床类型，包括ST段抬高型心肌梗死、非ST段抬高型心肌梗死和不稳定型心绞痛。近年又将前者称为ST段抬高型ACS，约占1/4（包括小部分变异型心绞痛），后两者合称为非ST段抬高型ACS，约占3/4。它们主要涵盖了以往分类中的Q波性急性心肌梗死（AMI）、非Q波性AMI和不稳定型心绞痛。

一、不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死（非ST段抬高型急性冠状动脉综合征）

不稳定型心绞痛（unstable angina，UA）指介于稳定型心绞痛和急性心肌梗死之间的临床状态，包括了除稳定型劳力性心绞痛以外的初发型、恶化型劳力性心绞痛和各型自发性心绞痛。它是在粥样硬化病变的基础上，发生了冠状动脉内膜下出血、斑块破裂、破损处血小板与纤维蛋白凝集形成血栓、冠状动脉痉挛以及远端小血管栓塞引起的急性或亚急性心肌供氧减少所致。它是ACS中的常见类型。若UA伴有血清心肌坏死标志物明显升高，此时可确立非ST段抬高型心肌梗死（NSTEMI）的诊断。

【发病机制】

ACS有着共同的病理生理学基础，即在冠状动脉粥样硬化的基础上，粥样斑块破裂或糜烂、溃疡，并发血栓形成，导致病变血管完全性或非完全性闭塞。ACS是否发生主要取决于斑块的稳定性，与斑块的大小无直接关系。不稳定斑块具有如下特征：脂质核较大，纤维帽较薄，含大量的巨噬细胞和T淋巴细胞，血管平滑肌细胞含量较少。它在外因如情绪激动、剧烈运动或寒冷刺激作用下，由于血流动力学改变，使纤维帽破裂，脂核溢出，基质暴露，血小板和内皮下的黏附因子发生黏附和聚集，形成富含血小板的白血栓，使管腔不完全闭塞，血流突然减少或间断性中断，血小板激活并释放活性物质，使血管收缩加剧，造成不同的心肌缺血事件，临床表现为UA/NSTEMI。其他原因还包括动力性阻塞（冠状动脉痉挛或收缩）、进行性机械性阻塞、炎症和（或）感染、继发性UA即心肌氧耗增加或氧输送障碍的情况包括贫血、感染、甲状腺功能亢进、心律失常、血液高黏稠状态或低血压等。

近年来的研究发现，导致粥样斑块破裂的机制如下：①斑块内T淋巴细胞通过合成细胞因子γ干扰素（interferon-γ）能抑制平滑肌细胞分泌间质胶原使斑块纤维帽结构变薄弱；②斑块内巨噬细胞、肥大细胞可分泌基质金属蛋白酶（metalloproteinase），加速纤维帽胶原的降解，使纤维帽变得更易受损；③冠脉管腔内压力升高、冠脉血管张力增加或痉挛、心动过速时心室过度收缩和扩张所产生的剪切力以及斑块滋养血管破裂均可诱发与正常管壁交界处的斑块破裂。由于收缩压、心率、血液黏稠度、内源性组织纤溶酶原激活剂（t-PA）活性、血浆肾上腺素和皮质激素水平的昼夜节律性变化一起，使每天晨起后6时至11时最易诱发冠脉斑块破裂和血栓形成，由此产生了每天凌晨和上午MI高发的规律。

【病理解剖】

病变血管供血的心肌是否坏死取决于冠状动脉病变严重程度、持续时间和侧支循环的开放程度。如果冠脉闭塞时间短，累计心肌缺血<20分钟，组织学上无心肌坏死，也无心肌酶或其他标志物的释出，心电图呈一过性心肌缺血改变，临床上就表现为UA；如果冠脉严重阻塞时间较长，累计心肌缺血>20分钟，组织学上有心肌坏死，血清心肌坏死标志物也会异常升高，心电图上呈持续性心肌缺血改变而无ST段抬高和病理性Q波出现，临床上即可诊断为NSTEMI。NSTEMI虽然心肌坏死面积不大，但心肌缺血范围往往不小，临床上依然很高危；这可以是冠状动脉血栓性闭塞已有早期再通，或痉挛性闭塞反复发作，或严重狭窄的基础上急性闭塞后已有充分的侧支循环建立的结果。NSTEMI时的冠脉内附壁血栓多为白血栓；也有可能是斑块成分或血小板血栓向远端栓塞所致；偶有由破裂斑块疝出而堵塞冠脉管腔者被称为斑块灾难(plaque disaster)。

【临床表现】

UA的临床表现一般具有以下三个特征之一：①静息时或夜间发生心绞痛常持续20分钟以上；②新近发生的心绞痛(病程在2个月内)且程度严重；③近期心绞痛逐渐加重(包括发作的频度、持续时间、严重程度和疼痛放射到新的部位)。发作时可有出汗、皮肤苍白湿冷、恶心、呕吐、心动过速、呼吸困难、出现第三或第四心音等表现。而原来可以缓解心绞痛的措施此时变得无效或不完全有效。UA和NSTEMI中较少有严重的左心室功能不全所致的低血压(心源性休克)。

UA或NSTEMI的Braunwald分级是根据UA发生的严重程度将之分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ级，而根据其发生的临床环境将之分为A、B、C级：

Ⅰ级：初发的、严重或加剧性心绞痛。发生在就诊前2个月内，无静息时疼痛。每日发作3次或3次以上，或稳定型心绞痛患者心绞痛发作更频繁或更严重，持续时间更长，或诱发疼痛的体力活动阈值降低。

Ⅱ级：静息型亚急性心绞痛。在就诊前1个月内发生过1次或多次静息性心绞痛，但近48小时内无发作。

Ⅲ级：静息型急性心绞痛。在48小时内有1次或多次静息性心绞痛发作。

A级：继发性UA。在冠状动脉狭窄的基础上，同时伴有冠状动脉血管床以外的疾病引起心肌氧供和氧需之间平衡的不稳定，加剧心肌缺血。这些因素包括：贫血、感染、发热、低血压、快速性心律失常、甲状腺功能亢进、继发于呼吸衰竭的低氧血症。

B级：原发性UA。无可引起或加重心绞痛发作的心脏以外的因素，且患者两周内未发生过心肌梗死。这是UA的常见类型。

C级：心肌梗死后UA。在确诊心肌梗死后两周内发生的UA。

【危险分层】

由于不同的发病机制造成不同类型ACS的近、远期预后有较大的差别，因此对于ACS患者进行及时合理的风险评估，不仅有助于判断预后，更重要的是有助于选择合理的治疗策略。缺血危险评分的方法有很多种，推荐使用全球急性冠状动脉事件注册研究(GRACE)风险积分、心肌梗死溶栓试验(TIMI)或血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体拮抗药治疗不稳定型心绞痛(PURSUIT)风险模型。美国心脏病学院/美国心脏病协会(ACC/AHA)将具有以下临床或心电图情况中的一条作为高危非ST段抬高型ACS患者的评判标准：①缺血症状在48小时内恶化；②长时间进行性静息性胸痛(>20分钟)；③低血压，新出现杂音或杂音突然变化、心力衰竭，心动过缓或心动过速，年龄>75岁；④心电图改变：静息心绞痛伴一过性ST段改变(>0.05mV)，新出现的束支传导阻滞，持续性室性心动过速；⑤心肌标志物(TnI、TnT)明显增高(>0.1ng/ml)。中危为无高危特征但具备下列中的1条：①既往有心肌梗死、周围或脑血管疾病、冠脉搭桥或使用阿司匹林；②长时间(>20分钟)静息胸痛已缓解，或过去2周内新发CCS分级Ⅲ级或Ⅳ级心绞痛，但无长时间静息性胸痛，并有重度或中度冠状动脉疾病可能；夜间心绞痛；③年龄>70岁；④心电图改变：T波倒置>0.2mV，病理性Q波或多个导联静息ST段压低<0.1mV；⑤TnI或TnT轻度升高(即<0.1ng/ml，但>0.01ng/ml)。低危为无上述高危、中危特征，但有下列特征：①心绞痛的频率、程度和持续时间延长，诱发胸痛阈值降低，两周至2个月内新发心绞痛；②胸痛期间心电图正常或无变化；③心脏标志物正常。近年来，在结合上述指标的基础上，将更为敏感和特异的心肌生化标志物用于危险分层，其中最具代表性的是心肌特异性高敏肌钙蛋白T或I(hs-TnT、hs-TnI)、高敏C反应蛋白(HsCRP)、脑钠尿肽(BNP或NT-proBNP)、肾小球滤过率(GFR)和半胱氨酸蛋白酶抑制剂C(Cystatin C)。

出血是NSTE-ACS患者首要评估的不良事件之一，其发生率与患者远期预后呈正相关，所以ESC指南还强调了出血危险评分，并推荐CRUSADE出血危险评分。

【诊断与鉴别诊断】

对年龄>30岁的男性和>40岁的女性(糖尿病患者更年轻)主诉符合上述临床表现的心绞痛时应考虑ACS，但须先与其他原因引起的疼痛相鉴别。随即进行一系列的心电图和心肌标志物的检测，以判别为UA、NSTEMI抑或是STEMI。

心电图应在患者到达急诊室10分钟内完成。初始心电图未能诊断者，应每隔15～30分钟做一次心电图检查，

必要时应追加 V_7～V_9 导联以排除左回旋支闭塞导致的心肌梗死。ST-T 动态变化是 UA/NSTEMI 最可靠的心电图表现。UA 发作时心电图可出现两个或更多的相邻导联 ST 段下移≥0.1mV 和(或)对称性 T 波倒置；如心电图变化持续 12 小时以上，则提示可能发生 NSTEMI。(图 16-8-7)。

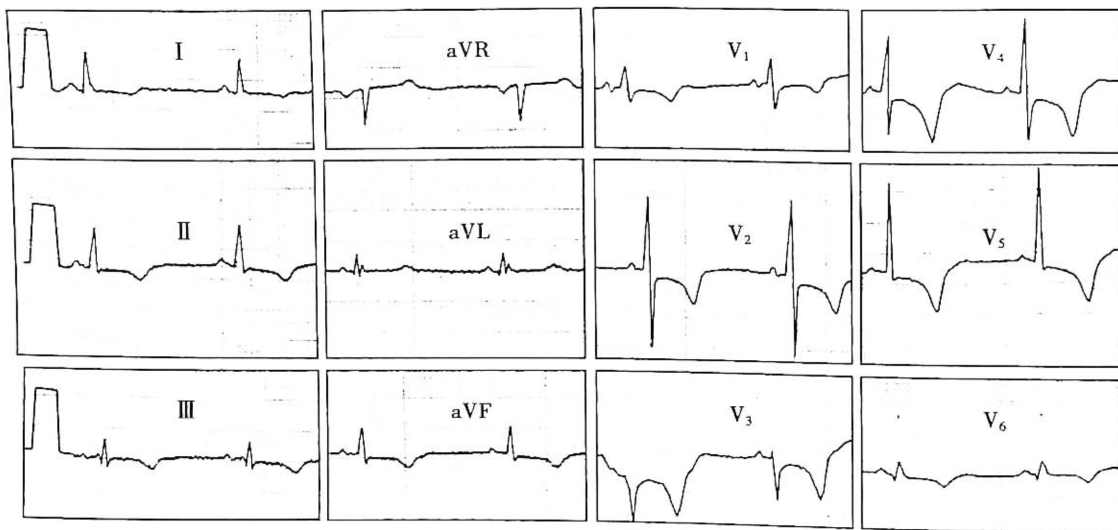


图 16-8-7　急性非 ST 段抬高型心肌梗死的心电图

UA 时，心肌标志物一般无异常增高；NSTEMI 时，血肌钙蛋白或 CK-MB 常有明显升高。NSTE-ACS 早期明确诊断是优化治疗的前提，血清肌钙蛋白增高是诊断 NSTEMI 的金指标。然而，大多数 NSTEMI 患者症状出现后 4 小时血清肌钙蛋白才开始升高，甚至部分患者出现假阴性结果，从而延误诊断和治疗。2011 年 ESC 指南首次推荐通过检测高敏肌钙蛋白对 NSTE-ACS 患者进行快速诊断筛查。NSTEMI 患者可在胸痛发作后 3 小时内检测到高敏肌钙蛋白，从而达到早期诊断、早期治疗的目的。高敏肌钙蛋白 T 或 I 及 C 反应蛋白升高是诊断 NSTEMI 的重要指标，如无肌钙蛋白测定条件也可采用 CK-MB。对疑诊 ACS 的患者，总 CK、天冬氨酸氨基转移酶(AST、SGOT)和乳酸脱氢酶(LDH)不再作为心肌损伤检测的初始指标。

需施行各种介入性治疗时，可先行选择性冠状动脉造影，必要时行 IVUS、OCT 或血管镜检查，明确病变情况。

鉴别诊断要考虑下列疾病：

(一) 急性心包炎　尤其是急性非特异性心包炎，表现为胸膜刺激性疼痛，向肩部放射，前倾坐位时减轻，可闻及心包摩擦音，心电图表现除 aVR 导联外的其余导联 T 段呈弓背向下型抬高，无面向和背向导联的镜像改变。

(二) 急性肺动脉栓塞　肺动脉大块栓塞常可引起胸痛、咯血、气急和休克，但有右心负荷急剧增加的表现。相应病史、心电图、D-二聚体检测及肺动脉螺旋 CT 造影有助于鉴别。

(三) 急腹症　急性胰腺炎、消化性溃疡穿孔、急性胆囊炎、胆石症等，患者可有上腹部疼痛及休克，可能与 ACS 患者疼痛波及上腹部者混淆。但仔细询问病史和体格检查，进行针对性的特殊检查和实验室检查，有助于鉴别，心电图检查和血清肌钙蛋白、心肌酶等测定有助于 UA/NSTEMI 明确诊断。

(四) 主动脉夹层　向背部放射的严重撕裂样疼痛伴有呼吸困难或晕厥，但无 AMI 心电图变化者，应警惕主动脉夹层。后者也可延伸至心包，导致心脏压塞或冠状动脉开口撕裂。主动脉 CT 造影或磁共振主动脉断层显像以及超声心动图有助于明确诊断。

(五) 其他疾病　急性胸膜炎、自发性气胸、带状疱疹等心脏以外疾病引起的胸痛，依据特异性体征、X 线胸片和心电图特征不难鉴别。

【预后】

约 30% 的 UA 患者在发病 3 个月内发生 MI，猝死较少见，其近期病死率低于 NSTEMI 或 STEMI。但 UA 或 NSTEMI 的远期病死率和非致死性事件的发生率高于 STEMI，这可能与其冠状动脉病变更严重有关。

【防治】

ACS 是内科急症，治疗结果主要受是否迅速诊断和治疗的影响，因此应及早发现，及早住院，并加强住院前的就地处理。UA 或 NSTEMI 的治疗目标是稳定斑块、治疗残余心肌缺血和并发症、进行长期的二级预防。

(一) 一般治疗　患者应住入冠心病监护病室，卧床休息至少 12～24 小时，给予持续心电监护。病情稳定或血运重建后症状控制，应鼓励早期活动。下肢作被动运动可防止静脉血栓形成。活动量的增加应循序渐进。应尽量对患者进行必要的解释和鼓励，使其能积极配合治疗而又解除焦虑和紧张，可以应用小剂量的镇静剂和抗焦虑药物(常用

苯二氮䓬类)，使患者得到充分休息和减轻心脏负担。保持大便通畅，便时避免用力，如便秘可给予缓泻剂。有明确低氧血症(动脉血氧饱和度低于90%)或存在左心室功能衰竭时才需补充氧气。最初饮食应以容易消化的流质、半流质为主，宜少量多餐，钠盐和液体的摄入量应根据汗量、尿量、呕吐量及有无心力衰竭而作适当调节。

(二) 抗栓治疗 患者应给予积极的抗栓治疗而非溶栓治疗。抗栓治疗包括抗血小板和抗凝两部分，可预防冠状动脉内进一步血栓形成、促进内源性纤溶活性溶解血栓和减少冠状动脉狭窄程度，从而可预防冠状动脉完全阻塞的进程和减少事件进展的风险。

1. 抗血小板治疗

(1) 环氧化酶抑制剂：阿司匹林可降低ACS患者短期和长期死亡危险。若无禁忌证，ACS患者入院时都应迅速给予阿司匹林，起始负荷剂量为300mg(非肠溶制剂)，首剂应嚼碎可加快吸收，以便迅速抑制血小板激活状态，以后改用小剂量75～100mg/d，如无禁忌证或不耐受应无限期使用。阿司匹林主要的不良反应是胃肠道反应和上消化道出血，部分患者还存在血小板抵抗现象。对有胃肠道出血或消化道溃疡病史者，推荐联合用质子泵抑制剂。

(2) 二磷酸腺苷(ADP)受体拮抗药：氯吡格雷和噻氯匹定属噻吩吡啶类衍生物，能选择性阻断血小板ADP受体，从而抑制ADP诱导的血小板聚集。噻氯匹定起效较慢和不良反应较多，已少用。对于NSTE-ACS患者无论是否行介入治疗，阿司匹林加氯吡格雷均为常规治疗，联合应用12个月，对于置入药物支架的患者这种联合治疗时间应更长。氯吡格雷起始负荷剂量为300mg，以后75mg/d维持。对于阿司匹林不能耐受的患者，氯吡格雷可替代阿司匹林作为长期的抗血小板治疗。

普拉格雷(prasugrel)和替卡格雷(ticagrelor)是近年上市的新型ADP P2Y12受体拮抗药，前者是新一代噻吩吡啶类药物，而后者是另一类抗血小板药物，属环戊基-三唑并嘧啶。与氯吡格雷相比，两者具有抗血小板聚集作用更强、起效快、作用更持久的特点。因此最新ESC指南推荐：对首次接受P2Y12受体拮抗药的患者(尤其有糖尿病者)，若冠脉病变明确且拟行PCI，则推荐普拉格雷(负荷剂量60mg，维持剂量10mg/d)，除非患者具有威胁生命的高危出血风险或其他禁忌证，故年龄>75岁、体重<60公斤、既往有脑卒中或TIA者不推荐使用；对所有中、高危缺血事件者(无论初始治疗策略如何，及是否接受了氯吡格雷预处理)，推荐替卡格雷(负荷剂量180mg，维持剂量90mg/每天2次)。在不能得到替卡格雷和普拉格雷的情况下，推荐使用氯吡格雷(负荷剂量300mg，维持剂量75mg/d)。但AHA指南推荐的P2Y12受体拮抗药还是以氯吡格雷为代表。药物保守治疗的患者，氯吡格雷至少使用1个月，最好一年；行PCI者，使用氯吡格雷至少一年。不建议使用双嘧达莫。

(3) 血小板膜糖蛋白Ⅱb/Ⅲa(GPⅡb/Ⅲa)受体拮抗药：激活的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体与纤维蛋白原结合，形成在激活血小板之间的桥梁，导致血小板血栓形成。阿昔单抗(abciximab)是直接抑制糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体的单克隆抗体，在血小板激活起重要作用的情况下，特别是患者接受介入治疗时，该药多能有效地与血小板表面的糖蛋白Ⅱb/Ⅲa受体结合，从而抑制血小板的聚集，可明显降低急性和亚急性血栓形成的发生率。一般使用方法是先静注冲击量(bolus)0.25mg/kg，然后10μg/(kg·h)静滴12～24小时，PCI术前6小时内开始应用该类药物，疗效更好。合成的该类药物还包括替罗非班(tirofiban)和依替非巴肽(eptifibatide)。替罗非班是目前国内GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药的唯一选择，其用法：ACS保守治疗：负荷量0.4μg/(kg·min)，30分钟；维持量0.1μg/(kg·min)，48～108小时。ACS介入治疗：负荷量10μg/(kg·min)，静推>3分钟；维持量0.15μg/(kg·min)，静脉泵入24～36小时。肌酐清除率<30ml/min者减半。

目前各种指南均建议GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药可应用于接受PCI的NSTE-ACS患者和选用保守治疗策略的中高危NSTE-ACS的患者。在PCI治疗中不推荐造影前常规使用GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药。作为上游GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药的治疗选择，阿昔单抗仅用于24小时内计划行PCI的患者，否则依替非巴肽或替罗非班是GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药的首选。阿昔单抗不推荐用于不准备行PCI的患者。近年来还合成了多种GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药的口服制剂，但其在剂量、生物利用度和安全性方面均需进一步研究。

(4) 环核苷酸磷酸二酯酶抑制剂：西洛他唑除有抗血小板聚集和舒张外周血管作用外，还具有抗平滑肌细胞增生、改善内皮细胞功能等作用。但目前西洛他唑预防PCI术后急性并发症的研究证据尚不充分，所以仅作为阿司匹林不耐受或氯吡格雷耐药患者的替代药物。

2. 抗凝治疗 除非有禁忌证(如活动性出血或已应用链激酶或复合纤溶酶链激酶)，所有患者应在抗血小板治疗的基础上常规接受抗凝治疗，抗凝治疗药物的选择应根据治疗策略以及缺血和出血事件的风险。常用的抗凝药包括普通肝素、低分子肝素、磺达肝癸钠(fondaparinux sodium)和比伐卢定(bivalirudin)。

(1) 肝素和低分子肝素：肝素的推荐剂量是先给予85U/kg静注，然后以18U/(kg·h)的速度静脉滴注维持，治疗过程中需注意开始用药或调整剂量后6小时测定部分激活凝血酶时间(APTT)，根据APTT调整肝素用量，使APTT控制在50～70秒。但是，肝素对富含血小板的血栓作用较弱，且肝素的作用可由于肝素结合血浆蛋白而受影响。未口服阿司匹林的患者停用肝素后可能使胸痛加重，与停用肝素后引起继发性凝血酶活性增高有关。因此，肝素以逐渐停用为宜。低分子肝素与普通肝素相比，具有更

合理的抗Ⅹa因子和Ⅱa因子活性的作用，可以皮下应用，不需要实验室监测，临床观察表明，低分子肝素较普通肝素有疗效肯定、使用方便的优点。使用低分子肝素的参考剂量：依诺肝素（enoxaparin）40mg、那曲肝素（fraxiparin 或 nadroparin）0.4ml 或达肝素（fagmin 或 dalteparin）5000～7500IU，皮下注射，每 12 小时一次，通常在急性期用 5～6 天。

（2）磺达肝癸钠：是选择性Ⅹa因子间接抑制剂。最近研究表明磺达肝癸钠用于 NSTE-ACS 的抗凝治疗不仅能有效减少心血管事件，而且大大降低出血风险。因此，ESC 指南建议无论是药物保守治疗或介入治疗，抗凝治疗优先推荐使用磺达肝癸钠（2.5mg/d，皮下注射）；当没有磺达肝癸钠时，推荐给予依诺肝素（1mg/kg，2 次/日）；如果没有磺达肝癸钠或依诺肝素，则推荐给予普通肝素[活化部分凝血活酶时间（APTT）为 50～70 秒]或其他特定推荐剂量的 LWMH。而 AHA 指南则建议采用保守策略的患者尤其出血风险增加时推荐使用磺达肝癸钠。

（3）直接抗凝血酶的药物：在接受介入治疗的 NSTE-ACS 人群中，用直接抗凝血酶药物比伐卢定较联合应用肝素/低分子肝素和 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗药的出血并发症少，安全性更好，临床效益相当。因此，近期指南推荐在对拟行紧急或早期 PCI 治疗的患者，尤其出血风险高时，比伐卢定联合 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗药可替代普通肝素联合 GPⅡb/Ⅲa 受体拮抗药。比伐卢定的用法：先静脉推注 0.75mg/kg，再静脉滴注 1.75mg/(kg・h)，不需监测 ACT，操作结束时停止使用。

（三）抗心肌缺血治疗

1. 硝酸酯类药物　硝酸酯类药物可选择口服，舌下含服，经皮肤或经静脉给药。硝酸甘油为短效硝酸酯类，对有持续性胸部不适、高血压、急性左心衰竭的患者，在最初 24～48 小时的治疗中，静脉内应用有利于控制心肌缺血发作。先给予舌下含服 0.3～0.6mg，继以静脉点滴，开始 5～10μg/min，每 5～10 分钟增加 5～10μg，直至症状缓解或平均压降低 10%但收缩压不低于 90mmHg。目前推荐静脉应用硝酸甘油的患者症状消失 24 小时后，就改用口服制剂或应用皮肤贴剂。药物耐受现象可能在持续静脉应用硝酸甘油 24～48 小时内出现。由于在 NSTEMI 患者中未观察到硝酸酯类药物具有减少死亡的临床益处，因此在长期治疗中此类药物应逐渐减量至停用。

2. 镇痛剂　如硝酸酯类药物不能使疼痛迅速缓解，应立即给予吗啡，10mg 稀释成 10ml，每次 2～3ml 静脉注射，必要时 5 分钟重复 1 次，总量不宜超过 15mg。吗啡的不良反应有恶心、呕吐、低血压和呼吸抑制。一旦出现呼吸抑制，可每隔 3 分钟静脉注射纳洛酮 0.4mg（最多 3 次）拮抗。

3. β受体阻断药　可用于所有无禁忌证（如心动过缓、心脏传导阻滞、低血压或哮喘）的 UA/NSTEMI 患者，可减少心肌缺血发作和心肌梗死的发展。β受体阻断药应及早口服应用，急性期一般不静脉应用，除非患者有剧烈的缺血性胸痛或伴血压显著升高且其他处理未能缓解时。一般首选心脏选择性的药物，如阿替洛尔、美托洛尔和比索洛尔。口服从小剂量开始（相当于目标剂量 1/4），逐渐递增，使静息心率降至 55～60 次/分。静脉用药多选择美托洛尔，静脉推注每次 5mg，共 3 次，如果心率低于 60 次/分或收缩压低于 100mmHg，则停止给药，静脉注射总量为 15mg。末次静脉给药后应以口服制剂维持。

4. 钙通道阻断药　与β受体阻断药一样能有效地减轻症状。但所有的大规模临床试验表明，钙通道阻断药应用于 UA，不能预防 AMI 的发生或降低病死率，目前仅推荐用于全量硝酸酯和β受体阻断药之后仍有持续性心肌缺血的患者或对β受体阻断药有禁忌证的患者，应选用心率减慢型的非二氢吡啶类钙通道阻断药。对心功能不全的患者，应用β受体阻断药后再加用钙通道阻断药应特别谨慎。

5. 血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）　如果不存在低血压（收缩压＜100mmHg 或较基线下降 30mmHg 以上）或其他已知的禁忌证（如肾功能衰竭、双侧肾动脉狭窄和已知的过敏），对于伴有肺淤血或左心室 EF≤40%的 NSTE-ACS 患者应在第一个 24 小时内给予口服 ACEI。不能耐受 ACEI 者可用 ARB 替代。

6. 调脂治疗　所有 ACS 患者应在入院 24 小时之内评估空腹血脂谱。他汀类药物可以稳定斑块，改善内皮细胞功能，因此如无禁忌证，无论血基线 LDL-C 水平和饮食控制情况如何，均建议早期应用他汀类药物，使 LDL-C 水平降至＜80mg/dl。常用的他汀类药物有辛伐他汀 20～40mg/d、普伐他汀 10～40mg/d、氟伐他汀 40～80mg/d、阿托伐他汀 10～80mg/d 或瑞舒伐他汀 10～20mg/d。

（四）血运重建治疗　冠状动脉血运重建治疗包括：

1. 介入治疗（PCI）　参见本篇第六章。依据对 NSTE-ACS 患者危险分层决定是否行早期介入治疗。对反复缺血发作、心电图新出现的 ST 段压低、左心室功能降低、血流动力学不稳定、严重的心律失常、糖尿病、轻中度肾功能不全，GRACE 评分＞140 分的患者应行早期介入性诊断及治疗。早期介入性的策略分为急诊（＜2 小时）、早期（＜24 小时）及 72 小时内。推荐急诊行介入性诊治的患者为伴有很高的缺血危险，包括顽固性心绞痛、伴有心衰、威胁生命的室性心律失常及血流动力学不稳定；推荐早期行介入性诊治的患者为 GRACE 评分＞140 分或至少有一个最基本的危险标准（心电图 ST-T 动态改变或肌钙蛋白有升高或降低的动态变化）；推荐 72 小时内行介入性诊治的患者为症状反复出现、至少有一个危险标准（包括心电图 ST-T 动态改变、肌钙蛋白有升高或降低的动态变化、糖尿病、肾功能不全、左心室功能降低、早期出现梗死后心绞痛、近期行 PCI、CABG 史及 GRACE 评分中、高分）。不推荐对于低危的患者行介入性诊断和治疗。

2. 冠状动脉旁路移植术（CABG）　目前认为，对严重

左冠状动脉主干病变(狭窄>50%)、有多支血管病变且有左心室功能不全(LVEF<50%)或伴有糖尿病者、对PCI效果不佳或强化药物治疗后仍有缺血的患者，建议施行CABG。弥漫性冠状动脉远端病变的患者，不适合PCI或CABG。

(五) 主动脉内球囊反搏(IABP)　NSTE-ACS患者伴以下情况者可应用主动脉内球囊反搏：①尽管经过强化药物治疗仍持续缺血或缺血反复发作；②冠状动脉造影前后血流动力学不稳定的患者；③伴发心肌梗死机械并发症者。

二、ST段抬高型心肌梗死

【病理解剖】

若冠状动脉管腔急性完全闭塞，血供完全停止，导致所供区域心室壁心肌透壁性坏死，临床上表现为典型的STEMI，即传统的Q波型MI。在冠状动脉闭塞后20～30分钟，受其供血的心肌即有少数坏死，开始了AMI的病理过程。1～2小时后绝大部分心肌呈凝固性坏死。坏死组织约1～2周后开始吸收，并逐渐纤维化，在6～8周后进入慢性期形成瘢痕而愈合，称为陈旧性或愈合性MI。瘢痕大者可逐渐向外凸出而形成室壁膨胀瘤。梗死区附近心肌的血供随侧支循环的建立而逐渐恢复。病变可波及心包出现反应性心包炎，波及心内膜引起附壁血栓形成。在心腔内压力的作用下，坏死的心壁可破裂(心脏破裂)，破裂可发生在心室游离壁、乳头肌或心室间隔处。

病理学上，MI可分为透壁性和非透壁性(或心内膜下)。前者坏死累及心室壁全层，多由冠脉持续闭塞所致；后者坏死仅累及心内膜下或心室壁内，未达心外膜，多是冠脉短暂闭塞而持续开通的结果。不规则片状非透壁MI多见于STEMI在未形成透壁MI前早期再灌注(溶栓或PCI治疗)成功的患者。

STEMI发生后数小时所作的冠状动脉造影显示，90%以上的MI相关动脉发生完全闭塞。少数AMI患者冠状动脉正常，可能为血管腔内血栓的自溶、血小板一过性聚集造成闭塞或严重的持续性冠状动脉痉挛的发作使冠状动脉血流减少所致。左冠状动脉前降支闭塞最多见，可引起左心室前壁、心尖部、下侧壁、前间隔和前内乳头肌梗死；左冠状动脉回旋支闭塞可引起左心室高侧壁、膈面及左心房梗死，并可累及房室结；右冠状动脉闭塞可引起左心室膈面、后间隔及右心室梗死，并可累及窦房结和房室结。右心室及左、右心房梗死较少见。左冠状动脉主干闭塞则引起左心室广泛梗死。

MI时冠脉内血栓既有白血栓(富含血小板)，又有红血栓(富含纤维蛋白和红细胞)。STEMI的闭塞性血栓是白、红血栓的混合物，从堵塞处向近端延伸部分为红血栓。

【病理生理】

STEMI的病理生理特征是由于心肌丧失收缩功能所产生的左心室收缩功能降低、血流动力学异常和左心室重构所致。

(一) 左心室功能　冠状动脉急性闭塞时相关心肌依次发生四种异常收缩形式：①运动同步失调，即相邻心肌节段收缩时相不一致；②收缩减弱，即心肌缩短幅度减小；③无收缩；④反常收缩，即矛盾运动，收缩期膨出。与梗死部位发生功能异常同时，正常心肌在早期出现收缩增强。由于非梗死节段发生收缩加强，使梗死区产生矛盾运动。然而，非梗死节段出现代偿性收缩运动增强，对维持左心室整体收缩功能的稳定有重要意义。

(二) 心室重构　MI致左心室节段和整体收缩、舒张功能降低的同时，机体启动了交感神经系统兴奋、肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活和Frank-Starling等代偿机制，一方面通过增强非梗死节段的收缩功能、增快心率、代偿性增加已降低的心搏量(SV)和心排血量(CO)，并通过左心室壁伸展和肥厚增加左心室舒张末容积(LVEDV)进一步恢复SV和CO，降低升高的左心室舒张末期压(LVEDP)；但另一方面，也同时启动了左心室重构的过程。

MI发生后，左心室腔大小、形态和厚度发生变化，总称为心室重构(ventricular remodeling)。重构过程反过来影响左心室功能和患者的预后。重构是左心室扩张和非梗死心肌肥厚等因素的综合结果，使心室变形(球形变)。除了梗死范围以外，另外两个影响左心室扩张的重要因素是左心室负荷状态和梗死相关动脉的通畅程度。左心室压力升高有导致室壁张力增加和梗死扩张的危险，而通畅的梗死区相关动脉可加快瘢痕形成，增加梗死区组织的修复，减少梗死的扩展和心室扩张的危险。

1. 梗死扩展(expansion)　是指梗死心肌节段随后发生的面积扩大，而无梗死心肌量的增加。导致梗死扩展的原因有：①肌束之间的滑动，致使单位容积内心肌细胞减少；②正常心肌细胞碎裂；③坏死区内组织丧失。梗死扩展的特征为梗死区不成比例的变薄和扩张。心尖部是心室最薄的部位，也是最容易受到梗死扩展损伤的区域。梗死扩展后，心力衰竭和室壁瘤等致命性并发症发生率增高，严重者可发生心室破裂。

2. 心室扩大　心室心肌存活部分的扩大也与重构有重要关联。心室重构在梗死发生后立即开始，并持续数月甚至数年。在大面积梗死的情况下，为维持心搏量，有功能的心肌增加了额外负荷，可能会发生代偿性肥厚，这种适应性肥厚虽能代偿梗死所致的心功能障碍，但存活的心肌最终也受损，导致心室的进一步扩张，心脏整体功能障碍，最后发生心力衰竭。心室的扩张程度与梗死范围、梗死相关动脉的开放迟早和心室非梗死区的局部肾素-血管紧张素系统的激活程度有关。心室扩大以及不同部位的心肌电生

理特性的不一致，使患者有患致命性心律失常的危险。

【临床表现】

按临床过程和心电图的表现，本病可分为急性、演变期和慢性三期，但临床症状主要出现在急性期中，部分患者还有一些先兆表现。

（一）诱发因素　本病在春、冬季发病较多，与气候寒冷、气温变化大有关，常在安静或睡眠时发病，以清晨6时至午间12时发病最多。剧烈运动、过重的体力劳动、创伤、情绪激动、精神紧张或饱餐、急性失血、休克、发热、心动过速等引起的心肌耗氧增加、血供减少都可能是MI的诱因。在变异型心绞痛患者中，反复发作的冠状动脉痉挛也可发展为AMI。

（二）先兆　半数以上患者在发病前数日有乏力、胸部不适，活动时心悸、气急、烦躁、心绞痛等前驱症状，其中以新发生心绞痛（初发型心绞痛）、或原有心绞痛加重（恶化型心绞痛）为最突出。同时心电图示ST段一过性明显抬高（变异型心绞痛）或压低，T波倒置或增高（"假性正常化"），应警惕近期内发生MI的可能。发现先兆，及时积极治疗，有可能使部分患者避免发生MI。

（三）症状　随梗死的大小、部位、发展速度和原来心脏的功能情况等而轻重不同。

1. **疼痛**　是最先出现的症状，疼痛部位和性质与心绞痛相同，但疼痛程度较重，范围较广，持续时间可长达数小时或数天，休息或含用硝酸甘油片多不能缓解，患者常烦躁不安、出汗、恐惧，有濒死之感。在我国，约1/6～1/3的患者疼痛的性质及部位不典型，如位于上腹部，常被误认为胃溃疡穿孔或急性胰腺炎等急腹症；位于下颌或颈部，常被误认为牙病或骨关节病。部分患者无疼痛，多为糖尿病患者或老年人，一开始即表现为休克或急性心力衰竭；少数患者在整个病程中都无疼痛或其他症状，而事后才发现患过MI。

2. **全身症状**　主要是发热，伴有心动过速、白细胞增高和红细胞沉降率增快等，由坏死物质吸收所引起。一般在疼痛发生后24～48小时出现，程度与梗死范围常呈正相关，体温一般在38℃上下，很少超过39℃，持续1周左右。

3. **胃肠道症状**　约1/3有疼痛的患者，在发病早期伴有恶心、呕吐和上腹胀痛，与迷走神经受坏死心肌刺激和心排血量降低组织灌注不足等有关；肠胀气也不少见；重症者可发生呃逆（以下壁心肌梗死多见）。

4. **心律失常**　见于75%～95%的患者，多发生于起病后1～2周内，尤以24小时内最多见。急性期心律失常通常为基础病变严重的表现，如持续心肌缺血、泵衰竭或电解质紊乱、自主神经功能紊乱、低氧血症或酸碱平衡失调。各种心律失常中以室性心律失常为最多，危及生命的室速和室颤发生率高达20%。冠状动脉再灌注后可能出现加速性室性自主心律和室性心动过速，多数历时短暂，自行消失。室上性心律失常则较少，阵发性心房颤动比心房扑动和室上性心动过速更多见，多发生在心力衰竭患者中。窦性心动过速的发生率约为30%～40%，发病初期出现的窦性心动过速多为暂时性，持续性窦性心动过速是梗死面积大、心排血量降低或左心功能不全的反映。各种程度的房室传导阻滞和束支传导阻滞也较多，严重者发生完全性房室传导阻滞。发生CLBBB时MI的心电图表现可被掩盖。前壁MI易发生室性心律失常。下壁（膈面）MI易发生房室传导阻滞，其阻滞部位多在房室束以上处，预后较好。前壁MI而发生房室传导阻滞时，往往是多个束支同时发生传导阻滞的结果，其阻滞部位在房室束以下处，且常伴有休克或心力衰竭，预后较差。

5. **低血压和休克**　疼痛期血压下降常见，可持续数周后再上升，未必是休克。如疼痛缓解而收缩压低于80mmHg，患者烦躁不安、面色苍白、皮肤湿冷、脉细而快、大汗淋漓、尿量减少（<20ml/h）、神志迟钝、甚至晕厥，则为休克的表现。休克多在起病后数小时至1周内发生，见于20%的患者，主要是心源性，为心肌广泛（40%以上）坏死、心排血量急剧下降所致，神经反射引起的周围血管扩张为次要的因素，有些患者还有血容量不足的因素参与。

6. **心力衰竭**　主要是急性左心衰竭，可在起病最初数日内发生或在疼痛、休克好转阶段出现，为梗死后心脏舒缩力显著减弱或不协调所致，发生率约为20%～48%。患者出现呼吸困难、咳嗽、发绀、烦躁等，严重者可发生肺水肿或进而发生右心衰竭的表现，出现颈静脉怒张、肝肿痛和水肿等。右心室心肌梗死者，一开始即可出现右心衰竭的表现。

发生于AMI时的心力衰竭称为泵衰竭，根据临床上有无心力衰竭及其程度，常按Killip分级法分级，第Ⅰ级为左心衰竭代偿阶段，无心力衰竭征象，肺部无啰音，但肺毛细血管楔压可升高；第Ⅱ级为轻至中度左心衰竭，肺啰音的范围小于肺野的50%，可出现第三心音奔马律、持续性窦性心动过速、有肺淤血的X线表现；第Ⅲ级为重度心力衰竭，急性肺水肿，肺啰音的范围大于两肺野的50%。第Ⅳ级为心源性休克，血压<90mmHg，少尿，皮肤湿冷、发绀、呼吸加速、脉搏快。

AMI时，重度左心室衰竭或肺水肿与心源性休克同样是左心室排血功能障碍所引起。在血流动力学上，肺水肿是以左心室舒张末期压及左房压与肺毛细血管楔压的增高为主，而在休克则心排血量和动脉压的降低更为突出，心排血指数比左心室衰竭时更低。因此，心源性休克较左心室衰竭更严重。此两者可以不同程度合并存在，是泵衰竭的最严重阶段。

（四）血流动力学分型　AMI时心脏的泵血功能并不能通过一般的心电图、胸片等检查而完全反映出来，及时进行血流动力学监测，能为早期诊断和及时治疗提供很重要依据。Forrester等根据血流动力学指标肺毛细血管楔压（PCWP）和心脏指数（CI）评估有无肺淤血和周围灌注不足

的表现，从而将 AMI 分为 4 个血流动力学亚型。

Ⅰ型：既无肺淤血又无周围组织灌注不足，心功能处于代偿状态。CI＞2.2L/(min・m²)，PCWP≤18mmHg(2.4kPa)，病死率约为 3%。

Ⅱ型：有肺淤血，无周围组织灌注不足，为常见临床类型。CI＞2.2L/(min・m²)，PCWP＞18mmHg(2.4kPa)，病死率约为 9%。

Ⅲ型：有周围组织灌注不足，无肺淤血，多见于右心室梗死或血容量不足者。CI＜2.2L/(min・m²)，PCWP≤18mmHg(2.4kPa)，病死率约为 23%。

Ⅳ型：兼有周围组织灌注不足与肺淤血，为最严重类型。CI≤2.2L/(min・m²)，PCWP＞18mmHg(2.4kPa)，病死率约为 51%。

由于 AMI 时影响心脏泵血功能的因素较多，因此 Forrester 分型基本反映了血流动力学变化的状况，不能包括所有泵功能改变的特点。

（五）体征　AMI 时心脏体征可在正常范围内，体征异常者大多数无特征性。心脏可有轻至中度增大；心率增快或减慢；心尖区第一心音减弱，可出现第三或第四心音奔马律。约 10%～20%患者在发病后 2～3 天出现心包摩擦音，多在 1～2 天内消失，少数持续 1 周以上。发生二尖瓣乳头肌功能失调者，心尖区可出现粗糙的收缩期杂音；发生心室间隔穿孔者，胸骨左下缘出现响亮的收缩期杂音，常伴震颤。右心室梗死较重者可出现颈静脉怒张，深吸气时更为明显。除发病极早期可出现一过性血压增高外，几乎所有患者在病程中都会有血压降低，且可能不再恢复到起病之前的水平。

【并发症】

MI 的并发症可分为机械性、缺血性、栓塞性和炎症性。

（一）机械性并发症

1. 心室游离壁破裂　3%的 MI 患者可发生心室游离壁破裂，是心脏破裂最常见的一种，占 MI 患者死亡的 10%。心室游离壁破裂常在发病一周内出现，早高峰在 MI 后 24 小时内，晚高峰在 MI 后 3～5 天。早期破裂与胶原沉积前的梗死扩展有关，晚期破裂与梗死相关室壁的扩展有关。心脏破裂多发生在第一次 MI、前壁梗死、老年和女性患者中。其他危险因素包括 MI 急性期的高血压、既往无心绞痛和心肌梗死、缺乏侧支循环、心电图上有 Q 波、应用糖皮质激素或非甾体类抗炎药、MI 症状出现后 14 小时以后的溶栓治疗。心室游离壁破裂的典型表现包括持续性心前区疼痛、心电图 ST-T 改变，迅速进展的血流动力学衰竭、急性心包填塞和电机械分离。心室游离壁破裂也可为亚急性，即心肌梗死区不完全或逐渐破裂，形成包裹性心包积液或假性室壁瘤，患者能存活数月。

2. 室间隔穿孔　比心室游离壁破裂少见，约有 0.5%～2%的 MI 患者会发生室间隔穿孔，常发生于 AMI 发病后 3～7 天。AMI 后，胸骨左缘突然出现粗糙的全收缩期杂音或可触及收缩期震颤，或伴有心源性休克和心力衰竭，应高度怀疑室间隔穿孔，此时应进一步作超声心动图检查以明确诊断。

3. 乳头肌功能失调或断裂　乳头肌功能失调总发生率可高达 50%，二尖瓣乳头肌因缺血、坏死等使收缩功能发生障碍，造成不同程度的二尖瓣脱垂或关闭不全，心尖区出现收缩中晚期喀喇音和吹风样收缩期杂音，第一心音可不减弱，可引起心力衰竭。乳头肌断裂极少见，多发生在二尖瓣后内乳头肌，故在下壁 MI 中较为常见。少数完全断裂者则发生急性二尖瓣大量反流，造成严重的急性肺水肿，约 1/3 的患者迅速死亡。

4. 室壁膨胀瘤(cardiac aneurysm)　或称室壁瘤，多累及左心室心尖部，发生率 5%～20%，是在心室腔内压力影响下，梗死部位的心室壁向外膨出而形成，见于 MI 范围较大的患者，常于起病数周后才被发现。发生较小室壁瘤的患者可无症状与体征，但发生较大室壁瘤患者，可出现顽固性充血性心力衰竭以及复发性、难治的致命性心律失常。体检可发现心浊音界扩大，心脏搏动范围较广泛或心尖抬举样搏动，可有收缩期杂音。心电图上除了有 MI 的异常 Q 波外，约 2/3 患者同时伴有持续性 ST 段弓背向上抬高。X 线透视和摄片、超声心动图、放射性核素心脏血池显像、磁共振成像以及左心室选择性造影可见局部心缘突出，搏动减弱或有反常搏动(图 16-8-8)。室壁瘤按病程可分为急性和慢性室壁瘤。急性室壁瘤在 MI 后数日内形成，易发生心脏破裂和形成血栓。慢性室壁瘤多见于 MI 愈合期，由于其瘤壁为致密的纤维瘢痕所替代，所以一般不会引起破裂。

（二）缺血性并发症

1. 梗死延展(extension)　指同一梗死相关冠状动脉供血部位的 MI 范围的扩大，可表现为心内膜下 MI 转变为透壁性 MI 或 MI 范围扩大到邻近心肌，多有梗死后心绞痛和缺血范围的扩大。梗死延展多发生在 AMI 后的 2～3 周内，多数原梗死区相应导联的心电图有新的梗死性改变且肌钙蛋白或 CK-MB 升高时间延长。

2. 再梗死　多指 AMI 4 周后再次发生的 MI，既可发生在原来梗死的部位，也可发生在任何其他心肌部位。如果再梗死发生在 AMI 后 4 周内，则其心肌坏死区一定受另一支有病变的冠状动脉所支配。通常再梗死发生在与原梗死区不同的部位，诊断多无困难；若再梗死发生在与原梗死区相同的部位，尤其是反复多次的灶性梗死，常无明显的或特征性的心电图改变，可使诊断发生困难，此时迅速上升且又迅速下降的酶学指标如 CK-MB 比肌钙蛋白更有价值。CK-MB 恢复正常后又升高或超过原先水平的 50%对再梗死具有重要的诊断价值。

（三）栓塞性并发症　MI 并发血栓栓塞主要是指心室附壁血栓或下肢静脉血栓破碎脱落所致的体循环栓塞或肺

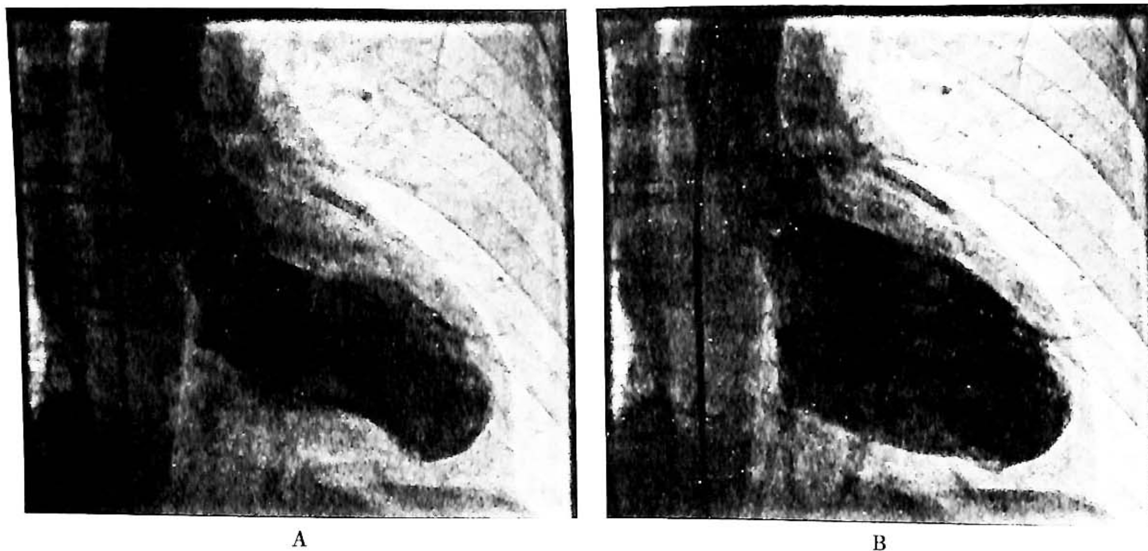


图 16-8-8　左心室室壁瘤的左心室造影(右前斜位)

A 图示心脏收缩期左心缘外突，腔内充满造影剂　B 图示心脏舒张期左心腔内充满造影剂，与收缩期比较，左心缘的变化不大

动脉栓塞。左心室附壁血栓形成在 AMI 患者中较多见，尤其在急性大面积前壁 MI 累及心尖部时，其发生率可高达 60%左右，而体循环栓塞并不常见，国外一般发生率在 10%左右，我国一般在 2%以下。附壁血栓的形成和血栓栓塞多发生在梗死后的第一周内。最常见的体循环栓塞为脑卒中，也可产生肾、脾或四肢等动脉栓塞；如栓子来自下肢深部静脉，则可产生肺动脉栓塞。

（四）炎症性并发症

1. 早期心包炎　发生于心肌梗死后 1～4 天内，发生率约为 10%。早期心包炎常发生在透壁性 MI 患者中，系梗死区域心肌表面心包并发纤维素性炎症所致。临床上可出现一过性的心包摩擦音，伴有进行性加重胸痛，疼痛随体位而改变。

2. 后期心包炎(心肌梗死后综合征或 Dressler 综合征)　发病率为 1%～3%，于 MI 后数周至数月内出现，并可反复发生。其发病机制迄今尚不明确，推测为自身免疫反应所致。临床上可表现为突然起病，发热、胸膜性胸痛、白细胞计数升高和血沉增快，心包或胸膜摩擦音可持续 2 周以上，超声心动图常可发现心包积液，少数患者可伴有少量胸腔积液或肺部浸润。

【危险分层】

STEMI 的患者具有以下任何一项者可被确定为高危患者：①年龄>70 岁；②前壁 MI；③多部位 MI(指两个部位以上)；④伴有血流动力学不稳定，如低血压、窦性心动过速、严重室性心律失常、快速心房颤动、肺水肿或心源性休克等；⑤左、右束支传导阻滞源于 AMI；⑥既往有 MI 病史；⑦合并糖尿病和未控制的高血压；⑧伴有右心室梗死和血流动力学异常的下壁 MI。

【辅助检查】

（一）心电图检查　虽然一些因素限制了心电图对 MI 的诊断和定位的能力，如心肌损伤的范围，梗死的时间及其位置，传导阻滞的存在，陈旧性 MI 的存在，急性心包炎，电解质浓度的变化及服用对心电有影响的药物等。然而，标准 12 导联心电图的系列观察(必要时 18 导联)，仍然是临床上对 STEMI 检出和定位的有用方法。

1. 特征性改变　在面向透壁心肌坏死区的导联上出现以下特征性改变：①宽而深的 Q 波(病理性 Q 波)；②ST 段抬高呈弓背向上型[指相邻两个导联新发生的 ST 段抬高，J 点抬高的界限值：在 V_2～V_3 导联≥0.2mV(男性)，≥0.15mV(女性)，和(或)其他导联≥0.1mV]；③T 波倒置，往往宽而深，两支对称。在背向梗死区的导联上则出现相反镜像的改变，即 R 波增高、ST 段压低和 T 波直立并增高。

2. 动态性改变　①起病数小时内，可无异常或出现异常高大，两肢不对称的 T 波；②数小时后，ST 段明显抬高，弓背向上，与直立的 T 波连接，形成单向曲线。数小时到 2 天内出现病理性 Q 波(又称 Q 波型 MI)，同时 R 波减低，为急性期改变；Q 波在 3～4 天内稳定不变，以后 70%～80%永久存在；③如不进行治疗干预，ST 段抬高持续数日至 2 周左右，逐渐回到基线水平，T 波则变为平坦或倒置，是为亚急性期改变；④数周至数月以后，T 波呈 V 形倒置，两肢对称，波谷尖锐，为慢性期改变，T 波倒置可永久存在，也可在数月到数年内逐渐恢复(图 16-8-9、图 16-8-10)。合并束支阻滞尤其左束支阻滞时、在原来部位再次发生 AMI 时，心电图表现多不典型，不一定能反映 AMI 表现。

3. 定位和定范围　STEMI 的定位和定范围可根据出现特征性改变的导联数来判断(表 16-8-1)。

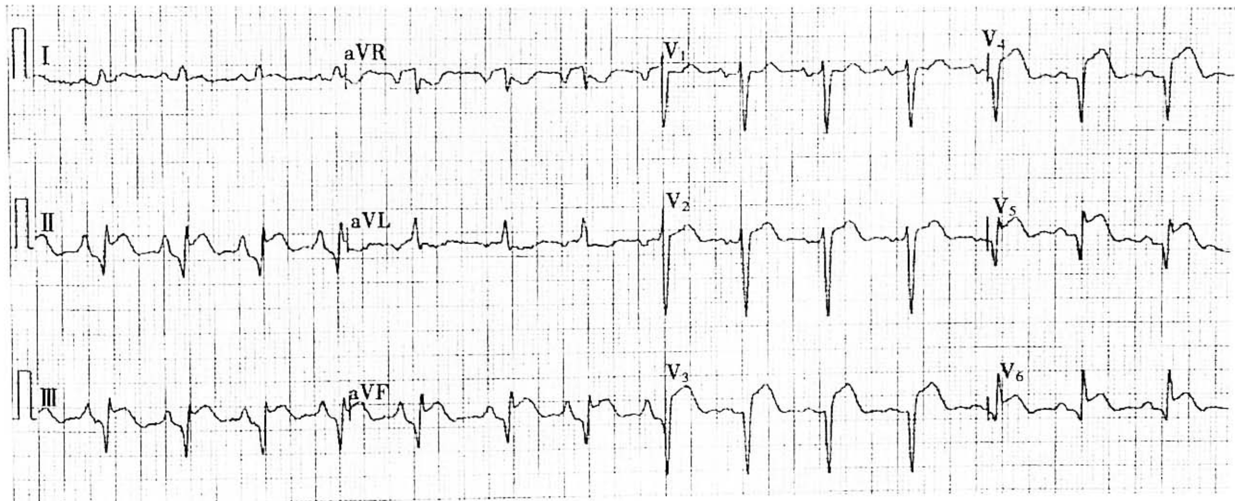


图 16-8-9　急性前侧壁和下壁心肌梗死的心电图

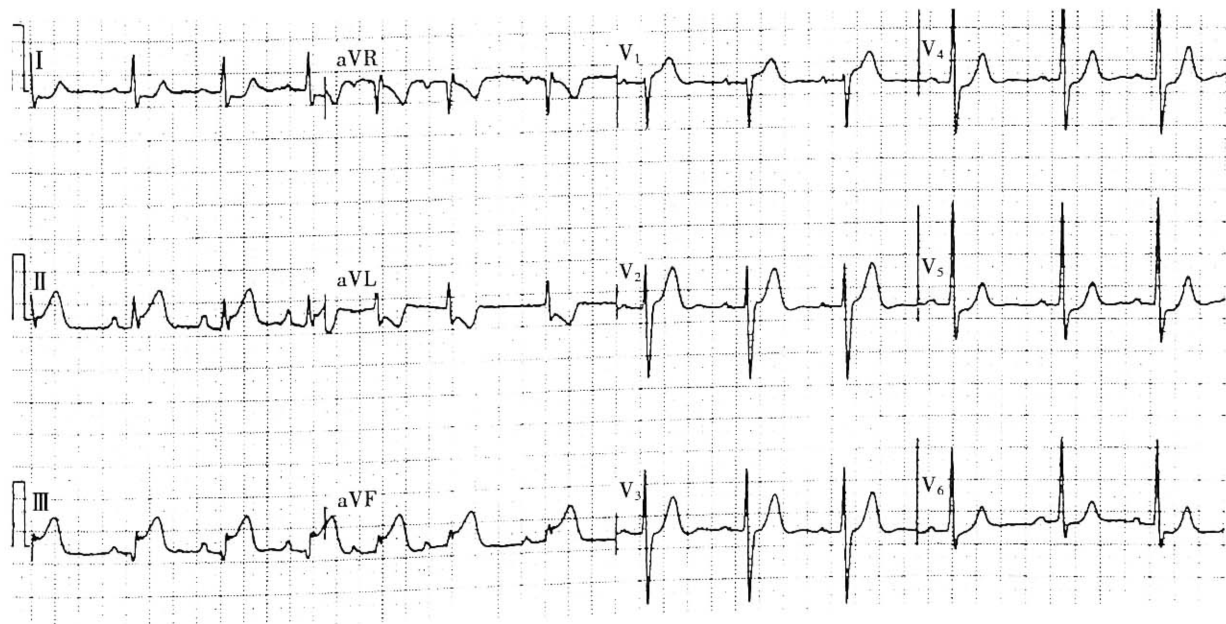


图 16-8-10　急性下壁心肌梗死的心电图

图示Ⅱ、Ⅲ、aVF导联ST段抬高，Ⅲ导联QRS波呈qR型，Ⅰ、aVL导联ST段压低

表 16-8-1　ST段抬高型心肌梗死的心电图定位诊断

导联	前间隔	局限前壁	前侧壁	广泛前壁	下壁*	下间壁	下侧壁	高侧壁**	正后壁***
V_1	+			+		+			
V_2	+			+		+			
V_3	+	+		+		+			
V_4		+		+					
V_5		+	+	+			+		
V_6			+				+		
V_7			+				+		+
V_8									+
aVR									
aVL		±	+	±	−	−	−	+	

续表

导联	前间隔	局限前壁	前侧壁	广泛前壁	下壁*	下间壁	下侧壁	高侧壁**	正后壁***
aVF		…	…	…	+	+	+	−	
Ⅰ		±	+	±	−	−	−	+	
Ⅱ		…	…	…	+	+	+	−	
Ⅲ		…	…	…	+	+	+	−	

注："+"为正面改变，表示典型Q波、ST段抬高及T波倒置等变化

"−"为反面改变，表示与上述相反的变化

"±"为可能有正面改变

"…"为可能有反面改变

* 即隔面，右心室MI不易从心电图得到诊断，但此时 CR_4（或 V_{4R}）导联的ST段抬高，可作为下壁MI扩展到右心室的参考指标

** 在 V_5、V_6、V_7 导联高1～2肋间处有正面改变

*** V_1、V_2、V_3 导联R波增高

（二）心肌标志物测定

1. 心肌损伤标志物测定　心肌坏死时，心肌内含有的一些蛋白质类物质会从心肌组织内释放出来，并出现在外周循环血液中，因此可作为心肌损伤的判定指标。这些物质主要包括肌钙蛋白和肌红蛋白。

肌钙蛋白(troponin,Tn)是肌肉组织收缩的调节蛋白，心肌肌钙蛋白(cTn)与骨骼肌中的Tn在分子结构和免疫学上是不同的，因此它是心肌所独有，是诊断心肌坏死最特异和敏感的首选标志物。cTn共有cTnT、cTnI、cTnC三个亚单位。

cTnT在健康人血清中的浓度一般小于0.03ng/ml，通常AMI后3～4小时开始升高，2～5天达到峰值，持续10～14天；肌钙蛋白超过正常上限结合心肌缺血证据即可诊断AMI。因此，cTnT对早期和晚期AMI以及UA患者的灶性心肌坏死均具有很高的诊断价值。

cTnI也是一种对心肌损伤和坏死确具高度特异性的血清学指标，在AMI后4～6小时或更早即可升高，24小时后达到峰值，约1周后降至正常。

肌红蛋白在AMI发病后2～3小时内即已升高，12小时内多达峰值，24～48小时内恢复正常，由于其出现时间均较cTn和肌酸激酶同工酶(CK-MB)早，故有助于早期诊断，但特异性较差，如慢性肾功能不全、骨骼肌损伤时，肌红蛋白水平均会增高，此时应予以仔细鉴别。

2. 血清酶学检查　CK-MB判断心肌坏死的临床特异性和敏感性较高，在起病后4小时内增高，16～24小时达高峰，3～4日恢复正常。AMI时其测值超过正常上限并有动态变化。由于首次STEMI后肌钙蛋白将持续升高一段时间(7～14天)，CK-MB适于诊断再发心肌梗死。连续测定CK-MB还可判定溶栓治疗后梗死相关动脉开通，此时CK-MB峰值前移(14小时以内)。由于磷酸肌酸激酶(CK)广泛分布于骨骼肌，缺乏特异性，因此不再推荐用于诊断AMI。天门冬氨酸氨基转移酶、乳酸脱氢酶和乳酸脱氢酶同工酶对诊断AMI特异性差，也不再推荐用于诊断AMI。

3. 其他检查　为组织坏死和炎症反应的非特异性指标。AMI发病1周内白细胞可增至(10～20)×10^9/L，中性粒细胞多在75%～90%，嗜酸性粒细胞减少或消失。红细胞沉降率增快，可持续1～3周。血清游离脂肪酸、C反应蛋白在AMI后均增高。血清游离脂肪酸显著增高者易发生严重室性心律失常。此外，AMI时，由于应激反应，血糖可升高，糖耐量可暂降低，约2～3周后恢复正常。STEMI患者在发病24～48小时内血胆固醇保持或接近基线水平，但以后会急剧下降。因此，所有STEMI患者应在发病24～48小时内测定血脂谱，超过24～48小时者，要在AMI发病8周后才能获得更准确的血脂结果。AMI早期测定B型钠尿肽(BNP)对评价左心室重构、心功能状态和预后具有一定临床价值。

（三）放射性核素心肌显影　正电子发射计算机断层扫描(PET)可观察心肌的代谢变化，判断心肌是否存活，是目前唯一能直接评价心肌存活性的影像技术。一些核素示踪剂包括 ^{201}Tl、^{99m}Tc-MIBI、tetrofosmin和18F-FDG可用于直接显像存活心肌。ECG门控的心血池显像可评估室壁运动、室壁厚度和整体功能。

（四）超声心动图　根据超声心动图上所见的室壁运动异常可对心肌缺血区域作出判断。在评价有胸痛而无特征性心电图变化时，超声心动图有助于除外主动脉夹层。对MI患者，床旁超声心动图对发现机械性并发症很有价值，如评估心脏整体和局部功能、乳头肌功能不全、室壁瘤(图16-8-11)和室间隔穿孔等。多巴酚丁胺负荷超声心动图检查还可用于评价心肌存活性。

（五）选择性冠状动脉造影　需施行各种介入性治疗时，可先行选择性冠状动脉造影，明确病变情况，制定治疗方案。

【诊断与鉴别诊断】

依据典型的临床表现、特征性的心电图改变、血清心肌

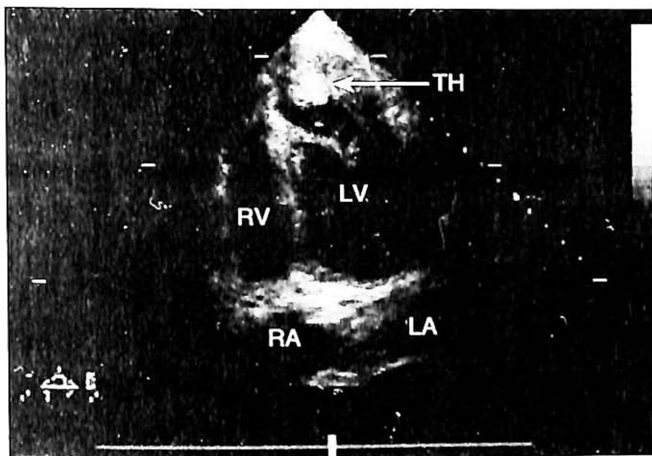


图 16-8-11　超声心动图心尖四腔心切面像

显示前壁心肌梗死后，心尖部室壁瘤形成，室壁瘤内有附壁血栓（箭头）

LA：左心房；LV：左心室；RA：右心房；RV：右心室；TH：血栓

坏死标志物水平动态改变，STEMI 的确诊一般并不困难。无症状的患者，诊断较困难。凡年老患者突然发生休克、严重心律失常、心力衰竭、上腹胀痛或呕吐等表现而原因未明者，或原有高血压而血压突然降低且无原因可寻者，都应想到 AMI 的可能。此外，有较重而持续较久的胸闷或胸痛者，即使心电图无特征性改变，也应考虑本病的可能，都宜先按 AMI 处理，并在短期内反复进行心电图观察和血清肌钙蛋白或 CK-MB 等测定，以确定诊断。当存在左束支传导阻滞图形时，MI 的 ECG 诊断较困难，因它与 STEMI 的 ECG 变化相类似，此时，与 QRS 波同向的 ST 段抬高和至少 2 个胸导联 ST 段抬高＞5mm 强烈提示 MI。一般来说，有疑似症状并新出现的左束支传导阻滞应按 STEMI 来治疗。无病理性 Q 波的心内膜下心肌梗死和小的透壁性或非透壁性或微型心肌梗死，鉴别诊断参见前文"UA/NSTEMI"段。血清肌钙蛋白和心肌酶测定的诊断价值更大。

2012 年欧洲心脏病学会（ESC）发布了由 ESC、美国心脏病学会（ACC）、美国心脏学会（AHA）和世界心脏联盟（WHF）共同制订的第 3 版《心肌梗死通用定义》。将 AMI 定义为由于心肌缺血导致心肌细胞死亡。心肌梗死标准为：血清心肌标志物（主要是肌钙蛋白）升高（至少超过 99%参考值上限），并至少伴有以下一项临床指标：①缺血症状；②新发生的缺血性 ECG 改变[新的 ST-T 改变或左束支传导阻滞（LBBB）]；③ECG 病理性 Q 波形成；④影像学证据显示有新的心肌活性丧失或新发的局部室壁运动异常；⑤冠脉造影或尸检证实冠状动脉内有血栓。

AMI 可分为 5 种临床类型：1 型：由冠状动脉斑块破裂、裂隙或夹层引起冠脉内血栓形成，从而导致自发性心肌梗死；2 型：继发于心肌氧供需失衡（如冠脉痉挛、心律失常、贫血、呼吸衰竭、高血压或低血压）导致缺血的心肌梗死；3 型：疑似为心肌缺血的突发心源性死亡，或怀疑为新发生的 ECG 缺血变化或新的 LBBB 的心源性死亡；4 型（4a 和 4b）：与 PCI 相关的心肌梗死。其中将 4 型心肌梗死分为 4a 型和 4b 型：4a 型心肌梗死定义为 PCI 过程所致的心肌梗死，包括球囊扩张和支架植入过程，标准是：术后患者血清肌钙蛋白水平升高超过 99%参考值上限的 5 倍，并且有其中之一：心肌缺血症状、新的 ECG 缺血变化、造影所见血管缺失、有新的心肌活力丧失或新的室壁运动异常的影像学证据；4b 型心肌梗死定义为支架血栓形成的心肌梗死，标准是：冠脉造影或尸检所见有缺血相关血管有血栓形成，血清心肌标志物升高至少超过 99%参考值上限；5 型：与 CABG 相关的心肌梗死：患者的肌钙蛋白要超过 99%参考值上限 10 倍，并伴有以下之一：ECG 新出现的病理性 Q 波或 LBBB、造影证实新的桥（静脉桥或动脉桥）内堵塞、新的心肌活性丧失或新发的局部室壁运动异常。

在新版中还增加了以下定义：与手术操作相关的心肌梗死，如 TAVI（经皮穿刺瓣膜成形术）手术所致的心肌梗死、二尖瓣抓捕（Mitral clip）术所致的心肌梗死、心律失常射频治疗所致的心肌梗死；非心脏手术所致的心肌梗死；ICU 内发生的心肌梗死；心衰相关的心肌缺血或心肌梗死。

此外，AMI 还需与变异型心绞痛相鉴别。本病由 Prinzmetal 于 1959 年首先描述，心绞痛几乎都在静息时发生，常呈周期性，多发生在午夜至上午 8 时之间，常无明显诱因，历时数十秒至 30 分钟。发作时心电图显示有关导联的 ST 段短时抬高、R 波增高，相对应导联的 ST 段压低，T 波可有高尖表现（图 16-8-12），常并发各种心律失常。本病是由冠状动脉痉挛所引起，多发生在已有冠脉狭窄的基础上，但其临床表现与冠脉狭窄程度不成正比，少数患者冠脉造影可以正常。吸烟是本病的重要危险因素，麦角新碱或过度换气试验可诱发冠脉痉挛。药物治疗以钙通道阻断药和硝酸酯类最有效。病情稳定后根据冠脉造影结果再定是否需要血运重建治疗。

【预后】

STEMI 的预后与梗死范围的大小、侧支循环产生的情况、有无其他疾病并存以及治疗是否及时有关。发生严重心律失常、休克或心力衰竭者病死率尤高。MI 长期预后的影响因素中主要为患者的心功能状况、梗死后心肌缺血及心律失常、梗死部位以及患者的年龄、是否合并高血压、糖尿病和慢性肾功能不全等。AMI 再灌注治疗后梗死相关冠状动脉再通与否是影响 MI 急性期良好预后和长期预后的重要独立因素。

【防治】

治疗原则是保护和维持心脏功能，挽救濒死的心肌，防止梗死面积扩大，缩小心肌缺血范围，及时处理各种并发

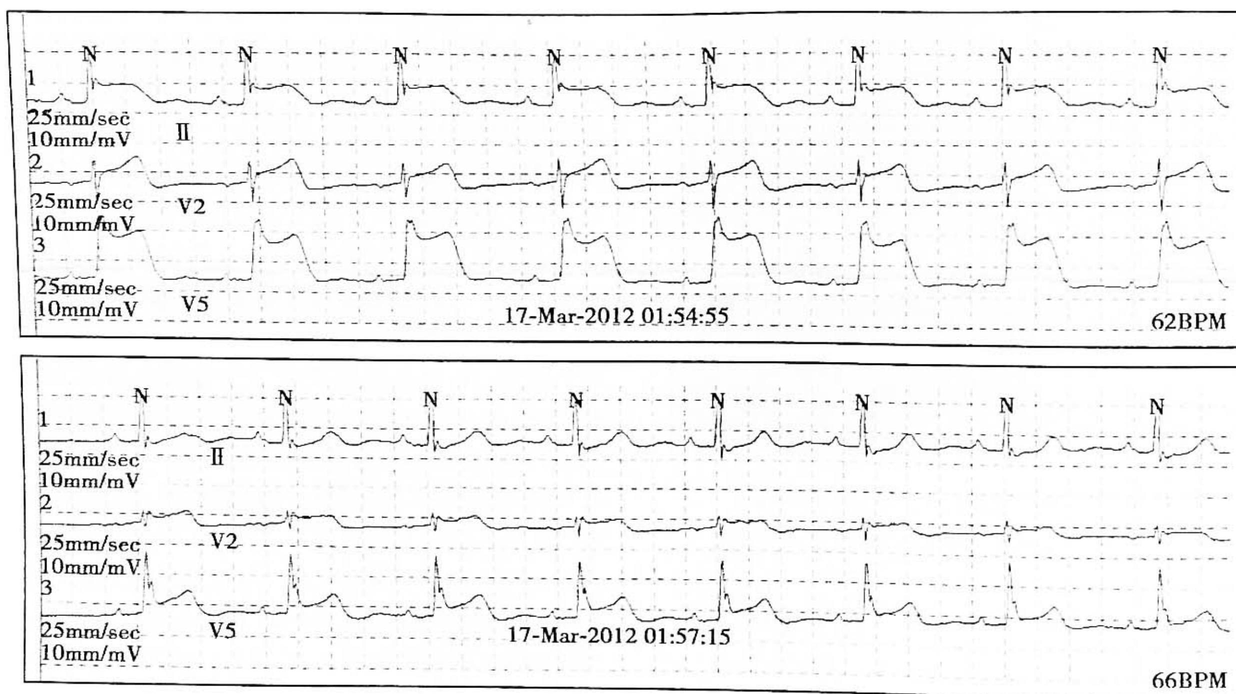


图 16-8-12　变异型心绞痛的心电图

本图为动态心电图记录，上图为心绞痛发作时心电图示模拟Ⅱ、V_2 和 V_5 导联 ST 段明显抬高；下图为症状缓解后心电图示上述导联 ST 段明显回落

症，防止猝死，使患者不但能度过急性期，且康复后还能保持尽可能多的有功能的心肌。

（一）一般治疗　参见前文“UA/NSTEMI”段。

（二）再灌注治疗　及早再通闭塞的冠状动脉，使心肌得到再灌注，挽救濒死的心肌或缩小心肌梗死的范围，是一种关键的治疗措施。它还可极有效地解除疼痛。

1. 溶栓治疗　虽然近年来 STEMI 急性期行直接 PCI 已成为首选方法，但能开展直接 PCI 的医院并不普遍，而溶栓治疗具有快速、简便、经济、易操作的特点，特别当因各种原因使就诊至血管开通时间延长时，静脉溶栓仍然是较好的选择。溶栓获益大小主要取决于治疗时间和达到的 TIMI 血流。在发病 3 小时内行溶栓治疗，梗死相关血管的开通率增高，病死率明显降低，其临床疗效与直接 PCI 相当。发病 3～12 小时内行溶栓治疗，其疗效不如直接 PCI，但仍能获益。发病 12～24 小时内，如果仍有持续或间断的缺血症状和持续 ST 段抬高，溶栓治疗仍然有效。LBBB、大面积梗死（前壁 MI、下壁 MI 合并右心室梗死）患者，溶栓获益最大。而对于 NSTE-ACS，溶栓治疗不仅无益反而有增加 AMI 的倾向，因此标准溶栓治疗目前仅用于 STEMI 患者。

（1）溶栓治疗的适应证：①发病 12 小时内到不具备急诊 PCI 治疗条件的医院就诊、不能迅速转运、无溶栓禁忌证者；②发病 3 小时之内而不能及时进行介入治疗者，或虽具备急诊 PCI 治疗条件，但就诊至球囊扩张时间与就诊至溶栓开始时间相差 >60 分钟，且就诊至球囊扩张时间 >90 分钟者；③对再梗死患者，如不能立即（症状发作后 60 分钟内）进行 PCI；④发病 12～24 小时仍有进行性缺血性疼痛和至少 2 个胸导联或肢体导联 ST 段抬高 >0.1mV，无急诊 PCI 条件者。发病 24 小时后若症状已缓解，不应采取溶栓治疗。

（2）溶栓治疗的禁忌证：①近期（14 天内）有活动性出血（胃肠道溃疡出血、咯血、痔疮出血等），作过外科手术或活体组织检查，心肺复苏术后（体外心脏按压、心内注射、气管插管），不能实施压迫的血管穿刺，以及外伤史者；②高血压患者血压 >180/110mmHg，或不能排除主动脉夹层分离者；③有出血性脑血管意外史，或半年内有缺血性脑血管意外（包括 TIA）史者；④对扩容和升压药无反应的休克；⑤妊娠、感染性心内膜炎、二尖瓣病变合并心房颤动且高度怀疑左心房内有血栓者；⑥糖尿病合并视网膜病变者；⑦出血性疾病或有出血倾向者，严重的肝肾功能障碍及进展性疾病（如恶性肿瘤）者。由于中国人群的出血性卒中发病率高，因此，年龄≥75 岁患者应首选 PCI，选择溶栓治疗时应慎重，酌情减少溶栓药物剂量。

（3）治疗步骤：①溶栓前检查血常规、血小板计数、出凝血时间、APTT 及血型，配血备用；②即刻口服阿司匹林 300mg，以后每天 100mg，长期服用；③进行溶栓治疗。

（4）溶栓药物：①非特异性纤溶酶原激活剂：对血栓部位或体循环中纤溶系统均有作用，常导致全身性纤溶活性增高，常用的有尿激酶（UK 或 rUK）和链激酶（SK 或 rSK）。链激酶为异种蛋白，可引起过敏反应，在 2 年内应

避免再次应用。②特异性纤溶酶原激活剂：可选择性激活血栓中与纤维蛋白结合的纤溶酶原，对全身纤溶活性影响较小，无抗原性。其半衰期短，需要同时使用肝素，冠状动脉开通率优于链激酶。最常用的为人重组组织型纤溶酶原激活剂（rtPA）阿替普酶（alteplase）。③新型特异性纤溶酶原激活剂：采用基因工程改良的组织型纤溶酶原激活剂衍生物，溶栓治疗的选择性更高，半衰期延长，适合弹丸式静脉推注，药物剂量和不良反应均减少，使用方便。已用于临床的有瑞替普酶（reteplase）、兰替普酶（lanetoplase）和替奈普酶（tenecteplase，TNK-PA）等，均需要联合肝素（48小时），以防止再闭塞。

（5）给药方案：STEMI确诊后应当尽早用药（就诊至溶栓开始时间<30分钟），同时规范用药方法和剂量，以获得最佳疗效：①尿激酶150万U溶于100ml生理盐水，30分钟内静脉滴入；②链激酶150万U静脉滴注，60分钟内滴完；对链激酶过敏者，宜于治疗前半小时用异丙嗪（非那根）25mg肌内注射，并与少量的地塞米松（2.5～5mg）同时滴注；③阿替普酶：首先静脉推注15mg，随后0.75mg/kg在30分钟内持续静脉滴注（最大剂量不超过50mg），继之0.5mg/kg于60分钟持续静脉滴注（最大剂量不超过35mg）；④瑞替普酶：10单位溶于5～10ml注射用水，2分钟以上静脉推注，30分钟后重复上述剂量；⑤替奈普酶：一般为30～50mg溶于10ml生理盐水静脉推注，根据体重调整剂量：如体重<60kg，剂量为30mg；体重每增加10kg，剂量增加5mg，最大剂量为50mg。

（6）溶栓治疗期间的辅助抗凝治疗：尿激酶和链激酶为非选择性的溶栓剂，故在溶栓治疗后短时间内（12小时内）不存在再次血栓形成的可能，对于溶栓有效的患者，溶栓结束后12小时皮下注射普通肝素7500U或低分子肝素，共3～5天。对于溶栓治疗失败者，辅助抗凝治疗则无明显临床益处。对于阿替普酶、瑞替普酶和替奈普酶等选择性的溶栓剂，溶栓使血管再通后仍有再次血栓形成的可能，因此在溶栓治疗前后均应给予充分的肝素治疗。溶栓前先给予5000U肝素冲击量，然后以1000U/h的肝素持续静脉滴注24～48小时，以出血时间延长2倍为基准，调整肝素用量。亦可选择低分子量肝素替代普通肝素治疗，其临床疗效相同，如依诺肝素，首先静脉推注30mg，然后以1mg/kg的剂量皮下注射，每12小时1次，用3～5天为宜。

（7）溶栓再通的判断指标：

1）直接指征：冠状动脉造影检查观察血管再通情况，冠状动脉造影所示血流情况通常采用TIMI（thrombolysis in myocardial infarction）分级：根据TIMI分级达到2、3级者表明血管再通，但2级者通而不畅，TIMI3级为完全性再通，溶栓失败则梗死相关血管持续闭塞（TIMI 0～1级）。

2）间接指征：①60～90分钟内抬高的ST段至少回落50%；②cTnT峰值提前至发病12小时内，CK-MB酶峰提前到14小时内出现；③2小时内胸痛症状明显缓解；④治疗后的2～3小时内出现再灌注心律失常，如加速性室性自主心律、房室传导阻滞或束支传导阻滞突然改善或消失，或下壁MI患者出现一过性窦性心动过缓、窦房传导阻滞伴或不伴低血压。上述4项中，心电图变化和心肌损伤标志物峰值前移最重要。

2. 介入治疗（PCI）　参见本篇第六章“心血管病的介入治疗”。

直接PCI（primary PCI）是指AMI患者未经溶栓治疗直接进行冠状动脉血管成形术，其中支架植入术的效果优于单纯球囊扩张术。目前直接PCI已被公认为首选的最安全有效的恢复心肌再灌注的治疗手段，梗死相关血管的开通率高于药物溶栓治疗，尤其对来院时发病时间已超过3小时或对溶栓治疗有禁忌证的患者。直接PCI的指征还包括：①能及时进行（就诊至球囊扩张时间<90分钟），症状发病<12小时（包括正后壁心肌梗死）或伴有新出现或可能新出现LBBB者；急诊PCI应当由有经验的医师（每年至少独立完成50例PCI），并在具备条件的导管室（每年至少完成100例PCI）进行；②发病36小时内出现休克，病变适合血管重建，并能在休克发生18小时内完成者；③症状发作<12小时，伴有严重心功能不全和（或）肺水肿（Killip Ⅲ级）者；④常规支架置入；⑤发病12～24小时内具备以下1个或多个条件时：A. 严重心力衰竭；B. 血流动力学或心电不稳定；C. 持续缺血的证据。发病>12小时、无症状、血流动力学和心电稳定的患者不宜行直接PCI治疗。

溶栓治疗失败者则应考虑做补救性PCI（rescue PCI），但只有在复发起病后90分钟内即能开始PCI者获益较大，否则应重复应用溶栓药，不过重复给予溶栓药物增加严重出血并发症。直接PCI后，尤其是放置支架后，可应用GPⅡb/Ⅲa受体拮抗药辅助治疗，持续用24～36小时。无条件施行介入治疗的医院宜迅速将患者送到测算能在患者起病6小时内施行介入治疗的医院治疗。如测算转送后患者无法在6小时内接受PCI，则宜就地进行溶栓治疗或溶栓后转送。

3. 冠状动脉旁路移植手术（CABG）　对少数合并心源性休克不适宜PCI者，急诊CABG可降低病死率。机械性并发症（如心室游离壁破裂、乳头肌断裂、室间隔穿孔）引起心源性休克时，在急性期需行CABG和相应心脏手术治疗。

（三）其他药物治疗

1. 抗血小板治疗　抗血小板治疗能减少STEMI患者的主要心血管事件（死亡、再发致死性或非致死性MI和卒中）的发生，因此除非有禁忌证，所有患者应给予本项治疗。其用法见前文“UA/NSTEMI”段。

2. 抗凝治疗　除非有禁忌证，所有STEMI患者无论是否采用溶栓治疗，都应在抗血小板治疗的基础上常规接受抗凝治疗。抗凝治疗能建立和维持梗死相关动脉的通畅，并能预防深静脉血栓形成、肺动脉栓塞以及心室内血栓

形成。对于接受溶栓或不行再灌注治疗的患者，磺达肝癸钠有利于降低死亡和再梗死，而不增加出血并发症，无严重肾功能不全的患者[血肌酐＜265μmol/L(3mg/dl)]，初始静脉注射 2.5mg，随后每天皮下注射 1 次(2.5mg)，最长 8 天。不主张磺达肝癸钠单独用于 STEMI 直接 PCI 时，需联合普通肝素治疗，以减少导管内血栓形成发生。直接 PCI 尤其出血风险高时推荐应用比伐卢定，无论之前是否用肝素治疗，先静脉推注 0.75mg/kg，再静脉滴注 1.75mg/(kg·h)，不需监测 ACT，操作结束时停止使用。STEMI 急性期后，超声心动图提示心腔内有活动性血栓，需口服华法林 3～6 个月；合并心房颤动，不能耐受阿司匹林和氯吡格雷者，可长期服用华法林，维持 INR2～3。若需在阿司匹林和氯吡格雷的基础上加用华法林时，需注意出血的风险，严密监测 INR，缩短监测间隔。其他抗凝治疗用法见前文“UA/NSTEMI”段。

3. 硝酸酯类药物　对于有持续性胸部不适、高血压、大面积前壁 MI、急性左心衰竭的患者，在最初 24～48 小时的治疗中，静脉内应用硝酸甘油有利于控制心肌缺血发作，缩小梗死面积，降低短期甚至可能长期病死率。其用法见前文“UA/NSTEMI”段。有下壁 MI，可疑右心室梗死或明显低血压的患者(收缩压低于 90mmHg)，尤其合并明显心动过缓或心动过速时，硝酸酯类药物能降低心室充盈压，引起血压降低和反射性心动过速，应慎用或不用。无并发症的 MI 低危患者不必常规给予硝酸甘油。

4. 镇痛剂　选择用药和用法见前文“UA/NSTEMI”段。

5. β受体阻断药　无禁忌证时，应于发病后 24 小时内常规口服，以减少心肌耗氧量和改善缺血区的氧供需失衡，限制 MI 面积，减少复发性心肌缺血、再梗死、室颤及其他恶性心律失常，对降低急性期病死率有肯定的疗效。其用法见前文“UA/NSTEMI”段。

6. ACEI 和 ARB　ACEI 主要通过影响心肌重构、减轻心室过度扩张而减少充血性心力衰竭的发生，降低病死率。对于合并 LVEF≤40％或肺淤血，以及高血压、糖尿病和慢性肾病的 STEMI 患者，如无禁忌证，应该尽早并长期应用。给药时应从小剂量开始，逐渐增加至目标剂量。如患者不能耐受 ACEI，可考虑给予 ARB，不推荐常规联合应用 ACEI 和 ARB；对能耐受 ACEI 的患者，不推荐常规用 ARB 替代 ACEI。

7. 调脂治疗　见前文“UA/NSTEMI”段。

8. 钙通道阻断药　非二氢吡啶类钙通道阻断药维拉帕米或地尔硫䓬用于急性期，除了能控制室上性心律失常，对减少梗死范围或心血管事件并无益处。因此，不建议对 STEMI 患者常规应用非二氢吡啶类钙通道阻断药。但非二氢吡啶类钙通道阻断药可用于硝酸酯和β受体阻断药之后仍有持续性心肌缺血或心房颤动伴心室率过快的患者。血流动力学表现在 KillipⅡ级以上的 MI 患者应避免应用非二氢吡啶类钙通道阻断药。不推荐使用短效二氢吡啶类钙通道阻断药。

(四) 抗心律失常治疗(参见本篇第三章“心律失常”)

1. 室性心律失常　应寻找和纠正导致室性心律失常的可纠治原因。在 MI 早期静脉注射β受体阻断药、继以口服维持可降低室性心律失常(包括心室颤动)的发生率和无心力衰竭或低血压患者的病死率。预防性应用其他药物(如利多卡因)会增加死亡危险，故不推荐应用。对无症状室性期前收缩、非持续性室速(持续时间＜30 秒)和加速性室性自主心律，通常不需要预防性使用抗心律失常药物，室性逸搏心律除非心率过于缓慢一般不需要特殊处理。持续性和(或)血流动力学不稳定的室速需要抗心律失常药物处理，必要时给予电复律治疗。电解质紊乱可触发室颤，纠正低血钾和低血镁很重要，但镁剂治疗并不能降低病死率，因此不支持在 STEMI 患者中常规补充镁剂。对于无每搏输出量的室速和室颤需要依据心肺复苏指南进行处理，成功复苏后，需要静脉胺碘酮联合β受体阻断药治疗(参见本篇第四章“心脏骤停和心脏性猝死”)。急性期过后，仍有复杂性室性心律失常或非持续性室速尤其是伴有显著左心室收缩功能不全者，死亡危险增加，应考虑安装植入式心脏复律除颤器(ICD)，以预防猝死。

2. 缓慢的窦性心律失常　除非存在低血压或心率＜50 次/分，一般不需要治疗。对于伴有低血压的心动过缓(可能减少心肌灌注)，可静脉注射硫酸阿托品 0.5～1mg，如疗效不明显，几分钟后可重复注射，最好是多次小剂量注射。因静脉滴注异丙肾上腺素会增加心肌的氧需量和心律失常的危险，因此不推荐使用。药物无效或发生明显副作用时也可考虑应用人工心脏起搏器。

3. 房室传导阻滞　二度Ⅰ型和Ⅱ型房室传导阻滞以及并发于下壁 MI 的三度房室传导阻滞心率＞50 次/分且 QRS 波不宽者，无须处理，但应严密监护。下列情况是安置临时起搏器的指征：①二度Ⅱ型或三度房室传导阻滞 QRS 波增宽者；②二度Ⅱ型或三度房室传导阻滞出现过心室停搏；③三度房室传导阻滞心率＜50 次/分，伴有明显低血压或心力衰竭，经药物治疗效果差；④二度或三度房室传导阻滞合并频发室性心律失常。AMI 后 2～3 周进展为三度房室传导阻滞或阻滞部位在希氏束以下者应安置永久起搏器。

4. 室上性快速心律失常　STEMI 时，房颤发生率为 10％～20％，处理包括控制心室率和转复窦性心律。多数患者对房颤耐受较好，无须特殊处理。部分患者房颤心室率快会加重心力衰竭，需要即刻处理。ⅠC 类抗心律失常药物应禁止使用，可选用β受体阻断药、洋地黄类、维拉帕米、胺碘酮等药物治疗，治疗无效时可考虑应用同步直流电复律器或人工心脏起搏器复律(参见本篇第五章“植入性心脏电子装置和体外电复律”)。

5. 心脏停搏　立即作胸外心脏按压和人工呼吸，注射

肾上腺素、异丙肾上腺素、乳酸钠和阿托品等，并施行其他心肺复苏处理（参见本篇第四章“心脏骤停和心脏性猝死”）。

（五）抗低血压和心源性休克治疗　根据休克纯属心源性，抑或尚有周围血管舒缩障碍，或血容量不足等因素存在，而分别处理（参见本篇第三章“心源性休克”和第八章第一节“心血管功能监测”）。

1. 补充血容量　约20%的患者由于呕吐、出汗、发热、使用利尿药和不进饮食等原因而有血容量不足，需要补充血容量来治疗，但又要防止补充过多而引起心力衰竭。可根据血流动力学监测结果来决定输液量。如中心静脉压低，在5～10cmH_2O之间，肺毛细血管楔压在6～12mmHg以下，心排血量低，提示血容量不足，可静脉滴注低分子右旋糖酐或5%～10%葡萄糖液，输液后如中心静脉压上升>18cmH_2O，肺毛细血管楔压>15～18mmHg，则应停止。右心室梗死时，中心静脉压的升高则未必是补充血容量的禁忌。

2. 应用升压药　补充血容量，血压仍不升，而肺毛细血管楔压和心排血量正常时，提示周围血管张力不足，可选用血管收缩药：①多巴胺：<3μg/(kg·min)可增加肾血流量；严重低血压时，以5～15μg/(kg·min)静脉滴注；②多巴酚丁胺：必要时可以3～10μg/(kg·min)与多巴胺同时静脉滴注；③去甲肾上腺素：大剂量多巴胺无效时，也可以2～8μg/min静脉滴注。

3. 应用血管扩张药　经上述处理，血压仍不升，而肺毛细血管楔压增高，心排血量低，或周围血管显著收缩，以至四肢厥冷，并有发绀时，可用血管扩张药以减低周围阻力和心脏的后负荷，降低左心室射血阻力，从而增加心排血量，改善休克状态。血管扩张药要在血流动力学严密监测下谨慎应用，可选用硝酸甘油（50～100μg/min静滴）或二硝酸异山梨醇（2.5～10mg/次，舌下含服或30～100μg/min静滴）、硝普钠（15～400μg/min静滴）、酚妥拉明（0.25～1mg/min静滴）等。

4. 治疗休克的其他措施　包括纠正酸中毒、纠正电解质紊乱、避免脑缺血、保护肾功能，必要时应用糖皮质激素和洋地黄制剂。

5. 辅助循环装置　包括主动脉内球囊反搏术（IABP）和左心室辅助装置。IABP以增高舒张期动脉压而不增加左心室收缩期负荷，并有助于增加冠状动脉灌流，为STEMI合并心源性休克患者接受冠状动脉造影和机械性再灌注治疗（PCI或CABG）提供重要的时间过渡和机会，是此类患者的Ⅰ类推荐。对大面积STEMI或高危患者（年龄>75岁、以往有心力衰竭史、左主干或三支血管病变、持续低血压、KillipⅢ～Ⅳ级、收缩压<120mmHg且持续性心动过速、顽固性室速伴血流动力学不稳定等）应考虑预防性应用IABP。

经皮左心室辅助装置通过辅助泵将左心房或左心室的氧合血液引流至泵内，然后再注入主动脉系统，部分或完全替代心脏的泵血功能，从而减轻左心室负担，保证全身组织、器官的血液供应，可用于IABP无效的严重患者。

6. 中医中药治疗　中医用于“回阳救逆”的四逆汤（熟附子、干姜、炙甘草）、独参汤或参附汤，对治疗本病伴血压降低或休克者有一定疗效。患者如兼有阴虚表现时可用生脉散（人参、五味子、麦冬）。这些方剂均已制成针剂，紧急使用也较方便。

（六）心力衰竭治疗　主要是治疗左心室衰竭（参见本篇第二章“心功能不全”）。

治疗取决于病情的严重性。轻度心力衰竭（KillipⅡ级）时，给予利尿药治疗（如静脉注射呋塞米20～40mg，必要时1～4小时重复1次）。如无低血压，可静脉应用硝酸酯类，但需避免低血压产生。如无低血压、低血容量或明显的肾功能衰竭，则应在24小时内开始应用ACEI，不能耐受者则改用ARB。严重心力衰竭（KillipⅢ级）或急性肺水肿患者，除适量应用利尿药和静脉滴注硝酸酯类外，应尽早使用机械辅助通气治疗。肺水肿合并高血压是静脉滴注硝普钠的最佳适应证，常从小剂量（10μg/min）开始，并根据血压逐渐增加至合适剂量。当血压明显降低时，可静脉滴注多巴胺[5～15μg/(kg·min)]和（或）多巴酚丁胺。存在肾灌注不良时，可使用小剂量多巴胺[<3μg/(kg·min)]。应考虑早期血运重建治疗。

（七）并发症治疗　室壁膨胀瘤形成伴左心室衰竭或心律失常时可行外科切除术。并发心室间隔穿孔，如无心源性休克，血管扩张剂（例如静脉滴注硝酸甘油）可产生一定的改善作用，但IABP辅助循环最有效。紧急外科手术对合并室间隔穿孔伴心源性休克患者可提供生存的机会，最近报道用经皮导管技术成功封堵室间隔穿孔，其疗效尚需更多的研究证实。乳头肌断裂致急性二尖瓣反流，需尽早手术治疗，冠状动脉造影和CABG前，需安置IABP。急性的心室游离壁破裂外科手术的成功率极低，几乎都是致命的。假性室壁瘤是左心室游离壁的不完全破裂，可通过外科手术修补。但STEMI急性期时因坏死组织脆软，使心外科早期手术难度增大，因此最佳手术时机尚未达成共识。心肌梗死后综合征严重病例必须用非甾体类消炎药（NSAID）或皮质类固醇短程冲击治疗，但大剂量NSAID或皮质类固醇的应用不宜超过数天，因它们可能干扰AMI后心室肌的早期愈合。

（八）右心室心肌梗死的处理　治疗措施与左心室MI略有不同，右心室MI时常合并下壁MI伴休克或低血压而无左心衰竭的表现，主要处理原则是维持右心室前负荷，应避免使用利尿药和血管扩张剂（例如硝酸酯类、ACEI、ARB和阿片类），经积极静脉扩容治疗，并最好进行血流动力学监测，肺毛细血管楔压如达15mmHg，即应停止补液。若补液1000～2000ml血压仍不回升，应静脉滴注正性肌力药（例如多巴胺）。合并高度房室传导阻滞时，可予以临时

起搏。

（九）康复和出院后治疗　出院后最初 3～6 周体力活动应逐渐增加。鼓励患者恢复中等量的体力活动（步行、体操、太极拳等）。如 AMI 后 6 周仍能保持较好的心功能，则绝大多数患者都能恢复其所有正常的活动。与生活方式、年龄和心脏状况相适应的有规律的运动计划可降低缺血事件发生的风险，增强总体健康状况。对患者的生活方式提出建议、进一步控制危险因素，可改善患者的预后（参见本章第四节“冠状动脉粥样硬化性心脏病的二级预防”）。

【出院前评估】

（一）出院前的危险分层　出院前应对 MI 患者进行危险分层以决定是否需要进行介入性检查。对早期未行介入性检查而考虑进行血运重建治疗的患者，应及早评估左心室射血分数和进行负荷试验，根据负荷试验的结果发现心肌缺血者应进行心导管检查和血运重建治疗。仅有轻微或无缺血发作的患者只需给予药物治疗。

（二）左心室功能的评估　左心室功能状况是影响 ACS 预后最主要的因素之一，也是心血管事件最准确的预测因素之一。评估左心室功能包括患者症状（劳力性呼吸困难等）的评估、体格检查结果（如肺部啰音、颈静脉压升高、心脏扩大、第三心音奔马律等）以及心室造影、核素心室显像和超声心动图。MI 后左心室射血分数＜40%是一项比较敏感的指标。无创性检查中以核素测值最为可靠，超声心动图的测值也可作为参考。

（三）心肌存活的评估　MI 后左心室功能异常部分是由于坏死和瘢痕形成所致，部分是由存活但功能异常的心肌细胞即冬眠或顿抑心肌所致，后者通过血管重建治疗可明显改善左心室功能。因此，鉴别纤维化心肌与存活心肌所导致的心室功能异常具有重要的预后和治疗意义。评价心肌活力常用的无创性检查包括核素成像和多巴酚丁胺超声心动图负荷试验等，这些检查能准确评估节段性室壁运动异常的恢复。近几年正逐渐广泛应用的正电子发射体层摄影以及延迟增强磁共振成像，能更准确预测心肌局部功能的恢复。

第四节　冠状动脉粥样硬化性心脏病的二级预防

为改善冠心病患者的长期预后，除了在急性期应积极治疗外，还应加强二级预防。冠状动脉粥样硬化性心脏病的二级预防（secondary prevention of coronary atherosclerotic heart disease）可减少动脉粥样硬化的危险因素，延缓和逆转冠状动脉病变的进展，防止斑块不稳定等所致的急性冠脉事件，从而大大降低心血管疾病致残率和病死率。

（一）非药物干预

1. **戒烟**　吸烟包括被动吸烟可导致冠状动脉痉挛，降低 β 受体阻断药的抗缺血作用，成倍增加心肌梗死后的病死率，戒烟 1 年能降低再梗死率和病死率。

2. **运动和控制体重**　患者出院前应作运动耐量评估，并制定个体化体力运动方案。对于所有病情稳定的患者，建议每日进行 30～60 分钟中等强度的有氧运动（例如快步行走等），每周至少坚持 5 天。通过控制饮食与增加运动将体重指数控制于 $24kg/m^2$ 以下。

（二）药物治疗

1. **抗血小板治疗**　所有冠心病患者除有禁忌证者外均应长期服用阿司匹林（75～150mg/d）治疗，因存在禁忌证而不能应用阿司匹林者，可用氯吡格雷（75mg/d）替代。

2. **肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂**　若无禁忌证，所有伴有左心室收缩功能不全（LVEF＜45%）、高血压、糖尿病或慢性肾脏疾病的患者均应长期服用 ACEI。低危患者（即 LVEF 正常、已成功实施血运重建且各种心血管危险因素已得到满意控制者）亦可考虑 ACEI 治疗。不能耐受 ACEI 治疗者，可应用 ARB 类药物。

3. **β 受体阻断药**　若无禁忌证，所有患者均应长期服用 β 受体阻断药治疗，并根据患者耐受情况确定个体化的治疗剂量。

（三）控制心血管危险因素

1. **控制血压**　对于一般患者，应将其血压控制于＜140/90mmHg，合并慢性肾病者应将血压控制于＜130/80mmHg。因血压水平过高或过低均可对冠心病预后产生不利影响，因此在保证血压（特别是收缩压）达标的前提下，需避免患者舒张压水平＜60mmHg。治疗性生活方式改善应被视为降压治疗的基石。经过有效改善生活方式后若血压仍未能达到目标值以下，则应及时启动降压药物治疗。此类患者宜首选 β 受体阻断药和（或）ACEI 治疗，必要时可考虑应用小剂量噻嗪类利尿药等药物。

2. **调脂治疗**　所有患者无论血脂水平如何若无禁忌证或不能耐受均应坚持使用他汀类药物，将低密度脂蛋白胆固醇控制在＜2.60mmol/L（100mg/dl），并可考虑达到更低的目标值[LDL-C＜2.08mmol/L（80mg/dl）]。若应用较大剂量他汀类治疗后其 LDL-C 不能达标或胆固醇水平已达标，但甘油三酯增高，可考虑联合应用其他种类调脂药物（胆固醇吸收抑制、烟酸或贝特类药物）。

3. **血糖管理**　对所有患者均应常规检测空腹和餐后血糖。对于确诊糖尿病的患者，在积极控制饮食并改善生活方式的同时，可考虑应用降糖药物治疗，糖化血红蛋白控制在 7%以下，但一般状况较差、糖尿病病史较长、年龄较大时，宜将糖化血红蛋白控制在 7%～8%。

参考文献

1. 陈灏珠，张代富，吴立群. 心血管内科手册. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，2008.

2. 中华医学会心血管病分会，中华心血管病杂志编辑委员会，中国循环杂志编辑委员会. 2010 年急性 ST 段抬高型心肌梗死诊

断和治疗指南. 中华心血管病杂志，2010，38：675.

3. Goldman L，Schafer AI. ed. Cecil Textbook of Medicine，24th ed. Elsevier Saunders，Philadelphia，2011.

4. Bonow RO，Mann DL，Zipes DP，Libby P. ed. Braunwald's Heart Disease 9th ed. Elsevier Saunders，Philadelphia，2011.

5. 2007 Chronic Angina Focused Updated of the ACC/AHA 2002 Guidelines for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. Circulation，2007，116：2762.

6. ESC Guidelines for the Management of Acute Myocardial Infarction in Patients Presenting with ST-segment Elevation：The Task Force on the Management of ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J，2012，33：2569.

7. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline)：A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2011，123：2022.

8. ESC Guidelines for the Manangement of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without ST-segment Elevation. Eur Heart J，2011，32：2999.

第九章　高　血　压

范维琥　蔡迺绳　周京敏

正常人的血压随内外环境变化在一定的范围内波动。在整体人群，血压水平随年龄和体重逐渐升高，以收缩压更为明显，而舒张压在50岁后呈现下降趋势，脉压也随之加大。虽然个体之间血压有较大差别，但就整体人群而言，血压水平呈典型钟形分布。临床流行病材料发现，在一定范围内收缩压或舒张压的高度与心血管病事件发生率成正比。然而，划定高血压的标准并非易事，这不仅仅根据流行病材料的提示和科学数据的积累，还须综合考虑对社会经济、人群心理、生活质量等的影响。

近年来，随着对心血管病多重危险因素作用以及心、脑、肾靶器官保护的认识深入，高血压的划定标准也不断地调整，目前认为同一血压水平的患者发生心血管的危险不同，因此有了血压分层的概念，即发生心血管病危险度不同的患者，适宜血压水平应有不同。要认识到，所谓标准是对人群而言，不可能适用于每个人。2009年，美国高血压学会将高血压重新定义，认为高血压是一种由多种病因相互作用所致的复杂、进行性的心血管综合征。2010年，中国高血压防治指南也将高血压重新定义为一种以动脉血压持续升高为特征的进行性"心血管综合征"。据此可见血压本质上是高血压的一个生物学标志，仅仅根据血压的数值来判断疾病的严重程度会存在严重的缺陷。因此医师面对患者时在参考指南的基础上，应根据其具体情况判断对他(她)最合适的血压范围以及需采用的治疗措施。

目前国内高血压的诊断采用2010年《中国高血压防治指南》建议的标准(表16-9-1)。

表16-9-1　血压水平的定义和分类
(2010年中国高血压防治指南)

类　别	收缩压(mmHg)	舒张压(mmHg)
正常血压	<120	<80
正常高值	120～139	80～89
高血压	≥140	≥90
1级高血压(轻度)	140～159	90～99
2级高血压(中度)	160～179	100～109
3级高血压(重度)	≥180	≥110
单纯收缩期高血压	≥140	<90

注：如患者的收缩压与舒张压分属不同的级别时，则以较高的分级为准。单纯收缩期高血压也可按照收缩压水平分为1、2、3级

中国高血压诊断标准和2007年欧洲高血压学会和心脏病学会联合制定的标准基本相似，只是后者将"正常血压"范围明确为120～129/80～84mmHg，正常高值为130～139/85～89mmHg，而<120/80mmHg者称之为理想血压。

临床上，高血压可以是收缩压增高、舒张压增高或两者均增高。在高血压分级时，如患者收缩压和舒张压属于不同组别则以较高者定级。近年来，单纯性收缩期高血压(ISH)越来越受到重视，收缩压升高和心血管疾病的相关

性甚至高于舒张压，对老年人尤其如此，而 ISH 也高发于老年人。美国 NHANES Ⅲ 的材料发现，以 140/90mmHg 为诊断标准，ISH 在全部未控制的高血压中占 65%，在＞50 岁人中的比例更高。

临床上高血压可分为两类，第一类为原发性高血压（essential hypertension），是一种以血压升高为主要临床表现，而病因尚未明确的独立疾病（占所有高血压患者的 90%～95%以上）。第二类为继发性高血压（secondary hypertension）又称为症状性高血压（symptomatic hypertension），在这类疾病中病因明确，高血压仅是该种疾病的临床表现之一，血压可暂时性或持久性升高。虽然继发性高血压较少见（占 5%～10%），但如能及时治愈原发病，可能使血压恢复正常。

第一节　原发性高血压

高血压是最常见的心血管疾病之一，也是导致人类死亡的常见疾病，如脑卒中、冠心病、心力衰竭等的重要危险因素。各国医学界和卫生管理部门都高度重视高血压的防治，1998 年我国卫生部将 10 月 8 日定为我国"高血压日"，旨在推动和强化我国的高血压防治工作。

【流行病学】

高血压的患病率有地域、年龄、种族的差别，各国情况也不尽相同，总体上发达国家高于发展中国家。按 MONICA 方案的调查材料，欧美国家 35～64 岁成人的患病率在 20%以上。我国的高血压患病率不如工业化国家高，但却与年俱增，且目前仍呈增长趋势，2002 年全国居民营养和健康状况调查资料显示我国成人高血压患病率达 18.8%，较 1991 年全国普查成人（15 岁以上）的患病率 11.26%增长 31%，较 1979～1982 年 7.73%和 1959 年的 5.11%更是明显增高。我国各地的患病率相差较大，东北、华北地区高于南部地区。全国 MONICA 方案 1988～1989 年调查各地 35～64 岁人群的患病率，男性最高在吉林省为 25.8%，最低在四川绵阳市为 4.9%；女性最高是沈阳为 24.7%，最低是福州为 6.3%，患病率差别的确切原因还不得而知。

两性间的患病率相差不大，女性更年期前患病率低于男性，更年期后高于男性，两性高血压患病率均与年龄成正比。美国 NHANES Ⅰ 调查材料显示如以收缩压≥160mmHg、舒张压≥95mmHg 为标准，25 岁的成人白人每过 10 年，高血压发病率从基础水平增加 5%，至老年达到发病的顶峰。我国人口众多，按 2010 年我国人口的数量和结构，估测目前的患病人数在 2.0 亿人以上，随着人口的老龄化高血压患病人群也将不断增加。流行病学调查显示高血压是我国人群脑卒中、冠心病发病和死亡的主要危险因素，高血压的主要并发症是脑卒中。然而我国高血压人群的知晓率、治疗率和控制率虽近年来有所提高但仍处于较低的水平，而且各地区，尤其城市与农村之间存在较大的差别。我国高血压防治任务仍十分艰巨。

【发病机制】

参与人体血压调节的机制很多，有诸多神经、活性因子的作用，有中枢神经和周围反射的整合作用，还有体液和血管因素的影响，因此，血压水平的维持是一个复杂的过程。高血压的病因和发病机制虽有不少假设得到一些实验室和临床材料的支持，但至今未明。目前认为本病是在一定的遗传易感性基础上多种后天因素综合作用的后果。

（一）遗传　本病发病有较明显的家族集聚性。双亲均有高血压的正常血压子女（儿童或少年）血浆去甲肾上腺素、多巴胺的浓度明显较无高血压家族史的对照组高，成年后发生高血压的比例亦高。国内调查发现与无高血压家族史者比较，双亲一方有高血压，其患病率高 1.5 倍，双亲均有高血压，患病率高 2～3 倍。本病患者的亲生子女和收养子女生活环境相同，但前者更易患高血压。近年来发现一些基因突变（如血管紧张素、糖皮质激素受体、脂蛋白酶等基因）与高血压有关，对原发性高血压候选基因的观察研究已达 150 种左右，涉及交感系统、肾素-血管紧张素-醛固酮（RAA）系统、内皮素、生长激素、前列腺素、利钠肽、胰岛素抵抗、下丘脑-垂体轴等诸多方面。虽然动物实验已筛选出遗传性高血压大鼠株（SHR），但至今尚不能肯定高血压的相关基因。

目前认为本病是多基因的遗传病，具有遗传背景的患者约占整个高血压人群的比例达 30%～50%。

（二）钠过多　人群的血压水平及本病患病率与钠平均摄入量呈正相关，而与钾盐摄入呈负相关，膳食钠/钾比值与高血压的相关性甚至更强。限制钠的摄入可改善高血压情况。在肾血管性高血压患者，高血钠可使病情恶化，减低钠盐摄入则病情好转。在死于高血压的患者和动物，肾动脉每单位体积干质的钠含量较无高血压者高。钠潴留使细胞外液量增加，引起心排血量增高；小动脉壁的含水量增高，引起周围阻力增高；由于细胞内外钠浓度比值的变化而引起的小动脉张力增加等，都可能是发病机制。

体内钠过多除与摄入有关外，肾脏排钠障碍也是重要原因，正常人在血压上升时肾脏排钠排水增加，血压得以恢复正常，这称为压力-钠利尿现象（Guyton 假设）。本病患者在血压上升时肾脏不能排除体内多余的钠和水分，致使血压持续上升。除了肾本身先天和后天的结构功能异常可能影响这一过程外，许多神经体液因子如抗利尿激素、醛固酮、肾素、心房肽、前列腺素等对此也有影响。

但是实验室和临床研究均发现，改变摄盐量和血钠水平，只能影响一部分而不是全部个体血压水平，饮食中盐的致病是有条件的，对体内有遗传性钠运转缺陷使之对摄盐敏感者才有致高血压的作用。我国人群 60% 为盐敏感型

及存在饮食高钠低钾的特点。

（三）肾素-血管紧张素-醛固酮系统平衡失调 肾脏球旁细胞分泌的肾素可将肝脏合成的血管紧张素原转变为血管紧张素（angiotensin，AT）Ⅰ，而后者经肺、肾等组织时在血管紧张素转换酶（ACE又称激肽酶Ⅱ）的活化作用下转化成血管紧张素Ⅱ（ATⅡ），后者可在酶作用下脱去门冬氨酸转化成ATⅢ，ACE还可促进缓激肽的分解。ATⅡ也可经非ACE的途径形成，如胃促胰酶（chymase）等也可将ATⅠ转化成ATⅡ，而组织蛋白酶等可直接将血管紧张素转化成ATⅡ、醛固酮。此外，脑、心、肾、肾上腺、动脉等多种器官组织均存在完整的RAA系统，称为组织RAA系统。

在RAA系统中ATⅡ是最重要的活性成分，其病理生理作用主要是通过和Ⅰ型受体结合产生的，经此途径它可促使血管收缩，醛固酮分泌增加，水钠潴留，增加交感神经活力，最终导致血压上升。部分作用通过Ⅱ型受体调节的。ATⅡ强烈的缩血管作用造成的加压效应约为肾上腺素的10～40倍，RAA系统的过度活性将导致高血压的产生。ATⅡ、醛固酮等还是组织生长的刺激因素，可以说ATⅡ在高血压的发生发展、靶器官的组织重构以及出现并发症等诸多环节中都有重要作用。

（四）高胰岛素血症/胰岛素抵抗 高血压与高胰岛素血症之间的关系已被认识了很多年，尤其伴肥胖时，但也有约20%的非肥胖高血压患者。在肥胖、尤其是作为代谢综合征一部分的腹型或内脏型肥胖者中高血压很普遍。男性体重每增加1.7kg/m²，女性每增加1.25kg/m²，收缩压对应上升1mmHg。而减肥使体重下降后血压可有一定程度的下降。在Framingham研究中，高血压的患病率在超重的男性中增加了46%，在超重的女性中增加了75%。实际上，在肥胖，尤其是内脏型肥胖患者，高胰岛素血症是继发于胰岛素抵抗的。约50%的高血压患者中存在胰岛素抵抗，胰岛素抵抗、高胰岛素血症和2型糖尿病密切相关，2型糖尿病患者高血压的发生率约为非糖尿病者的2.5～3倍，基因研究发现有*PPARγ*基因突变者首先出现高胰岛素血症，继之出现高血压、低HDL-C，从另一侧面证实了其间的联系，提示高血压可能与代谢性疾病有关。

胰岛素抵抗时血压升高的机制可能是胰岛素水平升高可影响Na^+-K^+ ATP酶与其他离子泵促使胞内钠、钙浓度升高，并使交感神经活性上升，促进肾小管对水、钠的重吸收，提高血压对盐的敏感性，以及减少内皮细胞产生NO，刺激生长因子（尤其平滑肌）以及增加内皮素分泌等。

（五）精神、神经作用 精神源学说（psychogenic theory）认为患者在长期或反复的外因刺激下会出现较明显的精神紧张、焦虑、烦躁等情绪变化，此时各类感受器传入的病理信号增加，大脑皮质兴奋、抑制平衡的机制失调以至不能正常行使调节和控制皮层下中枢活动的功能，交感神经活动增强，舒缩血管中枢传出的冲动以缩血管占优势，从而使小动脉收缩，周围血管阻力上升，血压上升。流行病学材料提示，从事经常处于应激状态、需高度集中注意力的工作、长期精神紧张、受噪音或不良视觉刺激者易患本病。

神经系统可根据人体的需要和环境刺激对心血管功能，包括血压进行快速又精确的调节，对慢性长期的血压水平也有影响。与副交感神经相比，交感神经系统及其相关的神经体液因子通过对周围血管和心脏的影响，对高血压的发生发展起着更重要的作用，交感神经的作用是在延髓以及其他高级中枢的控制下完成的。延髓的心血管运动中枢整合来自压力感受器、化学感受器以及下丘脑和其他高级中枢的传入信号、完成并不断地调节这一控制，而大脑皮层可根据人体情绪变化、运动与否等通过对血压中枢的调控而影响血压。如各级中枢发放的缩血管冲动增多或各类感受器传入的缩血管信号增强或阻力血管对神经介质反应过度时都可能导致高血压的产生，这就是神经源学说（neurogenic theory）。

（六）其他 前列腺素系统与RAA系统有密切关系，有人认为高血压可能与肾髓质合成有扩血管作用的前列腺素A或E的不足有关。血管紧张素转化酶可促进激肽的降解而使其扩血管作用消失，血压升高。近年来加压素、内皮素等肽类物质与本病的关系也引起人们的广泛注意，但至今尚未发现它们之间有明确的因果联系。缺少运动、吸烟、饮酒过度和睡眠呼吸暂停也易患高血压。

【病理】

（一）动脉

1. 小动脉 小动脉病变是本病最重要的病理改变，早期阶段全身小动脉痉挛，长期反复的痉挛使小动脉内膜因压力负荷增加、缺血缺氧出现玻璃样变，中层则因平滑肌细胞增殖、肥大而增厚，出现血管壁的重构（remodeling），最后管壁纤维化、管腔狭窄呈不可逆病变。急进型高血压患者小动脉壁可在较短时期内出现纤维样坏死。各期的小动脉病变均可使管腔狭窄，促进高血压的维持和发展，周围组织和器官内的小动脉都可发生上述病变，但以肾脏的细小动脉最明显，病变最终导致组织器官的缺血损伤。

2. 大动脉 随着年龄增长大动脉逐渐硬化，顺应性下降，这是老年人收缩期高血压的重要原因。高血压后期，主动脉可发生中层囊样坏死和夹层分离。后者好发部位在主动脉弓和降主动脉交界处，亦可发生于升主动脉和腹主动脉，此时高压血液将主动脉内膜撕裂，大量血液进入中膜，使内膜和中膜分离形成假通道。高血压促进动脉粥样硬化的发生发展，除大动脉外可有颈动脉内-中膜增厚，冠状动脉和周围血管病变等。

（二）心脏 左心室肥厚是本病心脏最特征性的改变，全身小动脉管腔变狭窄导致周围血管阻力长期上升是左心室肥厚的原因之一，但心肌肥厚并不总与血压升高的程度呈正相关。交感神经兴奋时释放的儿茶酚胺类物质可刺激

心肌细胞蛋白质合成，而循环中与心肌局部 RAA 系统的 ATⅡ、醛固酮等除可刺激心肌细胞肥大外尚可使心肌细胞间的胶原增生，这亦是患者心肌肥厚的原因。早期左心室以向心性肥厚为主，长期病变时心肌出现退行性变，心肌细胞萎缩、间质纤维化，心室壁由厚变薄，左心室腔扩大。心肌肥厚时冠脉血流储备下降，加之高血压时易有冠状动脉粥样硬化更促使心肌缺血而加重心脏病变。高血压时心肌的生理生化改变和心力衰竭时的变化十分相似，提示高血压时心肌肥大可能是一种心肌病的过程，如不治疗终将导致心力衰竭。心肌肥厚、左心室舒张期顺应性下降可致左心房扩大。

老年患者由于老年性改变心肌细胞减少而胶原组织相对增加，心脏的收缩功能和舒张功能在正常时已有所下降，高血压时更容易出现心功能失代偿，而且由于心肌已有生理性丧失，高血压时不易出现心肌肥厚。

（三）中枢神经系统　脑部小动脉也可出现从痉挛到硬化的一系列改变，但脑血管结构较薄弱，发生硬化后更为脆弱，加之长期高血压时脑小动脉有微动脉瘤形成，易在血管痉挛、血管腔内压力波动时破裂出血，小动脉破裂常发生在内囊和基底节。在小动脉硬化的基础上有利于血栓形成而产生脑梗死，而梗死后脑组织软化可出现梗死周围脑组织出血。如病变发生在脑中型动脉时可加重脑组织缺血。颅内外粥样硬化动脉内壁的粥样斑块脱落可造成脑栓塞。

（四）肾　肾小动脉病变最为明显，主要发生在输入小动脉，叶间小动脉也可涉及，如无合并糖尿病，较少累及输出小动脉。病变血管管腔变窄甚至闭塞，造成肾实质缺血、肾小球纤维化、肾小管萎缩，并有间质纤维化，使肾皮质逐渐变薄。相对正常的肾单位可代偿性肥大。早期患者肾脏外观无改变，病变进展到相当程度时肾表面呈颗粒状，肾体积可随病情的发展逐渐萎缩变小。上述病理改变见于缓进型高血压，因病情发展缓慢，称为良性肾硬化（benign nephrosclerosis），但最终导致肾功能衰竭。

急进型高血压时输入小动脉中层发生纤维素样坏死性炎症，且病变可直接延伸至肾小球毛细血管丛，致使肾小球硬化。叶间、弓状动脉内膜有细胞增生，胶原和纤维母细胞呈“洋葱皮”状的同心圆排列。由于病情发展快，患者短期内出现肾功能衰竭，称为恶性肾硬化（malignant nephrosclerosis）。

（五）视网膜　视网膜小动脉在本病初期发生痉挛，以后逐渐出现硬化，严重时发生视网膜出血和渗出，以及视神经乳头水肿。临床上通过眼底镜检查观察视网膜动脉的变化，可以反映其他小动脉尤其是眼部小动脉的变化。

〖临床表现〗

根据起病和病情进展的缓急及病程的长短高血压可分为两型，缓进型（chronic type）和急进型（rabidity type）。前者又称良性高血压，绝大部分患者属此型，后者又称恶性高血压，仅占本病患者的 1%～5%。

（一）缓进型高血压　多为青中年起病，有家族史者发病年龄可较轻。起病多数隐匿，病情发展慢，病程长。早期患者血压波动，血压时高时正常，在劳累、精神紧张、情绪波动时易有血压升高，休息、去除上述因素后，血压常可降至正常。随着病情的发展，血压可趋向持续性升高或波动幅度变小。患者的主观症状和血压升高的程度可不一致，约半数患者无明显症状，只是在体格检查或因其他疾病就医时才发现有高血压，少数患者则在发生心、脑、肾等器官的并发症时才明确高血压的诊断。

早期患者由于血压波动幅度大，可有较多症状，而在长期高血压后即使在血压水平较高时也可无明显症状，因此，无论有无症状，都应定期检测患者的血压。

1. 神经精神系统表现　头痛、头晕和头胀是高血压常见的神经系统症状，也可有头枕部或颈项扳紧感。高血压直接引起的头痛多发生在早晨，位于前额、枕部或颞部。高血压引起的头晕可为暂时性或持续性，伴有眩晕者较少，与内耳迷路血管障碍有关，经降压药物治疗后症状可减轻，但要注意有时血压下降得过快过多也可引起头晕。部分患者有乏力、失眠、工作能力下降等表现。

本病并发的脑血管病统称脑血管意外，俗称脑卒中或中风，可分两大类：①缺血性脑梗死，其中有动脉粥样硬化血栓形成、间隙梗死、栓塞、暂时性脑缺血和未定型等各种类型；②脑出血，有脑实质和蛛网膜下腔出血。大部分脑血管意外仅涉及一侧半球而影响对侧身体的活动，约 15% 可发生在脑干，从而影响两侧身体。根据脑血管病变的类型、部位、范围和程度，临床症状有很大的差异，轻者仅出现一时的头晕、眩晕、失明、失语、吞咽困难、口角歪斜、肢体活动不便等，重者出现偏瘫、昏迷，甚至短期内死亡（参见第二十三篇第四章“急性脑血管病”）。

2. 心血管系统　高血压时心脏最先受影响的是左心室舒张功能。左心室肥厚时舒张期顺应性下降、松弛和充盈功能受影响，甚至可出现在临界高血压和临床检查没发现左心室肥厚时，这可能是由于心肌间质已有胶原组织增加之故，但此时患者可无明显临床症状。出现临床心功能不全的症状多发生在高血压起病数年至十余年之后。在心功能代偿期，除有时感心悸外，其他心脏方面的症状可不明显。代偿功能失调时，则可出现左心衰竭症状，如阵发性夜间呼吸困难，在体力劳累、饱食和说话过多时发生气喘、心悸、咳嗽，严重时或血压骤然升高时发生肺水肿。反复或持续的左心衰竭，可影响右心室功能而发展为全心衰竭，出现尿少、水肿等症状。

在心脏未增大前，体检可无特殊发现，或仅有脉搏或心尖搏动较强有力，主动脉瓣区第二心音因主动脉舒张压升高而亢进。心脏增大后，体检可发现心界向左、向下扩大；心尖搏动强而有力，有抬举样；心尖区和（或）主动脉瓣区可听到Ⅱ～Ⅲ级收缩期吹风样杂音。主动脉瓣区杂音是主动

脉扩张，主动脉瓣顺应性下降，血流加快，导致相对性主动脉瓣狭窄所致。主动脉瓣区第二心音可因主动脉及瓣膜硬变而呈金属音调。心尖区杂音是左心室扩大导致相对性二尖瓣关闭不全或二尖瓣乳头肌功能失调所致，可有第四心音。由于高血压可促进动脉粥样硬化，部分患者可因合并冠状动脉粥样硬化性心脏病而有心绞痛、心肌梗死的表现。部分患者可有期前收缩、房颤等心律失常表现。

3. 肾脏表现 肾血管病变的程度和高血压程度及病程密切相关。高血压早期可无任何临床表现，实际上，血压未得到控制的本病患者均有肾脏的病变。随病程的进展可先出现微量白蛋白尿，继之蛋白尿，但如无合并心力衰竭和糖尿病者，24 小时尿蛋白总量很少超过 1g，控制高血压可减少尿蛋白。可有血尿，多为显微镜血尿，少见有透明和颗粒管型。肾功能失代偿时，肾浓缩功能受损，可出现多尿、夜尿、口渴、多饮等，尿比重逐渐降低，最后固定在 1.010 左右，称等渗尿。当肾功能进一步减退时，尿量可减少，血中尿素氮、肌酐常增高，酚红排泄试验显示排泄量明显减低，尿素廓清率或肌酐廓清率可明显低于正常，上述改变随肾脏病变的加重而加重，最终出现尿毒症。但是，在缓进型高血压，患者在出现尿毒症前多数已死于心、脑血管并发症。

4. 其他 出现急性大动脉夹层者根据病变的部位可有剧烈的胸痛或腹痛；有下肢周围血管病变者可出现间歇性跛行。

（二）急进型高血压 在未经治疗的原发性高血压患者中，约 1%为急进型高血压，起病较急骤，也可发病前有病程不一的缓进型高血压，典型表现为血压显著升高，舒张压多持续在 130～140mmHg 或更高。男女比例约 3∶1，多在青中年发病，近年来此型高血压已少见，可能和早期发现轻中度高血压患者并及时有效的治疗有关。其表现基本上与缓进型高血压相似，但症状和头痛等明显，病情严重、发展迅速、出现视网膜病变和肾功能很快衰竭。常于数月至 1～2 年内出现严重的脑、心肾损害，发生脑血管意外、心力衰竭和尿毒症。并常有视力模糊或失明，视网膜可发生出血、渗出物及视神经乳头水肿。由于肾脏损害最为显著，常有持续蛋白尿，24 小时尿蛋白可达 3g，并可有血尿和管型尿，如不及时治疗最后多因尿毒症而死亡。

（三）高血压危象 高血压危象（hypertension crisis）包括高血压急症（hypertension emergency）和高血压重症（hypertension urgency），两者区别在于前者有靶器官的急性损害。因严重程度不同，临床处理策略也不同。

高血压危象是指：①加剧性的恶性高血压（accelerated-malignant hypertension）。舒张压常＞140mmHg，伴眼底乳头水肿、出血、渗出，患者可出现头痛、呕吐、嗜睡、迷糊、失明、少尿甚至抽搐昏迷等；②血压明显升高并有脑、心、肾等严重病变及其他紧急情况，如高血压脑病、脑卒中、颅外伤、急性心肌梗死、急性心衰、急性动脉夹层、急性肾炎、嗜铬细胞瘤、术后高血压、严重烧伤、子痫等。高血压脑病（hypertension encephalopathy）可发生在缓进型或急进型高血压患者，当平均血压上升到约 180mmHg 以上时，脑血管在血压水平变化时可自主调节舒缩状态以保持脑血流相对稳定的功能减弱甚至消失，血管由收缩转为扩张，过度的血流在高压状态进入脑组织导致脑水肿，患者出现剧烈头痛、头晕、恶心、呕吐、烦躁不安、脉搏多慢而有力，可有呼吸困难或减慢、视力障碍、黑矇、抽搐、意识模糊、甚至昏迷，也可出现暂时性偏瘫、失语、偏身感觉障碍等。检查可见视神经乳头水肿，脑脊液压力增高、蛋白含量增高。发作短暂者历时数分钟，长者可数小时甚至数天。高血压急症的患者应静脉用药尽快地（以分钟、小时计）将血压控制到适宜的水平，否则患者可在数分钟或数小时内死亡。

高血压重症是指虽然血压明显升高，但无上述重要器官功能迅速恶化的临床表现，如无眼底改变也无症状等。这类患者目前没有证据表明紧急降压会带来益处，因此一般不需要紧急静脉用药，但应立即口服给药短期内（以天计）有效地控制血压，并密切随访，以防转变成高血压急症。

【实验室检查】

实验室检查可帮助原发性高血压的诊断和分型，了解靶器官的功能状态以及有无合并的疾病，有利于治疗时选择恰当的药物。血尿常规、肾功能、尿酸、血脂、血糖、电解质（尤其是血钾）、心电图、胸部 X 线与眼底检查应作为本病患者的常规检查。

（一）血常规 红细胞和血红蛋白一般无异常，但急进型高血压时可有 Coombs 试验阴性的微血管病性溶血性贫血，伴畸形红细胞，血红蛋白高者血液黏稠度增加，易有血栓形成并发症（包括脑梗死）和左心室肥大。

（二）尿液检查 早期患者尿常规正常，但此时可出现微量尿蛋白，点尿法测定微量尿蛋白/肌酐比增加（30～300mg/g）是肾脏损害的早期标志。肾浓缩功能受损时尿比重逐渐下降，可有微量尿蛋白、红细胞、偶见管型。随肾病变进展，尿蛋白量增多，24 小时尿蛋白超过 1g 以上提示预后差。红细胞和管型也可增多，管型主要是透明和颗粒者。

（三）肾功能 多采用血尿素氮和肌酐来评估。早期患者检查并无异常，当肾实质受损到一定程度才开始升高。成人肌酐＞114.3μmol/L，老年人和妊娠者＞91.5μmol/L 时提示有肾损害。此时，估计肾小球滤过率（eGFR）是一敏感而实用的肾功能检测方法。

（四）胸部 X 线检查 可见主动脉，尤其是升、弓部迂曲延长，其升、弓或降部可扩张。可有左心室增大，有左心衰竭时左心室增大更明显，全心衰竭时则可左右心室都增大，并有肺淤血征象。肺水肿时则见肺门明显充血，呈蝴蝶形模糊阴影。应常规摄片检查，以便随访比较。

（五）心电图 心电图上左心室肥大兼有劳损是新发

心力衰竭和心力衰竭死亡的不良预后指标，见于5%～10%的高血压患者。当左心室舒张期顺应性下降，左心房舒张期负荷增加时，心电图可呈现P波增宽、切凹、PV1的终末电势负值增大等改变。此表现甚至可出现在心电图发现左心室肥大之前。可有心律失常，如房性、室性期前收缩、心房颤动等。

（六）超声心动图 与心电图比较，超声心动图诊断左心室肥厚更敏感和可靠。可在M型超声曲线或从二维图进行测量，室间隔和(或)左心室后壁厚度>13mm者为左心室肥厚，左心室重量指数(LVMI)男性>125g/m²，女性>120g/m²提示左心室肥厚，见于30%的普通患者和90%血压未控制的严重患者。高血压时左心室肥大是对称性的，但有1/3左右以室间隔肥厚为主(室间隔和左心室后壁厚度比>1.3)。左心室肥厚早期虽然心脏的整体功能如心排血量、左心室射血分数仍属正常，但可有左心室收缩期和舒张期顺应性的减退，如心肌收缩最大速率(Vmax)下降，等容舒张期延长、二尖瓣开放延迟等。在出现左心衰竭后，超声心动图检查可发现左心室、左心房心腔扩大，左心室壁收缩活动减弱等。

（七）动态血压监测(ABPM) 可观察被测试者24小时的血压变化，一般白昼每15～20分钟，夜间每20～30分钟测定血压一次，并可将各时间点测得的血压值连成曲线或取不同时段均值观察。本项检查有助于：①明确高血压的诊断，尤其是“白大衣高血压”(white coat hypertension)或“隐匿性高血压”(masked hypertension)。“隐匿性高血压”与“白大衣高血压”相反，是指医师检查时血压正常，而ABPM或家庭自测血压高于正常，该人群的靶器官损害和代谢异常高于正常人群，心血管的危险增加。②了解血压的昼夜变化。可将血压昼夜节律分为4种类型：a. 杓型：夜间血压较日间降低10%～20%；b. 非杓型：夜间血压下降不足10%；c. 深杓型：夜间血压降低超过20%；d. 反杓型：夜间血压高于日间血压。杓型者血压仍有昼间高夜间低的特点，约80%高血压患者属此型。而非杓型高血压者夜间血压下降不明显，一般认为非杓型高血压对靶器官的影响更大，更易发生心血管事件。ABPM还是发现夜间高血压的唯一方法。夜间高血压增加了已经积聚于心血管系统的血压负荷，其预测心血管事件的能力强于白天高血压和诊所血压。③反映血压变异性(blood pressure variability)，即一定时间内血压波动的程度。血压变异性的研究主要来自数小时内动态血压监测，但也可在一次临床随诊中间隔数分钟测量，或家庭血压监测及临床复诊中间隔数天、数周和数月测量。在高血压患者，24小时血压变异独立于平均血压和靶器官损害及预后相关。④观察药物的疗效和安全性，评价抗高血压新药，可计算降压的谷/峰比值和平滑指数(smoothness index)，分析高血压药物治疗时出现药物抵抗或低血压的原因等。ABPM还可观察情绪、活动改变时血压的变化以指导治疗。⑤预后的判断。ABPM诊断高血压的标准是24小时ABPM平均血压>130/80mmHg，白昼>135/85mmHg，夜晚>120/75mmHg，但ABPM的实施方法和一些参数的标准尚未统一。

（八）眼底检查 测量视网膜中心动脉压可见增高，在病情发展的不同阶段可见下列的眼底变化：Ⅰ级：视网膜动脉痉挛；Ⅱ级A：视网膜动脉轻度硬化；B：视网膜动脉显著硬化；Ⅲ级：Ⅱ级+视网膜病变(出血或渗出)；Ⅳ级：Ⅲ级+视神经乳头水肿。

（九）其他检查 患者可伴有血清总胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白胆固醇的增高和高密度脂蛋白胆固醇及载脂蛋白A-Ⅰ的降低。亦常有血糖增高和高尿酸血症。部分患者血浆肾素活性、血管紧张素Ⅱ的水平升高。

【高血压的危险分层】

2010年中国高血压防治指南认为高血压是一种“心血管综合征”，因此，对本病的危险分层是为了评估患者的总体心血管风险并指导治疗。本病的分级只考虑血压水平，然而影响本病预后的因素除血压水平外，还有合并其他心血管疾病危险因素，靶器官损害和并存的临床情况等(表16-9-2)，因此将血压水平结合上述因素，根据可能出现心血管事件危险性的高低将患者进行危险分层更具临床意义。2010年中国高血压防治指南对高血压患者的危险性分层沿用了2005年中国高血压防治指南的分层方法(表16-9-3)，对指导临床实践很有意义。

危险分层越高的患者越应积极治疗。近年来高度重视糖尿病对心血管疾病发生发展的作用，认为该病为冠心病的等危症。

根据中医辨证可将本病分为三型：

（一）“肝”阳偏盛型 表现为头痛、性情急躁、失眠、口干苦、面红目赤、舌尖边红、苔黄、脉弦有力。

（二）“肝”“肾”阴虚型 表现为头部空虚感，头痛、眩晕、耳鸣、面部潮红、手足心热、腰膝无力、易怒、心悸、乏力、失眠、健忘、舌红而干、薄苔或少苔、脉弦细或沉细。

（三）阴阳两虚型 表现为严重眩晕，走路觉轻浮无力，面色白、心悸、气促、面部或双下肢水肿、夜尿多、记忆力减退、畏寒，肢冷、腰膝酸软、胸闷、呕吐或突然晕倒、舌质白或无苔、脉沉紧。

【诊断与鉴别诊断】

高血压的诊断应包括以下内容：①确诊高血压，即血压是否确实高于正常；②除外症状性高血压；③评估患者出现心血管事件的危险程度。

由于血压的波动性，应至少两次在非同日静息状态下测得血压升高时方可诊断高血压，而血压值应以连续测量三次的平均值计，须注意情绪激动、体力活动时会引起一时性的血压升高，被测者手臂过粗周径大于35cm时，明显动脉粥样硬化者气袖法测得的血压可高于实际血压。

表 16-9-2　影响高血压患者预后的因素

心血管疾病的危险因素	靶器官损害(TOD)	糖尿病	并存的临床情况(ACC)
收缩压和舒张压的水平(1～3级) 男性>55岁 女性>65岁 吸烟 血脂异常 总胆固醇>5.7mmol/L(220mg/dl) 或低密度脂蛋白胆固醇>3.6mmol/L(140mg/dl) 或高密度脂蛋白胆固醇<1.0mmol/L(40mg/dl) 早发心血管病家族史 一级亲属50岁前心血管病史 腹型肥胖或肥胖 腹型肥胖腰围男性≥85cm，女性≥80cm 肥胖 BMI≥28kg/m^2 缺乏体力活动 高敏C反应蛋白≥3mg/L或C反应蛋白≥10mg/L	左心室肥厚 心电图 超声心动图：LVMI或X线 动脉壁增厚 颈动脉超声 IMT≥0.9mm或动脉粥样硬化性斑块的超声表现 血清肌酐轻度升高 男性115～133μmol/L(1.3～1.5mg/dl) 女性107～124μmol/L(1.2～1.4mg/dl) 微量白蛋白尿 尿白蛋白30～300mg/24h 白蛋白/肌酐比： 男性≥22mg/g(2.5mg/mmol) 女性≥31mg/g(3.5mg/mmol)	空腹血糖≥7.0mmol/L(126mg/dl) 餐后血糖≥11.1mmol/L(200mg/dl)	脑血管病 脑缺血性卒中 脑出血 短暂性脑缺血发作 心脏疾病 心肌梗死 心绞痛 冠状动脉血运重建 充血性心力衰竭 肾脏疾病 糖尿病肾病 肾功能受损(血清肌酐) 男性>133μmol/L(1.5mg/dl) 女性>124μmol/L(1.4mg/dl) 蛋白尿>300mg/24h 外周血管疾病 视网膜病变：出血或渗出，视乳头水肿

表 16-9-3　2010年中国高血压防治指南对高血压患者的危险分层

其他危险因素和病史	1级 SBP140～159mmHg或 DBP90～99mmHg	2级 SBP160～179mmHg或 DBP100～109mmHg	3级 SBP≥180mmHg或 DBP≥110mmHg
Ⅰ无其他危险因素	低危	中危	高危
Ⅱ1～2个危险因素	中危	中危	很高危
Ⅲ≥3个危险因素、靶器官损害或糖尿病	高危	高危	很高危
Ⅳ并存临床情况	很高危	很高危	很高危

注：高血压明确诊断后10年内发生主要心血管病事件危险的可能性：低危组<15%；中危组15%～20%；高危组20%～30%；很高危组则≥30%

家庭自测血压有重复性的特点，在评估血压水平、日间及昼夜变化和指导降压治疗上已成为诊所血压的重要补充，近年为世界卫生组织所推荐。一般使用符合国际标准的上臂式全自动或半自动电子血压计，在固定时段测量血压。家庭自测血压的高血压标准为135/85mmHg。

近年来“白大衣高血压”、“隐匿性高血压”和“假性高血压”备受关注。白大衣高血压的发生率各家报道不一，约30%，动态血压监测或家庭血压测定可明确诊断。隐匿性高血压的发生率10%～30%，预后较白大衣高血压为差，对临床有靶器官损害而诊所血压正常的患者应考虑隐匿性高血压的可能，并行动态血压监测或家庭血压测定以明确诊断。假性高血压见于肱动脉明显硬化的老年人，即使气囊施加很高的压力也不能阻断肱动脉的血流，因此袖带血压水平高于肱动脉内直接测量值。在袖带血压读数高而无高血压性视网膜病变、心肌肥厚或长期高血压证据的患者，应怀疑假性高血压的存在。如实施降压治疗，在无过多的血压下降时往往会产生头晕、乏力等低血压的症状。

对突然发生明显高血压(尤其是青年人)，高血压时伴有心悸、多汗、乏力或其他一些高血压不常见的症状，上下肢血压明显不一致，腹部、腰部有血管杂音的患者应考虑继发性高血压的可能性，需作进一步的检查以鉴别。此外，也要注意与主动脉硬化、高动力循环状态、心排血量增高时所致的收缩期高血压相鉴别。

表 16-9-4　常用抗高

类别		作用机制	给药方法	降压作用
利尿剂	噻嗪类	通过抑制肾远曲小管起始段对钠和氯的重吸收使血浆和细胞外液容量减少、心排血量降低而降低血压。连续给药数周后，机体自身代偿使血浆容量部分恢复，此时降压作用与其降低周围血管阻力有关	氢氯噻嗪 6.25～25mg/次，1次/日 氯噻酮 12.5～25mg/次，1次/日 吲哒帕胺 0.625～2.5mg/次，1次/日 吲哒帕胺缓释片 1.5mg/次，1次/日	单用小剂量每天一次均能有效降压。氢氯噻嗪作用达峰时间 2 小时，半衰期 2.5 小时，肾病、心衰和老年人延长。氯噻酮作用达峰时间 13.8 小时，半衰期 47±22 小时，老年人延长
	保钾利尿药	直接抑制肾远曲小管上皮钠通道对钠的重吸收，降低小管腔内负电位，从而减少钾、氢离子分泌和排泄	氨苯蝶啶 25～100mg/d，分1～2 次/日 阿米洛利 5～10mg/d，分 1～2 次/日	氨苯蝶啶作用达峰时间 2.9 小时，半衰期 4.2±0.7 小时，肾病患者延长
	盐皮质激素受体抑制剂	竞争性结合肾远曲小管远段和集合管上皮细胞的盐皮质类固醇受体，抑制醛固酮的生理作用 依普利酮阻断盐皮质类固醇受体的作用与螺内酯相仿，但对雄激素和孕激素的阻断作用更小	螺内酯 20～60mg/d，分 1～3 次/日 依普利酮 50～100mg/d，分 1～2 次/日	螺内酯作用达峰时间 1 小时，半衰期 1.3±0.3 小时 依普利酮达峰时间 1.8±0.7 小时，半衰期 4～6 小时
	袢利尿药	主要通过抑制肾小管髓袢升支粗段钠、钾、氯转运系统阻断氯的重吸收，利尿作用较噻嗪类利尿药强而迅速	呋塞米 20～80mg/d，分 1～2 次/日 托拉塞米 2.5～10mg，1 次/日	呋塞米达峰时间 1.4±0.8 小时，半衰期 1.3±0.8 小时 托拉塞米作用持续可达 12 小时
肾上腺素能受体阻断药	β受体阻断药	竞争性抑制交感神经β肾上腺素能受体，影响调节血压的多种功能，包括降低心排血量、抑制肾素释放、减少中枢交感传出兴奋，以及抑制突触前儿茶酚胺释放等。给药后心排血量先降低，而后维持稍低水平；周围血管阻力先增高，后恢复正常	阿替洛尔 12.5～50mg/d，分 1～2 次/日 美托洛尔平片 12.5～50mg/次，2 次/日 美托洛尔缓释片 47.5～190mg，1 次/日 比索洛尔 2.5～10mg，1 次/日 普萘洛尔 20～90mg/d，分 2～3 次/日 倍他洛尔 5～20mg/次，1 次/日	降压作用缓慢，1～2 周内起效。阿替洛尔达峰时间 3.3±1.3 小时，半衰期 6.1±2 小时。美托洛尔平片达峰时间 1.4±0.8 小时，半衰期 1.3±0.8 小时

血压药及其特点

不良反应	临床应用	禁忌证	药物相互作用
包括：①血容量不足和低钠血症；②低血钾；③升高空腹血糖；④性功能减退；⑤血尿酸增高。发生率与剂量有关，使用小剂量可使不良反应明显减少	氢氯噻嗪是我国最常用的降压药之一，价格低廉，可单用或与其他降压药合用（更多）。尤其适用于老年人、单纯收缩期高血压或伴有心力衰竭者，也是治疗难治性高血压的基础药物 虽然氯噻酮有较多临床试验显示其减少心血管事件的有效性，但临床实践中使用远少于氢氯噻嗪 临床试验证实吲哒帕胺能显著减少脑卒中再发风险	对噻嗪类利尿药和磺胺药过敏者 低钾者和原发性醛固酮增多症患者禁用 糖尿病患者和有痛风史、高血钙者慎用	氢氯噻嗪和氯噻酮常与其他降压药合用：ACEI、ARB、钙通道阻断药等，可增强降压作用 吲哒帕胺与ACEI合用在临床试验中被证实能预防脑卒中复发 非甾体类抗炎药能减弱噻嗪类的降压作用，后者与β受体阻断药合用可增加疲乏感和嗜睡的副作用
最常见的不良反应是恶心和皮疹，高血钾是最严重的反应。老年人合用氢氯噻嗪可出现低钠血症 氨苯蝶啶可于尿中析出，可能会诱发肾结石	通常与噻嗪类利尿药联合降压。阿米洛利也用于治疗不能耐受螺内酯的醛固酮增多症患者的高血压	伴有糖尿病、肾功能不全的患者，以及正在服用ACEI和钾盐补充治疗者慎用本药。痛风患者禁用。孕妇忌用	常与噻嗪类或袢利尿药合用，以减少后者的排钾作用
血钾增高、男性乳房发育（螺内酯）	单独或与噻嗪类利尿药合用治疗高血压，治疗双侧肾上腺皮质增生所致的醛固酮增多症。也用于治疗难治性高血压。对低血浆肾素和醛固酮水平较高的患者降压作用更强 依普利酮能有效地降低轻中度高血压患者的血压，尤其适用于合并心功能不全者	高血钾和肾功能不全者禁用	同上
与噻嗪类利尿药相似。过度利尿可致低血压、低血钾。短效袢利尿药（呋塞米）对代谢的影响小于长效制剂	降压作用与噻嗪类利尿药相仿，适用于高血压伴有充血性心衰、其他原因引起的水肿及肾功能不全等情况。托拉塞米作用维持时间较长（可达12小时）	高尿酸血症、原发性醛固酮增多症 增加尿钙排泄，不适用于骨质疏松症患者	影响前列腺素合成的药物（如非甾体类抗炎药）可减弱本品的利尿作用
以下反应在接受β阻断药的患者中更为多见：疲乏感、运动能力减退、体重增加、胰岛素敏感性减退、新发生糖尿病、血清甘油三酯增高和HDL胆固醇降低、血钾轻度增高。β阻断药可以掩盖糖尿病患者的低血糖症状。正在接受胰岛素治疗的糖尿病患者，如发生低血糖，β阻断药可延缓血糖的恢复	单用或与其他降压药合用，均能有效降压。为轻中度高血压患者的首选抗高血压药，尤其适用于伴有冠心病（劳累型心绞痛、心肌梗死后）、慢性心力衰竭、交感神经活性增高以及高动力状态的高血压患者 冠心病患者突然停用β阻断药可加重心绞痛，甚至诱发心肌梗死或猝死	以下情况禁忌使用β阻断药：支气管哮喘、二～三度房室传导阻滞、病窦综合征、周围动脉病 慎用β阻断药的情况包括：慢性阻塞性肺病、1型糖尿病、血脂异常、冠状动脉痉挛所致的心绞痛、运动员和从事重体力活动者 慢性心衰患者应从小剂量开始，结合血压降低的情况和心力衰竭治疗的需求调整剂量	可与利尿药、二氢吡啶类钙通道阻断药或α受体阻断药合用 不宜与地尔硫草、维拉帕米合用。与利血平合用可导致重度心动过缓甚至晕厥。与伪麻黄碱、麻黄碱或肾上腺素合用可升高血压

	类别	作用机制	给药方法	降压作用
肾上腺素能受体阻断药	α受体阻断药	哌唑嗪、特拉唑嗪、多沙唑嗪和萘哌地尔为交感神经突触后 α_1 受体的竞争性拮抗药，选择性地阻断节后 α_1 受体被儿茶酚胺激活，降低外周血管阻力而不影响心排血量。而苯苄胺和酚妥拉明则非选择性地阻滞 α_1 和 α_2 受体，使周围小动脉扩张	多沙唑嗪 1～16mg/次，1次/日 特拉唑嗪 1～20mg/d，分 1～2次/日 哌唑嗪 1～10mg/d，分 2～3次/日 萘哌地尔 50～100mg/d，分 2次/日 苯苄胺 10～30mg/次，1～2次/日 酚妥拉明 25～50mg/次，3次/日	哌唑嗪等作用产生缓慢，用药4～8周后作用达高峰 酚妥拉明作用短暂，苯苄胺作用维持 24 小时以上
	α、β受体阻断药	不同程度阻断α和β肾上腺素能受体，兼具扩血管作用。其中拉贝洛尔和卡维地洛为非选择性β受体阻断药，奈必洛尔对 β_1 受体的选择性较强。拉贝洛尔的血管扩张作用主要来自对α受体的阻滞；而卡维地洛则以直接血管扩张作用为主。卡维地洛和奈必洛尔尚有抗氧化作用 口服或静脉给药可用于治疗高血压急症（包括手术后高血压）和急性主动脉夹层	拉贝洛尔 100～300mg/次，2次/日 卡维地洛 6.25～25mg/次，2次/日 阿罗洛尔 10～20mg/d，分 1～2次/日 奈必洛尔 5～10mg/次，1次/日	拉贝洛尔每天口服 2 次能有效控制 24 小时血压，抑制血压晨峰。奈必洛尔除了减少主动脉僵硬度之外，还能降低增高的中央动脉收缩压
	中枢作用药物（中枢 α_2 激动剂）	通过兴奋中枢神经的 α_2 受体（可乐定还作用于中枢咪唑啉受体）而减少交感神经的传出冲动，使心率减慢，心排血量降低，外周血管阻力减小。并抑制肾素、醛固酮分泌	甲基多巴 250～1000mg/d，分 2～3 次/日 可乐定 0.1～0.8mg/d，分 2～3 次（起始剂量 0.075mg，每天 2 次；最多 1.2mg/d）	甲基多巴服后 4 小时达最大降压作用，作用维持可达 24 小时。可乐定服后 30 分钟血压开始下降，2～4 小时降压作用最大。作用维持 8～12 小时
	直接血管扩张剂	肼屈嗪直接作用于外周小动脉平滑肌使阻力血管扩张，血压下降。米诺地尔通过开放 ATP 敏感的钾通道使血管平滑肌松弛，血压下降	肼屈嗪 12.5～50mg/次，2次/日 米诺地尔 5～100mg/次，1次/日	肼屈嗪服药后 3～4 小时作用达高峰，持续 24 小时。米诺地尔作用显著而持久，一次给药后降压作用可持续 12 小时以上



续表

不良反应	临床应用	禁忌证	药物相互作用
服药后30～90分钟内可发生体位性低血压，尤其在血容量不足的患者服用短效的哌唑嗪之后。避免的方法是，从小剂量开始加量，服药前避免血容量不足	选择性α_1受体阻断药单用或与其他降压药合用均能有效降压，但是，在临床试验中，α_1阻断药尚未提供其能降低高血压患者心血管事件（尤其心衰）的足够证据。因此，目前不作为一线降压药。适用于伴有前列腺肥大的高血压患者 苯苄胺主要用于嗜铬细胞瘤高血压的治疗	有体位性低血压的老年高血压患者慎用	哌唑嗪可与利尿药、β阻断药合用，以协同降压
拉贝洛尔最常见的不良反应是体位性低血压，多见于用药起始阶段给予大剂量时。其他不良反应包括头皮发痒、射精障碍和支气管痉挛。最严重的不良反应是肝脏毒性。对血脂的影响小于β阻断药。有些患者服药后抗核抗体和抗线粒体抗体增高 与β阻断药不同，卡维地洛对胰岛素敏感性无害，对血脂影响较小	对各种程度高血压均有效。拉贝洛尔口服或静脉给药可用于治疗高血压急症（包括手术后高血压）和急性主动脉夹层。奈必洛尔对老年收缩期高血压患者更有效。卡维地洛可改善心力衰竭患者的远期预后，为合并心功能不全的高血压患者降压之首选	支气管哮喘，病窦综合征、二～三度房室传导阻，外周动脉病变	可与利尿药合用，以协同降压，但应注意对血糖的不利影响
甲基多巴具有镇静作用，其他包括：体位性低血压、体液潴留、网状内皮功能损害和多种自体免疫性不良反应（发热、肝损害） 可乐定可致嗜睡，口干、窦房结和房室结功能抑制、个别患者发生重度心动过缓	由于存在较多不良反应，两者均不推荐为一线降压药。甲基多巴仅在妊娠高血压时考虑选用，而可乐定仅用于难治性高血压和高血压急症患者 正在服用可乐定的患者突然停药可致血压反跳（撤药反应），应立即给予可乐定或拉贝洛尔	孕妇不宜服可乐定，有肝病者不宜服甲基多巴	可与利尿药和血管扩张剂合用。普萘洛尔、胍乙啶、溴苄胺和三环类抗忧郁药可对抗可乐定的降压作用，不宜合用 可与其他降压药物合用，但不能与单胺氧化酶抑制剂合用
肼屈嗪的不良反应包括：①反射性交感神经兴奋；②狼疮样反应（与剂量有关，停药后消失）；③非特异性反应（食欲减退、恶心、呕吐、腹泻）。头痛、潮红、心动过速，可同时给予肾上腺素能抑制剂预防 米诺地尔最常见的不良反应是毛发增生，与其血管扩张作用有关，停药后逐渐消失	肼屈嗪降低血压同时反射性兴奋交感神经导致心率加快、心排血量增加，进而增加肾素分泌和水钠潴留。目前推荐作为二线降压药，用于中重度高血压的治疗，可与β阻断药和利尿药合用 与肼屈嗪相比，米诺地尔作用更强、持续时间更长。主要用于伴有肾功能不全的重度高血压，多数患者需联用袢利尿药和交感神经阻断药	冠心病、心力衰竭、脑血管病变或肾功能减退者慎用。由于增加心排血量和脑血流，肼屈嗪忌用于主动脉夹层和近期脑出血患者 青光眼患者不宜服用	与利尿药合用可增强降压作用。与非甾体类抗炎药或拟交感胺类同用可使降压作用减弱。不宜与单胺氧化酶抑制剂合用

	类别	作用机制	给药方法	降压作用
肾上腺素能受体阻断药	钙通道阻断药(CCB)	抑制钙离子通过细胞膜的L通道进入周围动脉平滑肌细胞，降低外周血管阻力，使血压下降 拉西地平、乐卡地平和贝尼地平脂溶性高，在脂质部分沉积并在清除阶段不断释放到作用部位，因此作用时间较长 非二氢吡啶类CCB在扩张血管的同时减慢心率、抑制心肌收缩和房室传导。二氢吡啶类CCB主要扩张血管，改善血管内皮功能，对心肌收缩的抑制作用弱于非二氢吡啶类CCB。第二代二氢吡啶类CCB(氨氯地平、非洛地平和尼卡地平)的扩血管作用强于抑制心肌收缩和传导的作用	二氢吡啶类 苯磺酸氨氯地平2.5～10mg/次，1次/日 硝苯地平普通片10～30mg/d，分2～3次/日或缓释片5～40mg/次，2次/日；或控释片30～60mg/次(应整片吞服勿咬碎或咀嚼)，1次/日左旋氨氯地平1.25～5mg/次，1次/日 非洛地平缓释片2.5～10mg/次(应整片吞服勿咬碎或咀嚼)，1次/日 贝尼地平4～8mg/次，1次/日 拉西地平4～8mg/次，1次/日 乐卡地平10～20mg/次，1次/日 尼群地平20～60mg/d，分2～3次/日 尼卡地平40～80mg/d，分2次/日或缓释胶囊40～80mg/d，分2次/日 非二氢吡啶类 地尔硫䓬缓释胶囊90～360mg/d，分1～2次/日 维拉帕米80～480mg/d，分2～3次/日或缓释片120～480mg/d，分1～2次/日	硝苯地平普通片口服后15～30分钟起效，1～2小时作用达峰，作用持续4～8小时。缓释片口服后，能维持最低有效血药浓度10ng/ml以上的时间达12小时。控释片口服后，血药浓度逐渐增加，约6小时达平台，波动小，可维持24小时 尼群地平口服后30～60分钟起效，1～2小时达峰，持续6～8小时 非洛地平缓释片、尼卡地平缓释胶囊、地尔硫䓬缓释胶囊和维拉帕米缓释片均为长效的缓释制剂，可以每日服用一次 苯磺酸氨氯地平和左旋氨氯地平半衰期长，每日口服一次，可以维持24小时降压作用 拉西地平、乐卡地平和贝尼地平能从脂溶性结合部位缓慢释放至作用部位，发挥持久的降压作用，每日可服用一次
	血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)	通过抑制血管紧张素转换酶(ACE)及缓激肽降解酶(同ACE)，减少血管紧张素Ⅰ转变为血管紧张素Ⅱ和减慢有扩血管作用的缓激肽的降解，促进有扩血管作用的前列腺素的释放，最终导致血管扩张，血压降低	卡托普利25～300mg/d，分2～3次/日 依那普利1.25～20mg/次，2次/日 西拉普利1.25～5mg/次，1次/日 贝那普利5～40mg/d，分1～2次/日 培哚普利4～8mg/次，1次/日 雷米普利1.25～20mg/次，1次/日 福辛普利10～40mg/次，1次/日 赖诺普利2.5～40mg/次，1次/日 咪达普利2.5～10mg/次，1次/日	卡托普利口服后15分钟起效，1～1.5小时降压作用达高峰，持续6～12小时。连续给药数周达最大降压作用 依那普利、贝那普利、赖诺普利、福辛普利、西拉普利、雷米普利口服后1小时左右起效，作用达峰时间分别为4～6小时、2～4小时、6小时、2～4小时、3～7小时和4～6.5小时。降压作用可维持24小时

续表

不良反应	临床应用	禁忌证	药物相互作用
最常见的不良反应与血管扩张有关，为头痛、潮红和心动过速。长效CCB的发生率低于短效CCB。二氢吡啶类CCB可致踝部水肿及齿龈增生，必要时可换用非二氢吡啶类CCB或与ACEI合用以减轻水肿。短效硝苯地平大剂量应用可能增加心肌梗死 非二氢吡啶类CCB可抑制窦房结功能、心脏传导和心室功能，地尔硫䓬可致齿龈增生，维拉帕米易致便秘	一线降压药。长效CCB单用或与其他降压药合用可有效控制血压，减少心脑事件。CCB可与其他四类一线降压药合用，尤其适用于以下情况：老年高血压、单纯收缩期高血压、左心室肥厚、稳定型冠心病、冠状动脉或颈动脉粥样硬化、脑血管病及周围血管病。地尔硫䓬和维拉帕米并适用于伴房性心律失常的高血压患者	重度主动脉瓣狭窄及对CCB过敏者禁用。孕妇忌用。有窦房结功能低下或心脏传导阻滞者，以及充血性心衰者慎用地尔硫䓬和维拉帕米。预激综合征伴房颤者禁用维拉帕米 硝苯地平胶囊也曾被推荐舌下给药用于高血压危象时的紧急降压，但此种给药方式有引起血压过低的危险，已经不再推荐	可与利尿药、ACEI合用，但应注意避免血压过低。与β阻断药合用可减轻二氢吡啶类CCB导致的心动过速，但可加重非二氢吡啶类CCB导致的心动过缓或诱发心衰。通过肝脏 P_{450} 酶系代谢的CCB，可与多种药物和西柚汁产生相互作用
包括：①涉及ACEI的独特药理作用：首剂低血压反应(卡托普利)、高血钾、低血糖(由于胰岛素敏感性增加)、干扰促红细胞生成素作用、影响肾功能(用药后肾功能急性减退的报道多见于用药前肾脏低灌注的患者：合并心力衰竭、血容量不足、双侧肾动脉狭窄，但用药头2个月内血清肌酐增高不超过30%者不需停药)、咳嗽(干咳无痰)和支气管痉挛、血管性水肿。②与其化学结构有关，主要见于卡托普利：味觉丧失、斑丘疹和白细胞减少。③降压药的非特异性作用：胃肠不适、头痛、眩晕、疲乏感、腹泻、恶心均较轻	一线降压药。对高血压患者具有良好的靶器官保护和心血管终点事件预防作用。ACEI降压作用明确，对糖脂代谢无不良影响。限盐或加用利尿药可增加ACEI的降压作用。ACEI可与利尿药、CCB合用。尤其适用于以下情况：伴慢性心力衰竭、心肌梗死后心功能不全，心房颤动预防、糖尿病或非糖尿病肾病、代谢综合征、蛋白尿或微量白蛋白尿患者。也适用于老年人、稳定型冠心病的二级预防、伴有脑血管病、颈动脉粥样硬化和血脂异常的高血压患者	对ACEI过敏者、孤立肾、移植肾、双侧肾动脉狭窄、严重肾功能减退者，以及妊娠、哺乳妇女禁用	ACEI可与利尿药、钙通道阻断药和β阻断药合用。与利尿药合用使降压作用增强，但应避免引起严重低血压。与其他扩血管药同用也可能导致致低血压，如拟合用，应从小剂量开始。与保钾药物合用可能引起血钾过高。与内源性前列腺素合成抑制剂如吲哚美辛同用，使降压作用减弱

	类别	作用机制	给药方法	降压作用
肾上腺素能受体阻断药	血管紧张素Ⅱ受体阻断药(ARB)	选择性阻断血管紧张素Ⅱ对血管紧张素Ⅱ受体1(AT1)的作用,导致剂量依赖性的外周血管阻力降低,血压下降。无明显的心率或心排血量变化	氯沙坦 25～100mg,1次/日 缬沙坦 80～160mg,1次/日 厄贝沙坦 150～300mg,1次/日 替米沙坦 20～80mg,1次/日 坎地沙坦 4～32mg,1次/日 奥美沙坦 20～40mg,1次/日	氯沙坦给药后降压作用可维持24小时左右。氯沙坦在连续给药3～6周时降压疗效达高峰 缬沙坦单剂服药后2小时内出现降压作用,4～6小时内达高峰,降压作用可持续24小时以上 替米沙坦口服后3小时起降压作用。单次给药作用可持续24小时以上
	直接肾素抑制剂	阻断肾素催化血管紧张素原转化为血管紧张素Ⅰ的作用,继而导致血管紧张素Ⅱ的产生减少和血压下降	阿利吉仑 150～300mg,1次/日	

【治疗】

（一）治疗目的和疗效指标　高血压是心、脑、肾和周围血管等靶器官损害的主要危险因素,治疗原发性高血压的最终目的是减少这些靶器官的损害及其相关的事件和死亡。近年的大样本临床试验结果显示,将高血压患者的血压控制在合适的水平(140/90mmHg或以下)并长期维持,可以减少心脑血管事件及其相关死亡。因此,心脑血管事件(心肌梗死、脑卒中以及心血管病死亡,也称"硬终点")的发生率是评价抗高血压治疗有效性的主要指标。

作为一种慢性病,多数高血压患者在短期内发生心血管事件概率较低,因此需要大宗病例和历时多年的临床试验才能有足够的统计学把握度来确认这些"硬终点"是否减少。已有临床试验结果的分析发现抗高血压治疗后患者血压的下降与心血管事件的减少有良好的相关性,因此目前将治疗后的血压下降作为抗高血压治疗有效性的"替代指标"。

（二）改善生活方式　适用于所有高血压患者(包括正常高值血压),并应贯彻于高血压防治的全过程。主要措施包括:减少钠盐摄入(WHO推荐每日食盐摄入量应少于5g),增加钾盐摄入;合理膳食(多吃蔬菜水果,少吃动物脂肪);控制体重(包括控制能量摄入和增加体力活动,重度肥胖者应在医师指导下减肥);戒烟;限制饮酒;体育运动(中等以下强度,每周3～5次,每次30分钟);减轻精神压力,保持心理平衡。

（三）抗高血压药物治疗

1. 常用抗高血压药　抗高血压药物发展迅速。目前常用的一线降压物有5类:钙通道阻断药(CCB)、血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体阻断药(ARB)、利尿药和β受体阻断药。二线降压药尚有α受体阻断药、中枢和周围交感神经抑制剂、节后交感神经抑制剂,以及直接血管扩张剂等。肾素抑制剂是新出现的抗高血压药,亦已进入试验性临床应用。表16-9-4列出目前常用的各种口服抗高血压药及其特点。

2. 药物治疗指征　慢性高血压的抗高血药物治疗是控制血压、减少靶器官损害和预防心血管事件的重要手段。在开始药物治疗前,首先要对临床发现血压增高者进行正确的诊断和评估,包括:①血压升高的持续时间(是持续增高还是受到临时因素的影响而增高)及其增高程度,如患者已经在服用降压药,还要考虑药物的影响;②排除继发性高血压;③确定有无靶器官损害及其程度;④识别有无影响高血压患者发生远期心、脑、肾等事件的其他危险因素及疾病存在。据此对高血压患者的心血管事件风险作出全面评估(即危险分层)。

目前认为,高血压患者药物治疗的启动与否应当根据患者的危险分层(而不是仅凭患者的血压水平)来决定。这是因为治疗高血压的最终目的是为了减少患者心血管事件的风险,而不仅仅为了控制血压。因此,主张:①对危险分层为高危、很高危的高血压患者,一旦确诊,应立即开始降压治疗,同时对并存的其他心血管病危险因素和临床情况进行综合治疗。包括:所有3级高血压患者(不管有无其他

续表

不良反应	临床应用	禁忌证	药物相互作用
包括高血钾、皮疹（少见），血管性水肿（罕见）。不良反应少于其他各类降压药	可降低有心血管病史（冠心病、脑卒中、外周血管病）和高血压患者的心血管事件发生率，降低糖尿病或肾病患者的蛋白尿及微量白蛋白尿。尤其适用于伴左心室肥厚、心力衰竭、心房颤动的预防、冠心病、脑血管病、颈动脉粥样硬化、代谢综合征、糖尿病肾病、微量白蛋白尿或蛋白尿患者，肾功能不全、血脂异常以及不能耐受 ACEI 的患者	对 ARB 过敏者、孤立肾、移植肾、双侧肾动脉狭窄、严重肾功能减退者，以及妊娠、哺乳妇女禁用	与利尿药同用降压作用增大；与保钾利尿药、盐皮质激素受体阻断药、补钾剂或含钾的盐代用品同用可引起血钾增高，尤其当肾功能损害时
血钾升高、腹泻，有待进一步积累病例经验	临床试验显示降压有效，但尚无对心血管事件作用的资料。对此药的临床应用仍需谨慎，有待于进一步研究	妊娠、高血钾、血管性水肿史者禁用	可与氢氯噻嗪或缬沙坦合用以增强降压作用。与环孢霉素或伊曲康唑合用时，阿利吉仑血浓度显著增高

危险因素、靶器官损害、临床并发症或合并糖尿病），以及伴有≥3 个高血压以外的其他危险因素或靶器官损害、临床并发症或合并糖尿病的 1、2 级高血压患者。②对危险分层为中危的高血压患者，应先对其血压进行数周观察，并评估靶器官损害情况，然后决定是否开始药物治疗。包括：1、2 级高血压患者中无其他危险因素或仅有 1～2 个其他危险因素者。③对危险分层为低危的高血压患者，应先对患者进行较长时间（如 3～6 个月）的观察，反复测量血压，评估靶器官损害情况，然后决定是否以及何时开始药物治疗。包括：1、2 级高血压患者中无其他危险因素或仅有 1～2 个其他危险因素者。

3. 目标血压　关于原发性高血压患者长期降压治疗应达到的目标血压水平，由于血压与心血管病危险之间呈连续性相关，因此并没有最低血压阈值的存在。根据现有临床试验的证据，从治疗得益（减少硬终点）和安全性的角度考虑，目前将普通高血压患者的目标血压定为 140/90mmHg 以下，伴有糖尿病或肾病的高血压患者定为 130/80mmHg 以下，老年人收缩压定为 150mmHg 以下，如能耐受，还可以进一步降低。在整体上，提高高血压患者的血压达标率是降低高血压人群心血管事件的最主要途径；在个体治疗方案的制订上，应当结合患者的具体病情和对降压治疗的耐受性进行调整。

4. 抗高血压药物的选择原则　大量临床随机对照试验的结果表明，抗高血压治疗的主要得益来自降压本身，目前常用的一线抗高血压都能有效地降低血压和减少心血管事件，因此，都能作为降压治疗的初始用药和维持用药（单用或互相联合）。主治医师应当熟悉常用抗高血压药物的药理特性（表 16-9-4），结合高血压患者的病史（并发症和降压药物的使用经验）、生理和病理生理特点、危险分层的情况，选择具体的抗高血压药物及其起始剂量。

5. 联合用药问题　高血压联合用药的好处是：①提高降压疗效：原发性高血压患者血压增高涉及众多机制，而现有每一类降压药物的作用都不能覆盖所有的机制。联合用药可以同时干预数种机制，增强降压效果。不同降压药的作用达峰和持续时间不同，联合用药可以起到 24 小时平稳降压的作用，包括抑制晨峰，降低夜间高血压。②合理使用不同类降压药物的联合，可以减少或不增加与药物相关的不良反应。如 ARB 与噻嗪类利尿药联用可以减少低血钾的发生；β 阻断药与二氢吡啶类 CCB 联用可以减少心动过速；ACEI 或 ARB 与 CCB 联用可以减少下肢水肿等。其结果可能有利于提高患者对长期降压治疗的依从性，进一步达到保护靶器官损害和减少心血管事件的作用。

近年来的临床试验结果显示联合用药可以提高高血压患者血压控制的达标率。由于起始联合治疗较单药治疗使血压达标更早，因此对心血管事件危险较高的高血压患者，即血压水平显著超过目标血压（收缩压超过 20mmHg 或舒张压超过 10mmHg 以上）或血压增高不显著但同时伴有多种危险因素、亚临床器官损害、糖尿病、肾病或相关的心血管疾病者，推荐联合治疗。合理的联合治疗还可能具有降压以外的有益作用，联合使用对不同靶器官有保护作用的降压药可起到多重保护作用（如高血压合并冠心病及糖尿病肾病的患者）。近年来一批新的固定剂量复方制剂的降

压有效性和安全性在临床试验和临床实践中经过考验，逐渐得到认可。由于服用方便，患者服药依从性提高，从而使血压达标率也得以提高，最终达到减少心血管事件的目的。

高血压联合用药的缺点是，患者同时接受两种以上降压药治疗，可能增加不必要的药物暴露（如无效或增加不良反应）；不同药物之间未知的不利相互作用；固定剂量复方制剂会失去一些临床用药的调整的灵活性，而为临床方便而设计的过多复方制剂又会使一线临床医师难以熟练应用。

6. 降压药物长期应用的原则　在治疗达到目标血压后，需要长期服药，并定期随访血压，监测其他危险因素和心血管疾病的变化，根据情况适当调整用药，规则服药，所用降压药的种类不宜频繁更换。高血压患者通常需要终生的降压治疗。如果高血压的诊断是正确的，终止治疗迟早会使血压恢复到治疗前的水平。然而，在长期的血压控制后，可以小心地逐渐减少药物的剂量和种类，尤其对那些能够实行严格的非药物治疗的患者。在“下阶梯”治疗时，必须持续地监测血压的变化。

（四）中西医结合治疗　根据中西医结合“病证结合”的原则，在对高血压患者进行降压治疗之外，尚可按症候对患者辨证分型，进行中医的辨证施治。

中医将高血压患者按分为四种症候：肝火亢盛证、阴虚阳亢证、痰湿壅盛证、阴阳两虚证，进行辨证论治，对临床症状和体征（舌象、脉象）有一定的改善作用，使患者受益（尤其在已有靶器官损害和功能障碍的患者，如心力衰竭、脑卒中）。辨证论治，包括中药煎剂和中成药，都有很好控制血压的病例报道，但都只能对高血压早期（发病时间短）、血压不稳定的轻、中度高血压患者降压有效，而且在停药后多数人血压会回升。对于高血压时间长，血压较高时，仍应在改善生活方式治疗的同时，坚持西药抗高血压治疗，辅以中医中药，达到降压达标、改善症状、保护靶器官和减少心血管事件的综合目标。

（五）高血压危象的治疗　目前有数种注射用药可用于高血压急症的治疗（表 16-9-5）。

表 16-9-5　治疗高血压急症的静脉用药

药物	作用机制	剂量	起效时间	作用持续时间	不良反应和特殊适应证
硝普钠	动脉和静脉扩张剂	0.25～10μg/(kg·min)	即刻	停止输注后 1～2 分钟	恶心、呕吐、肌颤、出汗、低血压、硫氰酸盐中毒、高铁血红蛋白血症（罕见）。适用于大多数高血压急诊，注意颅内高压和氮质血症
硝酸甘油	静脉和外周动脉扩张剂	5～100μg/min	1～5 分钟	3～5 分钟	头痛、恶心、呕吐、心动过速、高铁血红蛋白血症，长期使用产生耐受性。尤其适用于冠状动脉缺血
肼苯达嗪	血管扩张剂	10～20mg 静脉注射必要时 4～6 小时后重复给药	5～30 分钟	3～9 小时	心率增快、头痛、潮红、心绞痛加重。尤其适用于子痫
尼卡地平	钙通道阻断药	5～15mg/h 静脉注射	5～15 分钟	30～40 分钟	头痛、心动过速、恶心、呕吐、潮红、静脉炎。适用于除急性心衰外的大多数高血压急诊，注意冠脉缺血
拉贝洛尔	α 和 β 受体阻断药	10～15 分钟内静注 20～80mg，或 0.5～2.0mg/min 静滴	5～10 分钟	3～6 小时	恶心、头皮麻刺感或喉头发热、头晕、支气管痉挛、心动过缓、传导阻滞、直立性低血压。适用于除急性心衰外的大部分高血压急症
乌拉地尔	α 受体阻断药兼有中枢 5-羟色胺激动作用	首剂 12.5～25mg 随之 5～40mg/h 静脉输注	3～5 分钟	4～6 小时	低血压、头痛、眩晕
酚妥拉明	α 受体阻断药	首剂 5mg 缓慢静脉注射	1～2 分钟	3～10 分钟	心动过速、潮红、头痛、心绞痛。尤其适用于嗜铬细胞瘤
艾司莫洛	β 受体阻断药	250～500μg/(kg·min) 1 分钟，随之 50～100μg/(kg·min) 4 分钟	1～2 分钟	10～20 分钟	低血压、恶心，尤其适用于主动脉夹层

当平均动脉血压达到临界水平(180mmHg 左右)时，在高压下脑的高灌注可以导致脑水肿和高血压脑病。在慢性高血压患者，发生这种情况的血压水平要比既往血压正常者高得多。如果不加以治疗，临床表现将进行性恶化，导致昏迷和死亡。高血压脑病患者在接受高血压治疗后病情可迅速改善。首选治疗药物包括静脉注射硝普钠、拉贝洛尔、乌拉地尔或尼卡地平。

对其他并发症的治疗，参见第二十三篇第四章“急性脑血管病”、本篇第二章“心力衰竭”、第十九篇第三章“慢性肾脏病”等相应章节。

对高血压重症，需要在 24～48 小时内使血压逐渐下降。即在发病后头几天对患者进行密切的随访。如果血压暂时升高的原因是容易识别的，如疼痛或急性焦虑，则合适的治疗是止痛药或抗焦虑药。如果血压增高的原因不明，可给予各种降压药。硝苯地平、卡托普利、可乐定、拉贝洛尔、尼卡地平、尼群地平和硝酸甘油在这类高血压治疗中的作用已被广泛认可。具体的药物要根据患者的基本病理生理学和临床特点、药物的作用机制和可能产生的不良反应来选用(表 16-9-6)。使用时必须密切注意血压的过度降低。

表 16-9-6 治疗高血压亚急症时常用的口服药

药名	作用机制	剂量(mg)	说 明
卡托普利	ACE 抑制剂	25～50	口服或舌下给药，最大作用见于给药后 30～90 分钟内。在体液容量不足者，易有血压过度下降。不推荐于肾动脉狭窄患者
硝酸甘油	血管扩张剂	1.25～2.5	舌下给药，最大作用见于 15～30 分钟内。推荐用于冠心病患者
硝苯地平	钙通道阻断药	10	口服给药，30 分钟内起效。可致反射性心动过速、潮红、严重低血压。禁用胶囊
尼群地平	钙通道阻断药	5	舌下给药，45 分钟内起效，可致严重低血压。不推荐用于高血压危象
尼卡地平	钙通道阻断药	30	口服或舌下给药，仅有少量心率增快，比硝苯地平起效慢而降压时间更长。可致低血压和潮红
依拉地平	钙通道阻断药	1.25～5	口服或舌下给药，最大作用见于给药后 2 小时内。可引起低血压
拉贝洛尔	α 和 β 受体阻断药	200～1200	口服给药，禁用于慢性阻塞性肺病、充血性心衰恶化、心动过缓患者。可引起低血压、眩晕、头痛、呕吐、潮红
可乐宁	α 受体激动剂	0.1～0.4	口服给药，最大作用见于 1～4 小时内。副作用为嗜睡、眩晕、口干和停药后血压反跳
呋塞米	袢利尿药	40～80	口服给药。可继其他抗高血压药之后给药

【预防】

1. 胸怀开阔，精神乐观，注意劳逸结合，积极参加文体活动，脑力劳动者坚持作一定的体力活动等，有利于维持神经内分泌系统的正常功能；不吸烟，少吃盐，避免发胖等都对预防本病有积极意义。

2. 开展高血压知识的普及教育，在公共场所提供免费的血压测量，以早期和及时发现血压增高。

3. 鼓励个人和集体定期体格检查(尤其有高血压或心脑血管疾病家族史者)测量血压。

第二节 继发性高血压

当高血压患者已经接受合理的联合降压药物治疗，且具有良好的治疗依从性，而血压仍然高于靶目标时，临床医师应该考虑该患者存在继发性高血压的可能。继发性高血压亦称症状性高血压，此种高血压存在明确的病因，高血压仅为其临床表现之一。继发性高血压在所有高血压患者中约占 5%～10%。继发性高血压本身的临床表现与高血压甚相似，因此，当原发病的其他症状不多或不太明显时，容易被误认为高血压；但是由于继发性高血压和高血压的治疗方法不尽相同；某些继发性高血压的基础疾病，如库欣病、嗜铬细胞瘤等伴发代谢异常或血压变异性增加等，故此类患者的心血管性致残率和致死率明显升高；并且有些继发性高血压的病因是可以根除的，因此在临床工作中，两者的鉴别关系到是否能及时正确地进行治疗，甚为重要。

【病因】

引起继发性高血压的原因，可有以下几种：

(一) 肾脏疾病 肾脏疾病引起的高血压，是症状性高血压中最常见的一种，超过 90% 以上的慢性肾脏疾病(CKD)患者在其整个病程中出现高血压，称为肾性高血



压。包括：①肾实质性病变：如急性和慢性肾小球肾炎，慢性肾盂肾炎，妊娠高血压综合征，先天性肾脏病变（多囊肾、马蹄肾、肾发育不全），肾结核，肾结石，肾肿瘤，继发性肾脏病变（各种结缔组织疾病、糖尿病性肾脏病变、肾淀粉样变、放射性肾炎、创伤和泌尿道阻塞所致的肾脏病变）等；②肾血管病变：如肾动脉和肾静脉狭窄阻塞（先天性畸形、动脉粥样硬化、炎症、血栓、肾蒂扭转）；③肾周围病变：如炎症、脓肿、肿瘤、创伤、出血等。

（二）内分泌疾病　肾上腺皮质疾病，包括皮质醇增多症（库欣综合征）、原发性醛固酮增多症、伴有高血压的肾上腺性变态综合征和肾上腺髓质的嗜铬细胞瘤、肾上腺外的嗜铬细胞肿瘤都能引起症状性高血压。其他内分泌性的症状性高血压包括腺垂体功能亢进（肢端肥大症）、甲状腺功能亢进或低下、甲状旁腺功能亢进（高血钙）、类癌和绝经期综合征等。

（三）血管病变　如主动脉缩窄、多发性大动脉炎等。主要引起上肢血压升高。

（四）使用导致血压增高的各种药物　包括：①激素类；②麻醉剂与毒品；③影响交感神经系统的药物；④抗抑郁药物；⑤其他：如非甾体类消炎药（NSAIDs）（Cox-2 抑制剂、布洛芬）、中草药等。

（五）阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（OSAHS）　睡眠呼吸暂停综合征（OSA）与高血压密切相关，不仅可作为血压正常个体将来发生高血压的预测因子，而且是顽固性高血压的常见原因。

（六）颅内疾病　颅内肿瘤、脑炎、颅脑创伤等引起颅内压增高者，均可引起高血压。

【病理和发病机制】

肾性高血压主要发生于肾实质病变和肾动脉病变。前一类肾脏病理解剖的共同特点是：肾小球玻璃样变性、间质组织和结缔组织增生、肾小管萎缩和肾细小动脉狭窄。说明肾脏既有实质性损害也有血液供应不足这两种情况同时存在，后者为肾内血管病变所引起。后一类则病变在肾动脉，主要引起肾脏血流灌注减少而造成肾脏缺血。在以上病变造成肾缺血缺氧的情况下，肾脏可以分泌多种增高血压的因子，主要是肾小球旁细胞分泌大量肾素。过多的血管紧张素Ⅱ通过直接缩血管作用、刺激醛固酮分泌导致水钠潴留和兴奋交感神经系统使血压增高。此外，氧化应激反应独立于肾素-血管紧张素-醛固酮（RAA）系统之外而发挥着缩血管、升高血压的作用。高血压反过来又可引起肾细小动脉病变，加重肾脏缺血。这样互相影响使血压持续增高。

皮质醇增多症（库欣综合征），又被分为 ACTH 依赖性与非 ACTH 依赖性病因所引起。前者是下丘脑-垂体或垂体以外的组织（如燕麦细胞、小细胞肺癌、支气管或胸腺良性肿瘤）分泌 ACTH 样物质刺激肾上腺皮质增生；后者大多数是源于肾上腺皮质自身发生肿瘤（如肾上腺腺瘤、肾上腺肉瘤、肾上腺大结节或小结节样增生）；上述病因均可以使调节糖类和盐类的肾上腺皮质激素分泌增多，导致水钠潴留而发生高血压。

嗜铬细胞瘤是起源于神经外胚层的肿瘤，通过释放过量儿茶酚胺和众多具有生理作用的活性肽而引起患者血压阵发性或持续性增高。值得注意的是，大约有 10%患者的肿瘤是沿着交感神经节散发于肾上腺以外的，包括腹部、颈部、纵隔、膀胱以及体内任何部位。

原发性醛固酮增多症由于肾上腺皮质增生或肿瘤导致的醛固酮自主性分泌过多，造成肾远曲小管排钾增多、体内钠和水潴留，进而使有效血容量增加和高血压。

肾上腺性变态综合征的高血压，是 $C_{11\beta}$ 羟化酶失常致 11 去氧皮质醇及 11 去氧皮质酮增多的结果。也可由于 $C_{17\alpha}$ 羟化酶不足而皮质醇及性激素减少，11 去氧皮质酮、皮质酮及醛固酮分泌增多所致。

甲状旁腺功能亢进患者约 1/3 有高血压，与该病血钙增高引起肾结石、肾钙质沉积、间质性肾炎、慢性肾盂肾炎等肾脏病变有关。血钙增高对血管也有直接的收缩作用。有些患者的高血压在血钙纠正后消失。腺垂体功能亢进症和糖尿病中，高血压较无此种疾病的人群中多数倍。绝经期综合征的高血压可能与卵巢功能减退，雌激素对大脑皮质、自主神经中枢的调节和对垂体的抑制减弱有关。

先天性主动脉缩窄和多发性大动脉炎，可在主动脉各段造成狭窄，如狭窄发生于主动脉弓的末部至腹主动脉分叉之间，其所引起的体循环血流变化可使下肢血液供应减少而血压降低，大量血液主要进入狭窄部位以上的主动脉弓的分支，因而头部及上肢的血液供应增加而血压升高。由于狭窄部位以下的降主动脉与腹主动脉供血不足，且肾动脉的血液供应也不足，遂使肾脏缺血的因素亦参与了这类疾病高血压的形成。

OSA 表现为睡眠中上呼吸道反复发生的机械性阻塞，其中至少有半数人血压增高，经手术或经鼻持续气道正压治疗血压可下降。本症不仅可通过心血管反射性调节机制的损伤和血管内皮功能障碍引起相当一部分患者血压增高，而且可通过兴奋交感神经、氧化应激、炎症和内皮功能障碍等机制对心血管功能和结构产生有害影响。

许多药物可以引起或加重高血压。免疫抑制剂如环孢素和皮质激素可使高达 80%的接受器官移植者血压升高。非甾体类抗炎药和 COX-2 抑制剂通过其抗肾脏前列腺素的作用使血压增高。高原病伴有的高血压，主要与高原气压及氧分压低致组织缺氧有关。

【临床表现】

继发性高血压的临床表现主要是有关原发病的症状和体征，高血压仅是其中的表现之一。

继发性高血压患者的血压特点可与高血压相类似，但又各有自身的特点。如嗜铬细胞瘤患者的血压增高常为阵发性，伴有面色苍白或潮红、出汗、心悸等交感神经兴奋的症状，在发作间期血压可以正常，甚至因体位性低血压而发生晕厥，但是也可能表现为持续性高血压，并无血压骤升的现象。而主动脉缩窄患者的高血压可仅限于上肢，本病的特点常是上肢血压高而下肢血压不高或降低，且上肢血压高于下肢，形成反常的上下肢血压差别（正常平卧位用常规血压计测定时下肢收缩压读数较上肢高 20～40mmHg）。测量血压可发现双上肢血压之间或上肢与下肢血压差距较大（＞20mmHg）。

【诊断与鉴别诊断】

对于下列高血压患者应考虑继发性高血压的可能：①常规病史、体检和实验室检查提示患者有引起高血压的系统性疾病存在；②20 岁之前或 50 岁之后开始出现高血压；③高血压起病突然，或高血压程度严重且进展急剧，或高血压患者原来控制良好的血压突然恶化，难以找到其他原因；④顽固性或难治性高血压（即患者已经使用三种或以上适当剂量的抗高血压药物且服药依从性良好，但血压仍不能达到靶目标）；⑤靶器官损害严重，与高血压不相称，宜进行深入仔细的病史询问，体格检查和必要的实验室检查。

在病史询问中，应特别注意询问各种肾脏病、泌尿道感染和血尿史、肾脏病家族史（多囊肾），有无发作性出汗、头痛与焦虑不安（嗜铬细胞瘤），肌肉无力和抽搐发作（原发性醛固酮增多症）等。体检中注意有无皮质醇增多症的外表体征、有无扪及增大的肾脏（多囊肾）、腹部杂音的听诊（肾血管性高血压），心前区或胸部杂音的听诊（主动脉缩窄或主动脉病），双上肢血压以及股动脉搏动减弱、延迟或胸部杂音，下肢动脉血压降低（主动脉缩窄或主动脉病），神经纤维瘤性皮肤斑（嗜铬细胞瘤）等。靶器官损害的体征包括有无颈动脉杂音；运动或感觉缺失；眼底异常；心尖搏动异常；心律失常；肺部啰音；重力性水肿和外周血管病变的体征。除常规实验室检查外，根据不同的病因选作下列实验室检查项目：游离甲状腺激素（FT3、FT4）、甲状腺刺激素（TSH）、甲状旁腺激素，血浆肾素、血管紧张素、醛固酮、皮质醇、儿茶酚胺，经胸超声心动图和主动脉磁共振成像（MRI），肾血管 B 型超声波、磁共振造影（MRA）或 X 线电子计算机断层扫描（CT）造影（CTA），肾上腺 B 型超声波或薄层 CT 或核素检查等。

（一）肾实质性疾病　肾实质性高血压是最常见的高血压类型，占继发性高血压的 50%～70%，以慢性肾小球肾炎最为常见，其他包括结构性肾病和梗阻性肾病等，成人患者中多囊肾亦较为常见。因此，应对所有高血压患者初诊时进行尿常规检查，以筛查除外肾实质性高血压，同时进行尿微量白蛋白/尿肌酐以及血肌酐检查并估算肾小球滤过率，评估肾功能分期。目前超声检查在肾脏的解剖诊断方面几乎已经完全取代了静脉肾盂造影，可以提供有关肾脏大小和形态、皮质厚度，有无泌尿道梗阻和肾脏肿块的所有必要的解剖学资料。功能方面的筛选试验包括尿蛋白、红细胞、白细胞和血肌酐浓度。应当对所有高血压患者进行这些检查。

（二）肾血管性高血压　肾血管性高血压是继发性高血压的第二位原因，系由于单侧或双侧肾动脉主支管腔狭窄，导致肾脏血流灌注降低而引起高血压。绝大多数（90%）的狭窄病变是动脉粥样硬化所致，即老年人肾动脉狭窄多为动脉粥样硬化所致。在我国，大动脉炎是年轻人肾动脉狭窄的重要原因之一。纤维肌性发育不良在较少见。突然发生或加重、难治的高血压提示肾动脉狭窄的存在。肾动脉狭窄的表现包括腹部血管杂音、自发性低血钾和肾功能进行性减退。彩色多普勒超声（CDUS）能够发现肾动脉狭窄尤其是接近血管开口处的病变，不失为首选筛查肾动脉狭窄的方法。肾动脉血管造影虽然是确诊肾动脉狭窄的“金标准”，但是为一种创伤性检查，故不应作为首选的诊断方法。以钆造影剂进行 MRA 诊断肾动脉狭窄的阳性似然比为 13.9，阴性似然比为 0.03，与 CTA 诊断肾动脉狭窄的准确性相似（阳性似然比为 13.4，阴性似然比为 0.06），但 MRA 无放射线损伤；且不含钆的造影剂对肾功能异常的患者亦无对比剂肾病的危险，虽然诊断的敏感性和特异性可能略有下降。

（三）嗜铬细胞瘤　嗜铬细胞瘤是一种少见的继发性高血压的病因，约占所有继发性高血压患者的 0.5%，可为遗传性或获得性。嗜铬细胞瘤患者约 70% 有高血压，为稳定性或阵发性（伴有头痛、出汗、心悸和苍白等症状）；超过 50% 患者在阵发性血压增高的间歇期可出现体位性低血压。因此，对于高血压患者若发生体位性低血压，在除外降压药物治疗过度的基础上，需要着重考虑嗜铬细胞瘤的可能。由于嗜铬细胞瘤明显增加患者发生心血管事件的风险，且大部分高血压在手术切除肿瘤后得以根除，因此明确该病的诊断极为重要。应当首先进行生化检测以获得支持诊断的依据。血浆游离 3-甲氧基肾上腺素具有相对高的敏感性（96%）与特异性（89%），阴性似然比接近 0，被认为是可以用来排除嗜铬细胞瘤的最佳筛选手段。若临床怀疑嗜铬细胞瘤的患者血浆 3-甲氧基肾上腺素浓度超过正常上限 4 倍以上，则患有该疾病的可能性几近 100%；若患者血浆 3-甲氧基肾上腺素浓度超过正常上限但低于上限值的 4 倍，则应进一步检测血浆儿茶酚胺与非 3 甲氧基肾上

腺素的儿茶酚胺代谢物浓度，联合可乐定抑制试验协助诊断；给予可乐定后血浆儿茶酚胺水平显著下降被视为可乐定抑制试验阴性。一旦做出定性诊断后，还需要进行定位诊断。95%位于肾上腺附近，因常为体积较大的肿瘤，因此有时可通过超声波检查而被发现。CT 和 MRI 是较敏感的检查手段(敏感性 98%～100%)。[123]I 标记放射性核素扫描技术具有较高的诊断特异性，能够弥补 CT 或 MRI 特异性低的不足。近期研究表明绝大多数嗜铬细胞瘤均可以摄取[18]氟-2-脱氧-D-葡萄糖([18]F-FDG)，因此使用[18]F-FDG 正电子发射断层扫描技术(PET)在评估成人嗜铬细胞瘤或副神经节瘤方面具有明显优势。

(四) 皮质醇增多症(库欣综合征)　高血压在本病十分常见，约占 80%。需要对以下患者进行库欣综合征的筛查：①具有与年龄不相符的某些特征(如高血压、骨质疏松)；②出现库欣综合征的典型体形；③存在与肾上腺腺瘤共存的肾上腺意外瘤。24 小时尿氢化可的松浓度、过夜 1mg 地塞米松抑制试验和午夜血清可的松浓度，推荐作为筛查库欣综合征的首选方法。由于尿氢化可的松浓度的变异较大，至少需要收集 2 次标本进行测定。此外，2 天小剂量地塞米松抑制试验(每 6 小时给予 0.5mg，口服共 8 次)检测 2 天试验中第二天尿氢化可的松水平，也可以作为初筛方法；晚近也有采用后半夜血清或唾液氢化可的松作为诊断的更简单指标。经过过夜 1mg 地塞米松抑制试验(夜 11 时给予 1mg 口服)，若患者血清可的松水平超过 50nmol/L(18ng/ml 或 1.8mg/dl)，则提示库欣综合征。由于酗酒、严重抑郁、重度肥胖甚至糖尿病患者均可能存在功能性的可的松高水平状态。因此，在鉴别库欣综合征与可的松高功能状态时，需要采用一些二线检查方法，如：午夜血清可的松浓度、地塞米松-促肾上腺皮质激素释放激素试验以及影像学检查，如肾上腺 CT 或垂体 MRI 等。

(五) 原发性醛固酮增多症　先前以为原发性醛固酮增多症(PA)是引起继发性高血压的少见原因，约不到 1%的高血压患者；随着血浆醛固酮浓度与血浆肾素活性比值(PAC/PRA)或血浆醛固酮与肾素比(ARR)广泛应用于该疾病的筛查，目前认为 6%～10%的高血压患者可能是由于 PA 所致，而 PA 也成为继发性高血压最常见的原因。在病因方面，30%PA 为肾上腺腺瘤(多见于女性，男女比例为 1∶2)，70%为肾上腺皮质增生(多见于男性，男女比例为 4∶1)，罕见的是肾上腺癌。ARR 目前被普遍认为是筛查 PA 的一种最可靠方法，然而一些因素可以影响 ARR 测定结果，且降低 ARR 诊断 PA 的敏感性和特异性。只有少数患者(9%～37%)存在低钾血症，因此血清钾的检测是不应再作为 PA 首选或重要的筛查试验。需要明确的是，ARR 增高并不能诊断 PA，应该进一步通过醛固酮抑制试验证实或排除 PA。欧洲内分泌学会临床实践指南推荐 4 种常用方法，包括氟氢可的松抑制试验(给予激素 4 天不能使血浆醛固酮水平降至阈值以下)、盐水静脉输注试验、口服氯化钠负荷试验以及卡托普利抑制试验，可以采用其中任一种方法进行确诊。上述试验阳性的患者，还应该接受肾上腺薄层 CT 检查以除外肾上腺皮质癌。

(六) 主动脉缩窄　先天性主动脉缩窄或多发性大动脉炎引起的降主动脉和腹主动脉狭窄，都可引起上肢血压增高，在儿童高血压患者中，主动脉缩窄是继肾实质病变之后的第二位病因。先天性主动脉缩窄还常常与其他先天性缺陷(如室间隔缺损、动脉导管未闭、二叶式主动脉瓣、二尖瓣或主动脉瓣狭窄)相关联。由于儿童胸壁较薄，经胸超声心动图足以作为该疾病的诊断工具。对于成年人，胸部 X 线片无特异性诊断价值，MRI 日益成为一种常用而有价值的影像学检查。

(七) 睡眠呼吸暂停综合征　又称阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSA)，是一种值得重视的继发性高血压的病因，尤其是对于 40～59 岁的高血压患者。当高血压患者主诉打鼾以及白天嗜睡，伴睡眠时呼吸暂停等特点时，需怀疑 OSA 的可能。对肥胖者，特别是伴有难治性高血压者亦应疑及本症的存在。鉴于本病的特点是睡眠中上呼吸道吸气相陷闭引起呼吸气流停顿的反复发生，氧饱和度下降，故呼吸监测是诊断的主要工具；在上述检查费用或仪器条件受限的情况下，临床评价工具(如 Epworth 睡眠量表、睡眠呼吸暂停评分)也能够诊断中重度阻塞性睡眠呼吸暂停的患者。由于 OSA 可使患者正常的血压昼夜节律受损，故对于动态血压监测显示为“非杓型”者，也应考虑作呼吸监测。

【治疗】

继发性高血压的治疗，主要是针对其原发病。对原发病不能根治手术或术后血压仍高者，除采用其他针对病因的治疗外，对高血压可按治疗原发性高血压的方法进行降压治疗。

有关肾血管性高血压的治疗，目前认为血运重建的指征包括：①重度高血压，恶性高血压，顽固性高血压，且患者只有一个肾脏缩小，不能耐受降压药物治疗；②慢性肾功能不全；③反复发作急性心力衰竭，难治性心力衰竭或难治性心绞痛。介入治疗已较外科手术血管重建更多选用；由于肌纤维发育不良患者绝大多数为青年人，血管成形术成功率高而操作并发症发生率较低，尤其考虑到年轻女性在妊娠期间使用 RAS 抑制剂受限等因素，目前大多数临床医师赞成将血管成形术作为治疗年轻女性肾血管性高血压的首选措施；经过血管内介入治疗获得血压水平改善的患者可达 50%以上，但其中术后不需降压药物而血压正常的患者不足 30%。而对动脉粥样硬化性病变，术后 6 个月再狭窄发生率可高达 16%～48%，且肾动脉狭窄的解除与术后血

压的正常化并无良好关联，提示对于此类患者，血运重建并没有改善肾脏血流低灌注。药物治疗作为肾血管性高血压的初始治疗仍然十分重要，近期的一项随机临床试验结果显示，对于粥样硬化所致肾动脉狭窄的老年患者，药物治疗在血压控制率和心血管死亡发生率方面与血运重建的效果相似，提示并非所有肾动脉狭窄的患者均需要血运重建。如果肾功能正常、血压得到控制、肾动脉狭窄不严重，或高血压病程较长，则首选药物治疗。由于动脉粥样硬化病变有进展的高度危险，仍然需要强化生活方式的改变、小剂量阿司匹林、他汀类药物和多种降压药治疗。如无双侧肾动脉狭窄，使用 ACE 抑制剂或 ARB 可以改善患者肾脏和心血管的预后，主要危险是狭窄后部位血流灌注显著减少导致的肾功能急性恶化和血清肌酐增高，但血清肌酐的变化可在撤药后恢复正常。

嗜铬细胞瘤的治疗是切除肿瘤。

对原发性醛固酮增多症，通过腹腔镜切除腺瘤，术前给予醛固酮拮抗药(如螺内酯和依普利酮)。对肾上腺增生，给予醛固酮拮抗药治疗。

主动脉缩窄患者在手术修复或安置支架后，患者可能需要继续服用降压药。

睡眠呼吸暂停综合征合并高血压的治疗，包括肥胖者减轻体重，以及使用正压呼吸装置。

附：低 血 压

低血压一般是指成人收缩压＜90mmHg(12.0kPa)和舒张压＜50mmHg(6.6kPa)。

临床上，低血压表现为以下几种类型：

(1) 普通型低血压：患者无器质性疾病表现，但多次测量血压均符合低血压标准。患者通常无自觉症状，也可偶有头晕、乏力。常见于瘦长体形或体质较弱的女性，预后良好。

(2) 直立性低血压：当站立时，由于静脉回心血流量减少，心排血量下降，血压降低。此时患者出现头晕、心悸、虚弱、面色苍白、出冷汗。平卧后症状能迅速缓解或消失。这种情况多见于女性，常发生在饥饿、疲劳或炎热环境时，也可见于利尿剂、交感抑制剂使用时。

(3) 特发性低血压：患者平卧位时血压正常，但站立时血压立刻下降，收缩压和舒张压下降达 30mmHg 和 20mmHg 以上，而心率无改变。严重者可引起晕厥。

(4) 继发性低血压：可见于脊髓结核、糖尿病性神经病变、脑部肿瘤、卟啉病、肾上腺皮质功能低下、心肌淀粉样变等。

(5) Muirhead 综合征：是见于严重肾功能不全患者的一种新的综合征，表现为严重且持久的低血压，患者神志清晰，但虚弱明显。其发生与肾髓质的间质细胞分泌的一种中性脂质(肾髓质素，medullipin)有关。肾髓质素经肝脏转化后具有利尿排钠、扩血管的作用。

低血压的治疗取决于低血压类型。功能性低血压一般不需要特殊治疗。直立性低血压产生症状时，应采取平卧位。特发性低血压患者可选用肾上腺皮质激素治疗，下肢试用绷带或弹性长袜。继发性低血压应治疗原发疾病。

参考文献

1. 中国高血压防治指南修订委员会. 中国高血压防治指南2010年修订版. 中华心血管病杂志，2011，39(7)：579-616.

2. Bonow RO，Mann DL，Zipes DP，et al. Braunwald's Heart Disease，9th ed. Elsevier Saunders，Philadelphia，2011.

3. Brunton LL，Chabner BA，Knollmann BC. Goodman & Gilman's The pharmacogogical basis of therapeutics，12th ed. New York McGraw-Hill Medical，2011.

4. Textor SC，Lerman L. Renovascular hypertension and ischemic nephropathy. Am J Hypertens，2010，23(11)：1159-1169.

5. Spyridopoulos TN，Kaziani K，Balanika AP，et al. Ultrasound as a first line screening tool for the detection of renal artery stenosis：a comprehensive review. Med Ultrason，2010，12(3)：228-232.

6. Chen H，Sippel RS，O'Dorisio MS，et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosisand management of neuroendocrine tumors：pheochromocytoma，paraganglioma，and medullarythyroid cancer. Pancreas，2010，39：775-783.

7. NorlelaSukor. Endocrine hypertension-Current understanding and comprehensive management review. Eur J Intern Med，2011，22(5)：433-440.

8. Arlt W. A detour guide to the Endocrine Society Clinical Practice Guideline on case detection，diagnosis and treatment of patients with primary aldosteronism. Eur J Endocrinol，2010，162(3)：435-438.

9. Cianci R，Martina P，Borghesi F，et al. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis：antihypertensive drugs and renal outcome. Angiology，2011，62(1)：92-99.

第十章　心脏瓣膜病

黄国倩　李勇

第一节　概　　述

心脏瓣膜病(valvular heart disease,VHD)是指由于先天性发育畸形或各种获得性病变(如风湿性、退行性、感染等)引起心脏瓣膜(瓣叶、腱索及乳头肌)和(或)周围组织发生解剖结构或功能上的异常,造成单个或多个瓣膜急性或慢性狭窄和(或)关闭不全,导致心脏血流动力学显著变化,并出现一系列的临床表现。我国的心脏瓣膜病主要属风湿性,但近几年老年性退行性瓣膜病,特别是钙化引起的主动脉瓣狭窄和二尖瓣反流的发病率有所增加。

瓣膜病的诊断主要依靠临床评价和心脏超声。心脏听诊发现杂音往往是诊断瓣膜病的第一步;任何有病理性杂音的患者都应进一步行心脏超声检查以明确或除外瓣膜病的诊断;对于确诊瓣膜病的患者,还应进一步评价病变的严重程度、随访病变进展、手术时机和手术风险、预防心内膜炎。

第二节　二尖瓣狭窄

【病因和病理】

大多数二尖瓣狭窄(mitral stenosis,MS)是由风湿性心脏病(风心病)所致,60%的单纯MS的患者有风湿热病史,而40%的风湿性心脏病患者最终发展为MS。女：男为2：1。主要病理改变是瓣膜交界粘连,瓣叶增厚,瓣口变形和狭窄,腱索缩短融合,病程后期出现钙化,瓣叶活动受限。病变分为:①隔膜型:瓣体无病变或病变较轻,弹性及活动尚可;②漏斗型:瓣叶增厚和纤维化,腱索和乳头肌明显粘连和缩短,整个瓣膜变硬呈漏斗状,活动明显受限。常伴不同程度的关闭不全。瓣叶钙化进一步加重狭窄,甚至呈孔隙样,可引起血栓形成和栓塞。

退行性MS的发生呈上升趋势,主要病变为瓣环钙化,多见于老年人,常合并高血压、动脉粥样硬化或主动脉瓣狭窄。单纯瓣环钙化导致二尖瓣反流较为多见;当累及瓣叶增厚和(或)钙化时瓣叶活动受限导致MS;但无交界粘连,且瓣叶增厚和(或)钙化以瓣叶底部为甚,不同于风湿性MS以瓣缘为主。先天性MS较少见,主要是瓣下狭窄。其他少见病因如结缔组织病(系统性红斑狼疮等)、浸润性疾病、心脏结节病、药物相关性瓣膜病等,表现为瓣叶增厚和活动受限,极少有交界粘连。

【病理生理】

正常二尖瓣质地柔软,二尖瓣瓣口面积(mitral valve area,MVA)约4～6cm²。当MVA减小至1.5～2.0cm²时为轻度狭窄;1.0～1.5cm²时为中度狭窄;<1.0cm²时为重度狭窄。狭窄使舒张期血流由左心房流入左心室受限,左心房压力(left atrium pressure,LAP)增高,左房室之间压差增大以保持正常的心排血量;LAP增高可引起肺静脉和肺毛细血管压升高,继而扩张和淤血。当MVA>1.5cm²时,患者静息状态下无明显症状;但在跨二尖瓣血流增多或舒张期缩短(体力活动、情绪应激、感染、妊娠、心房颤动(atrial fibrilation,AF)可导致LAP、肺静脉和肺毛细血管压升高,出现呼吸困难、咳嗽、发绀,甚至急性肺水肿。随着MS不断加重,静息状态下心排血量也降低,运动后心排血量不增加,肺小动脉反应性收缩痉挛,继而内膜增生,中层肥厚,导致肺动脉压上升,肺血管阻力升高,机体通过增加肺泡基底膜厚度、增加淋巴引流、增加肺血管内皮渗透率等机制来代偿肺血管病变,维持较长的时间内的无症状或轻微症状期。但是长期的肺高压可致右心室(right ventricle,RV)肥厚、扩张,最终发生右心室衰竭,此时肺动脉压有所降低,肺循环血流量有所减少,肺淤血得以缓解。此外,左心房(left atrium,LA)扩大易致AF,快速AF可使肺毛细血管压力上升,加重肺淤血或诱发肺水肿。

【临床表现】

(一)症状　风心病MS呈渐进性发展,MVA减小速度约0.09～0.32cm²/年。早期为一较长(20～40年)的缓慢发展期,临床上症状隐匿或不明显;病程晚期进展迅速,

一旦出现症状，10 年左右即可丧失活动能力。无症状的 MS，十年生存率＞80%；而一旦出现严重症状，10 年生存率仅为 0～15%；伴有重度肺高压的 MS，平均生存时间不足 3 年。死亡原因中充血性心衰约占 60%～70%，体循环栓塞 20%～30%，肺栓塞 10%，感染 1%～5%。临床症状主要由低心排血量和肺血管病变所致，包括：疲乏、进行性加重的劳力性呼吸困难、急性肺水肿（活动、情绪激动、呼吸道感染、妊娠或快速 AF 时可诱发）、夜间睡眠时及劳动后咳嗽、痰中带血或血痰（严重时咯血，急性肺水肿时咳粉红色泡沫样痰）、其他（胸痛、声嘶、吞咽困难）；右心室衰竭时可出现食欲减退、腹胀、恶心等症状；部分患者以 AF 和血栓栓塞症状起病。

（二）体征　二尖瓣面容即两颧呈紫红色，口唇轻度发绀，见于严重狭窄，四肢末梢亦见发绀。儿童患者可伴心前区隆起；胸骨左缘处收缩期抬举样搏动；胸骨左缘第 3 肋间心浊音界向左扩大，提示肺动脉和右心室（RV）增大。

心脏听诊：典型发现为局限于心尖区的舒张中晚期低调、递增型的隆隆样杂音，左侧卧位时明显，可伴有舒张期震颤；心尖区第一心音（S1）亢进，呈拍击样；80%～85%的患者胸骨左缘第 3～4 肋间或心尖区内侧闻及紧跟第二心音（S2）后的高调、短促而响亮的二尖瓣开瓣音（opening snap，OS），呼气时明显，是隔膜型狭窄的前叶开放时发生震颤所致。存在 OS 和拍击样第一心音，高度提示瓣膜仍有一定的柔顺性和活动力，有助于诊断隔膜型 MS；肺高压时，肺动脉瓣区第二心音（P2）亢进、分裂；肺动脉扩张造成相对性肺动脉瓣关闭不全时，可闻及 Graham-Steel 杂音，

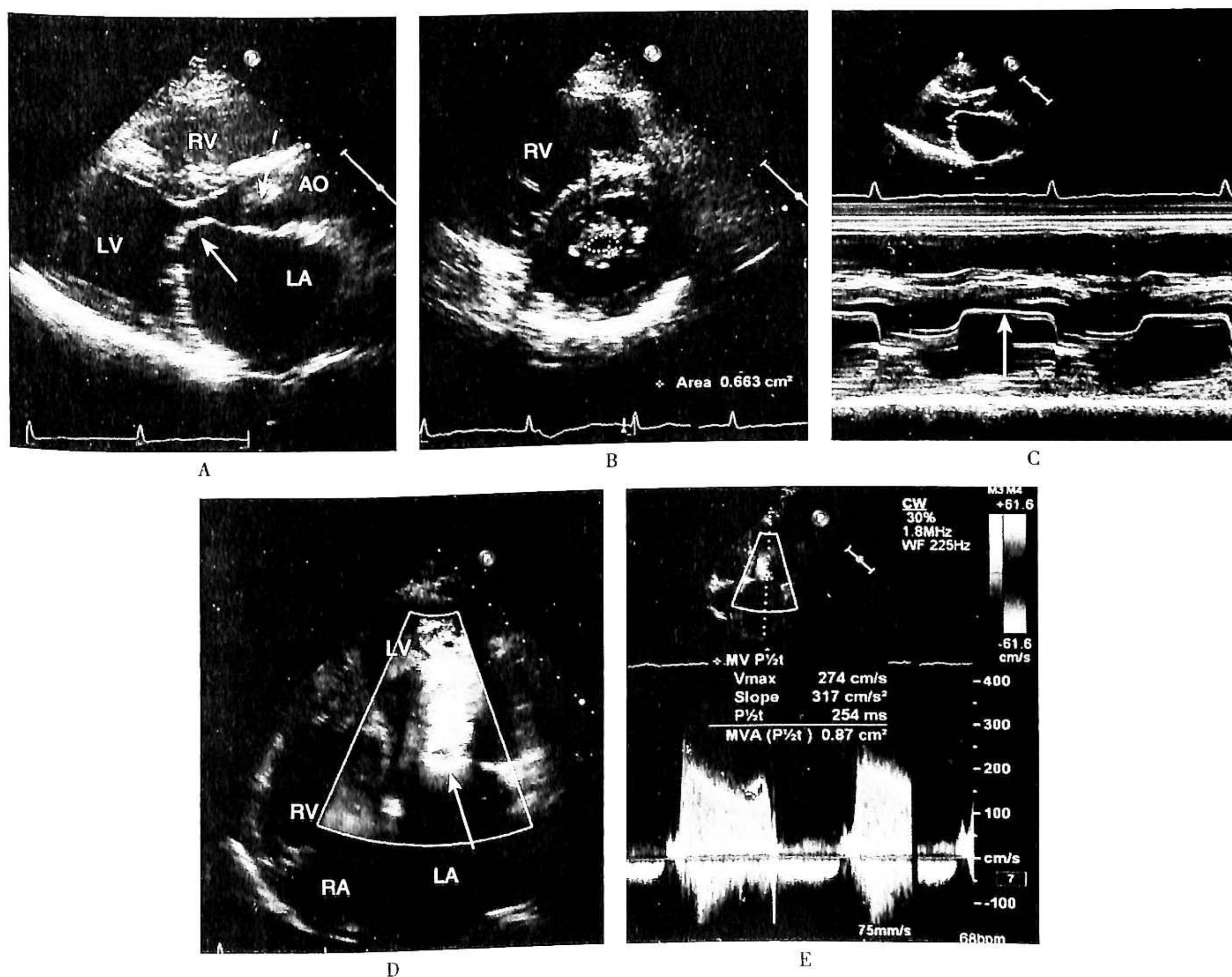


图 16-10-1　风湿性二尖瓣狭窄的超声心动图表现

A. 胸骨旁左室长轴切面二维图像显示左房增大，二尖瓣增厚，舒张期开放受限，前叶体部呈气球状膨出（实线箭头）；该患者同时合并主动脉瓣狭窄，可见主动脉瓣增厚（虚线箭头）　B. 二尖瓣短轴切面显示交界粘连，瓣口狭小，开放呈鱼口状，二维描记 MVA 为 0.7cm²　C. 经瓣口的 M 型超声显示瓣叶开放呈典型的城墙垛样改变　D. 心尖四腔心切面 CDFI 显示舒张期跨二尖瓣的高速射流，左房面可见血流汇聚现象（箭头所示）　E. CW 二尖瓣血流频谱显示跨瓣血流速度升高，根据 PHT 估测瓣口面积为 0.87cm²
AO：主动脉；LA：左心房；LV：左心室；RA：右心房；RV：右心室

即胸骨左缘第2～4肋间的高调、吹风样、递减型的舒张早中期杂音，沿胸骨左缘向三尖瓣区传导，吸气时增强；合并三尖瓣关闭不全时，可在三尖瓣区闻及全收缩期吹风样杂音，吸气时明显，如RV显著增大，此杂音可在心尖区闻及。

【辅助检查】

（一）X线检查　左心缘变直，肺动脉主干突出，肺静脉增宽，右前斜位钡剂透视可见扩张的左心房（LA）压迫食管。LA和RV明显增大致后前位片心影右缘呈双重影，肺门影加深，主动脉弓较小。左心室（LV）一般不大。左心房压力（LAP）达20mmHg时，中下肺可见Kerley B线。长期肺淤血后含铁血黄素沉积，双下肺野可见散在点状阴影。老年患者常有二尖瓣钙化。

（二）心电图检查　P波增宽且呈双峰形，提示LA增大；合并肺高压时，显示RV增大，电轴右偏；晚期常有AF。

（三）超声心动图检查

1. 超声心动图表现　风心病MS者二维超声显示瓣膜增厚变形（图16-10-1），回声增强，交界粘连，瓣膜开放受限，早期主要累及瓣缘及交界，瓣体弹性尚可，短轴瓣口呈鱼口状；长轴前叶开放呈圆顶状或气球样，后叶活动受限；晚期整个瓣叶明显纤维化、钙化，瓣膜活动消失，瓣膜呈漏斗状，腱索乳头肌也增粗粘连、融合挛缩。

彩色多普勒血流显像（color doppler flow imaging，CDFI）可见舒张期经二尖瓣口的细束的高速射流，在LA侧可出现血流汇聚，在LV侧出现五色镶嵌的湍流。二尖瓣口脉冲多普勒（pulse wave，PW）呈舒张期湍流频谱特征；连续多普勒（continous wave，CW）显示舒张期跨瓣峰值流速（Vmax）升高，压力减半时间（pressure half-time，PHT）延长，跨二尖瓣峰值压差（peak pressure gradient，PPG）及平均压差（mean pressure gradient，MPG）升高。

其他间接征象包括：LA增大，合并AF更加明显；LA内血流淤滞，自发显影呈云雾状或伴血栓形成。TEE对检测LA自发显影及血栓更敏感。左心室（left ventricle，LV）内径正常，或因充盈不足而偏小，收缩活动正常。由三尖瓣反流估测肺动脉收缩压（pulmonary arterial systolic pressure，PASP）明显升高，可伴右房室和肺动脉扩张。

2. MS的定量评估和分级（表16-10-1）　常用的定量指标包括二维直接描记MVA、MPG及PHT，二维直接描记MVA是首选指标；还应结合瓣膜的形态及活动度、LA扩大程度、肺动脉压等指标综合判断。

表16-10-1　二尖瓣狭窄严重程度分级

	轻	中	重
MPG（mmHg）	<5	5～10	>10
PASP（mmHg）	<30	30～50	>50
MVA（cm^2）	>1.5	1.0～1.5	<1.0

【诊断与鉴别诊断】

典型的心脏杂音及超声心动图表现可明确诊断。超声有助于与各种原因导致的功能性MS、LA黏液瘤、三尖瓣狭窄以及原发性肺高压鉴别。

【并发症】

（一）心律失常　房性心律失常最多见，晚期多合并持久性AF。AF可降低心排血量，诱发或加重心力衰竭，并改变杂音的强度。

（二）充血性心力衰竭和急性肺水肿　见于50%～75%的患者，为本病的主要死亡原因。急性肺水肿是重度MS的急重并发症，多见于剧烈体力活动、情绪激动、感染、突发心动过速或快速AF、妊娠和分娩时。

（三）栓塞　以脑栓塞最常见，亦见于外周，80%有AF。栓子多来自左心耳。右心房来源的栓子可造成肺栓塞或肺梗死。

（四）肺部感染　肺静脉压增高及肺淤血导致易发肺部感染，并可诱发心力衰竭。

（五）感染性心内膜炎　较少见。

【治疗】

（一）随访　无症状的重度MS、经皮球囊二尖瓣扩张术（percutaneous balloonmitral commissurotomy，PBMC）术后患者应每年临床随访和心脏超声检查，一旦出现症状应及早手术/介入干预；中度MS每1～2年随访心脏超声；轻度MS每3～5年随访心脏超声。

（二）药物治疗　避免过度的体力劳动及剧烈运动；青少年患者应控制风湿活动；控制心衰；合并AF时，控制室率及抗凝治疗，狭窄解除前复律效果差。窦性心律如有血栓病史、发现LA血栓、LA明显扩大（>50mm）或经食管超声心动图（transoesopheal echoccudiography，TEE）显示LA自发显影时也建议抗凝治疗。

（三）介入和手术治疗　指征：MVA>1.5cm^2时通常不考虑干预。MVA<1.5cm^2时，是否干预及干预方式的选择取决于患者的症状、临床和瓣膜解剖条件、其他瓣膜病变、外科手术风险、有无介入手术的条件和经验。症状可疑时运动负荷试验有助于临床决策。

治疗方法及选择：分为外科手术（闭式交界分离术、直视下交界分离术和二尖瓣置换术）及PBMC。当瓣膜解剖合适时，PBMC能使MVA扩大至2.0cm^2以上，有效地改善临床症状，具有安全、有效、创伤小、康复快等优点，已取代了外科交界分离手术。有症状的MVA<1.5cm^2的患者，当瓣膜解剖和临床条件合适时，PBMC为首选治疗方式。PBMC后再狭窄，如仍以交界粘连为主，临床情况良好，无禁忌证时也可尝试再次介入。

不利于PBMC的情况包括：老年、交界分离手术史、

NYHA Ⅳ级、AF、严重的肺高压、Wilkins 评分＞8 分、Cormier 评分 3 分（二尖瓣瓣膜钙化）、瓣口面积极小、严重的三尖瓣反流。PBMC 的禁忌证包括：MVA＞1.5cm²、LA 血栓、轻度以上二尖瓣反流、严重或双侧交界钙化、交界无粘连、合并严重的主动脉瓣或三尖瓣病变、合并冠心病需要旁路移植术。对于 LA 血栓，如非紧急手术，可给予抗凝治疗 2～6 个月后复查 TEE，如血栓消失仍可行 PBMC；如血栓仍存在考虑外科手术。

外科主要的手术方式为瓣膜置换。瓣膜分离术主要见于无条件开展经皮球囊二尖瓣成形术（PBMV）的地区；闭式分离术目前很少用，而直视下瓣膜分离术可同时清除血栓和瓣膜钙化，处理瓣下结构的异常。瓣膜分离术后再次狭窄出现症状者应进行瓣膜置换。PBMC 出现严重 MR 时也需手术处理。合并 AF 可在手术同时进行迷路或消融手术。

第三节　二尖瓣关闭不全

【病因和病理】

二尖瓣装置包括瓣叶、瓣环、腱索、乳头肌及 LV，任何部分的缺陷均可导致二尖瓣关闭不全（mitral regurgitation，MR）。MR 分为原发/器质性的（由于二尖瓣结构异常引起）和继发/功能性的（继发于 LV 扩张和功能减退）。根据病程，可分为急性 MR 和慢性 MR。

原发性的慢性 MR 在我国以风湿性最多见，常合并 MS，病理特点为瓣叶增厚，挛缩变形，交界粘连，以游离缘为显著；腱索缩短融合导致瓣叶尤其后叶活动受限，而前叶呈假性脱垂样。瓣膜变性（Barlow 病/二尖瓣脱垂综合征、弹性纤维变性、马方综合征、Ehler's-Danlos 综合征）和老年性瓣环钙化是欧美国家最常见的病因；其他病因还包括感染性心内膜炎、心肌梗死后乳头肌断裂、先天性畸形（二尖瓣裂缺、降落伞型二尖瓣畸形等，多见于幼儿或青少年）、结缔组织病（如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、强直硬化性脊椎炎）、心内膜弹力纤维增生症、药物性等；继发性 MR 的病因包括任何可引起 LV 明显扩大的病变，如缺血性心脏病及心肌病，机制包括二尖瓣瓣环的扩张变形；乳头肌向外向心尖方向移位；瓣叶受牵拉而关闭受限；LV 局部及整体功能的异常；LV 重构和变形；LV 运动不同步等。

急性 MR 多因腱索断裂，瓣膜毁损或破裂，乳头肌坏死或断裂以及人工瓣膜异常引起，可见于感染性心内膜炎、急性心肌梗死、穿通性或闭合性胸外伤及自发性腱索断裂。

【病理生理】

LV 搏出的血流同时流入主动脉（前向）和反流到 LA（逆向）；舒张期反流的血液再经二尖瓣充盈 LV，导致 LV 舒张期容量过负荷。慢性 MR 早期通过 LV 扩大及离心性肥厚来代偿。根据 Starling 效应，前负荷增加及左心室舒张末期容积（left ventricular end-diastolic volume，LVEDV）扩大导致心肌收缩增强，LVEF 升高（＞65%），总每搏输出量（stroke volume，SV）增加以维持前向的 SV；LA 和 LV 扩张还使得 LAP 和 LV 充盈压维持于正常范围，避免肺淤血，临床可无症状。经过数年的代偿期后，持续的容量过负荷最终导致心肌收缩受损，前向 SV 降低，左心室收缩末期容积（left ventricular end-systolic volume，LVESV）扩大，LV 充盈压和 LAP 升高，肺静脉和肺毛细血管压力升高，继而肺淤血。失代偿早期 LVEF 虽有所降低但仍维持在 50%～60%，此时纠正 MR，心肌功能尚可恢复；否则，心功能损害将不可逆，LV 显著扩张，EF 明显降低，临床上出现肺淤血和体循环灌注低下等左心衰竭症状，晚期可出现肺高压和全心衰竭。

急性 MR 导致左心容量负荷急剧增加，LV 来不及代偿，导致前向 SV 和心排血量明显降低，引起低血压甚至休克；同时，左心室舒张末期压（left ventricular end-diastolic pressure，LVEDP）、LAP 和肺静脉压力急剧上升，引起严重的肺淤血，甚至急性肺水肿。

【临床表现】

（一）症状　慢性重度 MR 一般 6～10 年出现 LV 功能异常或症状；一旦发生心力衰竭，则进展迅速。常见症状有：劳力性呼吸困难、端坐呼吸、疲乏、活动耐力显著下降。咯血和栓塞较少见。晚期出现肝淤血肿大及触痛、水肿、胸水或腹水等右心衰竭表现。急性 MR 者常表现为急性左心衰竭或肺水肿及心源性休克。

（二）体征　慢性 MR 者心界向左下扩大，心尖区可触及局限性收缩期抬举样搏动，提示 LV 肥厚和扩大。心尖区可闻及全收缩期吹风样杂音，响度在 3/6 级以上，吸气时减弱，反流量小时音调高，瓣膜增厚者音粗糙。前叶损害为主时，杂音向左腋下或左肩胛下传导；后叶损害为主者，杂音向心底部传导。可伴有收缩期震颤。心尖区第一心音（S1）减弱或被杂音掩盖。功能性 MR 的杂音常不明显，即使重度反流杂音也较柔和。由于 LV 射血期缩短，主动脉瓣关闭提前，导致第二心音（S2）分裂。严重 MR 可出现低调的第三心音（S3）。舒张期大量血液通过二尖瓣口导致相对性 MS，心尖区闻及低调、短促的舒张中期杂音。出现 OS 提示合并 MS。肺动脉瓣区第二心音（P2）亢进提示肺高压。右心衰竭时，可见颈静脉怒张、肝脏肿大、下肢水肿。

【辅助检查】

（一）X 线检查　LA 和 LV 明显增大，前者可推移和压迫食管。肺高压或右心衰竭时，RV 增大。可见肺静脉充血、肺间质水肿和 Kerley B 线、二尖瓣叶和瓣环钙化。

（二）心电图检查　可有 LV 肥大和劳损；P 波增宽且呈双峰形，提示 LA 增大；肺高压时可显示左、右心室肥大。慢性 MR 多有 AF。

（三）超声心动图检查

1. 超声心动图表现　二维超声可为病因诊断提供线索，对病变进行定位和分区。风心病MR可见瓣膜增厚、挛缩变形、纤维化钙化、交界粘连，以瓣缘为甚。瓣膜变性可见瓣膜增厚，冗长累赘，可同时伴腱索冗长纤细；当收缩期瓣体部凸向LA内，而闭合缘仍未超过瓣环水平，MR通常较轻；若闭合缘低于瓣环则提示二尖瓣脱垂，最常见于黏液样变性（Barlow病）；瓣叶连枷指病变瓣膜活动异常，游离缘完全翻转到LA内（瓣尖指向LA），多伴腱索断裂（图16-10-2）及重度MR。老年性病变可见瓣环纤维化或钙化，后瓣环多见；严重时可累及瓣膜，导致瓣叶增厚，活动受限，以根部受累较早且较显著。先天性MR可见瓣膜及瓣下结构的发育异常（如瓣膜短小、裂缺、腱索缺失、单组乳头肌、双孔二尖瓣等）。感染性心内膜炎可见赘生物、瓣膜穿孔、瓣膜瘤或脓肿。功能性MR瓣叶无器质性病变，但LV和瓣环明显扩张，LV近于球形，收缩减弱，瓣膜闭合呈穹隆状，前叶受次级腱索牵拉时出现"海鸥征"。

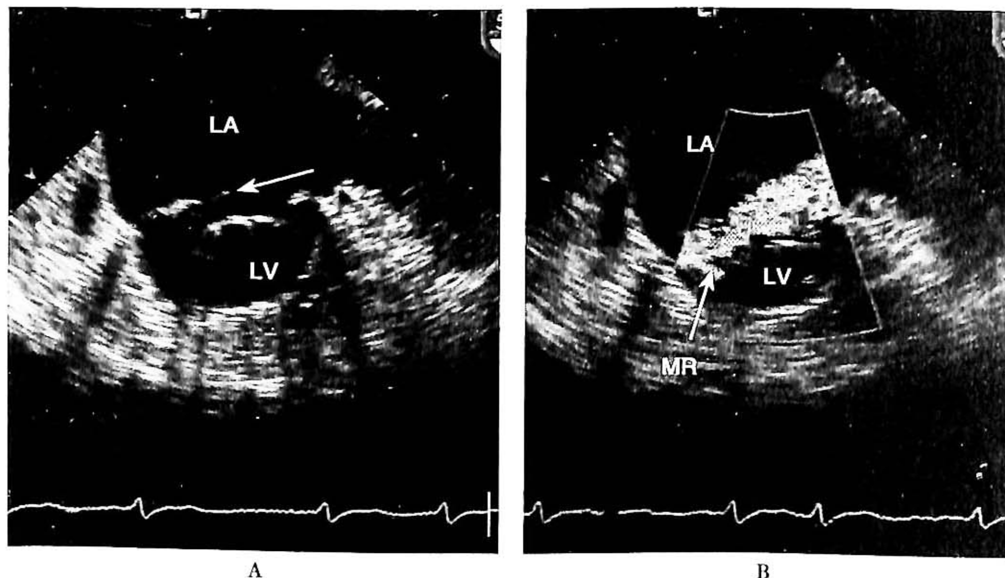


图16-10-2　二尖瓣腱索断裂的经食道超声心动图表现

A. 二维图像显示二尖瓣后叶活动呈连枷样，瓣尖见腱索断裂残端飘动（箭头所示）　B. CDFI显示偏心的粗大的反流束进入左房

MR：二尖瓣反流；LA：左心房；LV：左心室

CDFI可见收缩期二尖瓣口出现五彩镶嵌的湍流进入LA。根据反流的方向，分为中心型反流和偏心型反流，后者可紧贴在LA壁，在LA内形成旋涡状。反流束的长度、面积占LA的比例可半定量评估反流程度。

2. MR的机制和可修复性评估　反流分型参照Carpentier's标准分为：Ⅰ型，瓣叶活动正常，反流由单纯瓣环扩大或瓣叶穿孔或裂缺所致；Ⅱ型，瓣叶活动度过大，瓣叶脱垂；Ⅲ型，瓣叶活动受限，又进一步分为Ⅲa：腱索的缩短和（或）瓣叶增厚导致开放受限，如风湿性病变；Ⅲb：收缩期的瓣叶关闭受限，如缺血性MR。

器质性MR存在粗大的中心性反流束、瓣环显著扩大（>50mm）、病变累及超过三个区（特别是前叶受累）、广泛钙化、残存的正常瓣叶组织较少（风湿性或感染性心内膜炎）提示修复失败的风险大。与功能性MR修复失败相关的指标有：重度的中心性反流、瓣环直径>37mm、闭合有明显缝隙、穹隆面积>2.5cm²、LV严重扩张、收缩期球形指数>0.7。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要根据典型的心尖区吹风样收缩期杂音以及超声心动图表现。超声有助于与生理性杂音、室间隔缺损、三尖瓣关闭不全等鉴别。

【并发症】

与MS相似，但出现较晚。感染性心内膜炎较多见，栓塞少见。急性MR可迅速发生急性左心衰竭甚至急性肺水肿，预后较差。

【治疗】

（一）随访　无症状、无心功能损害的轻度MR不需常规随访心脏超声；稳定的中度MR每年临床随访，超声每1～2年复查；无症状的重度MR且LV功能正常，应每六个月临床随访一次，心脏超声每年复查；若临床状况出现明显变化、有新发AF、肺动脉压升高、超声与既往比较显

著进展、心功能指标接近手术指征时需增加随访频率；重度MR如伴有LV扩大或收缩障碍或出现症状应尽早手术。

（二）药物治疗　无特异性治疗，主要是对症治疗。慢性MR应避免过度的体力活动，限盐利尿，控制心衰；扩血管药物适用于治疗合并的高血压、晚期合并心衰又不适合手术的患者、或心衰患者术前过渡治疗以改善心功能，以及术后持续心衰患者；无心功能损害者及高血压的器质性MR不主张使用扩血管药物。但对于功能性或缺血性MR，ACEI类或ARB类药物证实有益。洋地黄类药物宜用于心力衰竭伴快速AF。合并AF、严重心力衰竭、栓塞病史、LA血栓以及二尖瓣修复术后的三个月内需抗凝治疗。

（三）手术治疗　手术指征：急性MR通常需要急诊手术。慢性器质性MR的手术指征包括：①出现症状；②无症状的重度MR合并LV功能不全的证据：LVEF为30%～60%，左心室收缩末期内径（left ventricular end-systolic diameter，LVESD）为45～55mm，左心室收缩末期内径指数（left ventricular end-systolic diameter indexed，LVESDI）＞$26mm/m^2$；③无症状且无LV功能不全证据的重度MR，如伴AF或肺高压（静息＞50mmHg，运动＞60mmHg）倾向于手术。如修复可能性大，手术指征可适当放宽，无症状患者心功能指标接近临界值时即可早期手术，以避免出现严重的心功能损害。存在严重的LV收缩功能障碍的患者（EF＜30%和（或）LVESD＞55mm）如有修复或保留腱索的可能，可尝试手术；反之，则手术风险极高，建议保守治疗。

手术方式：主要为外科治疗，术式包括二尖瓣修复术、保留或不保留瓣下结构的二尖瓣置换术。瓣膜修复术避免了人工瓣血栓栓塞-出血的并发症以及感染的风险，更好地维持了瓣膜生理功能和LV的功能，具有更低的围术期死亡率和更好的远期预后，在条件允许的情况下，二尖瓣修复是二尖瓣手术的首选术式。无修复可能时应尽可能行保留瓣下组织的瓣膜置换，以利于术后心脏功能的改善。介入治疗主要有经皮冠状静脉窦人工瓣环植入，以及经皮二尖瓣边对边钳夹术（Alfieri手术），主要针对手术高风险或存在手术禁忌证的患者。

第四节　二尖瓣脱垂综合征

【病因和病理】

二尖瓣脱垂综合征（mitral valve prolapse，MVP）是指二尖瓣一个或两个瓣叶收缩期膨向LA，闭合线超过瓣环2mm及以上，以后叶脱垂多见。瓣叶可增厚或正常，可伴或不伴MR。其确切病因未明，可见于各年龄组，以年轻女性多见。曾被称为收缩期喀喇音杂音综合征、Barlow病、瓣膜松弛综合征等。

原发性MVP综合征可为家族性或非家族性。三分之一患者无其他器质性心脏病；马方综合征等遗传性胶原病变、von Willebrand's病及其他凝血异常、原发性乳腺发育不良、多种结缔组织疾病（系统性红斑狼疮、强直性脊柱炎、结节性多动脉炎）、漏斗胸等常合并MVP。病理改变包括二尖瓣黏液样变性，海绵层增生伴蛋白多糖堆积，并侵入纤维层，瓣叶心房面局限性增厚，表面纤维素和血小板沉积。电镜下可见Ⅲ型胶原纤维生成减少和断裂，结缔组织中的胶原纤维变性，纤维素沉积；弹力纤维离断和溶解。瓣叶冗长累赘，在腱索间形成皱褶，收缩期向LA膨出呈半球状；腱索纤细冗长，扭曲，继之纤维化而增厚，以瓣叶受累最重处为显著；腱索异常使二尖瓣受力不匀，导致瓣叶受牵拉和松弛；黏液变性可致腱索断裂。瓣环扩大和钙化进一步加重反流的程度。

继发性MVP多见于风湿或病毒感染、冠心病、心肌病、先天性心脏病、甲状腺功能亢进等；多因对侧瓣叶关闭受限，使得正常关闭的瓣叶呈现"相对性"或"假性"脱垂，以前叶脱垂多见（参见本章第三节"二尖瓣关闭不全"）。

【病理生理】

正常情况下，心室收缩时室内压上升，乳头肌协同收缩，拉紧腱索以防瓣叶翻入LA；在腱索的牵引下，二尖瓣瓣叶相互靠近，瓣口关闭，此时瓣叶不超过瓣环水平。当二尖瓣的瓣叶、腱索、乳头肌或瓣环发生病变时，松弛的瓣叶在瓣口关闭后进一步脱向LA，可导致慢性MR，其血流动力学影响与其他原因的器质性MR相同（参见本章第三节"二尖瓣关闭不全"）。如出现自发性或继发于感染后的腱索断裂，可出现急性的重度MR。

【临床表现】

根据瓣叶结构异常的程度，有无合并MR及其程度，不同MVP综合征患者的临床表现和预后由轻到重呈现出广泛的差异。绝大多数MVP呈良性病程，预后无异于普通人群。

（一）症状　多无明显症状。少数患者出现一过性症状，包括非典型胸痛、心悸、呼吸困难、疲乏、头晕、晕厥、血管性偏头痛、一过性脑缺血，以及焦虑紧张、惊恐发作等神经精神症状。

（二）体征　体形多属无力型，可伴直背、脊柱侧凸或前凸、漏斗胸等。心脏冲动可呈双重性。典型听诊发现为心尖区或其内侧的收缩中晚期非喷射性喀喇音，为腱索突然拉紧，瓣叶脱垂突然中止所致；随即出现收缩晚期吹风样（偶可为雁鸣样）杂音，常为递增型，少数可为全收缩期杂音，并掩盖喀喇音。MR越严重，收缩期杂音出现越早，持续时间越长。凡能降低LV排血阻力，减少静脉回流、增强心肌收缩力而使LV舒张期末容量减少的生理或药物措施，如立位、屏气、心动过速、吸入亚硝酸异戊酯等，均可使

收缩期喀喇音和杂音提前；反之，凡能增加 LV 排血阻力，增加静脉回流，减弱心肌收缩力而使 LV 舒张期末容量增加的生理或药物因素，如下蹲、心动过缓、β 受体阻断药、升压药等，均可使收缩期喀喇音和杂音延迟。

【辅助检查】

(一) X 线检查　类似于其他原因的器质性 MR，部分可见胸廓畸形。

(二) 心电图检查　正常或非特异性 ST-T 段的改变，QT 间期可延长。可伴有各种类型的心律失常及旁路。

(三) 超声心动图检查(图 16-10-3)　可评估瓣膜的厚度(≥5mm 为瓣膜增厚)、活动、脱垂部位、瓣环和腱索情况、反流束的起源和朝向(间接提示脱垂部位)、定量反流的程度。反流程度及其血流动力学后果的评价与其他器质性 MR 相同；但反流束多为偏心性，TTE 常低估反流程度，影响 PISA 法等定量的精确性；连枷瓣和腱索断裂提示合并严重 MR。TEE 可以精确评价反流的程度、瓣膜的结构、脱垂的范围和分区、修复的可能、有助于术前制订手术方案。少数患者可合并多个瓣膜脱垂和关闭不全、主动脉扩张、房间隔瘤或Ⅱ孔型房间隔缺损。

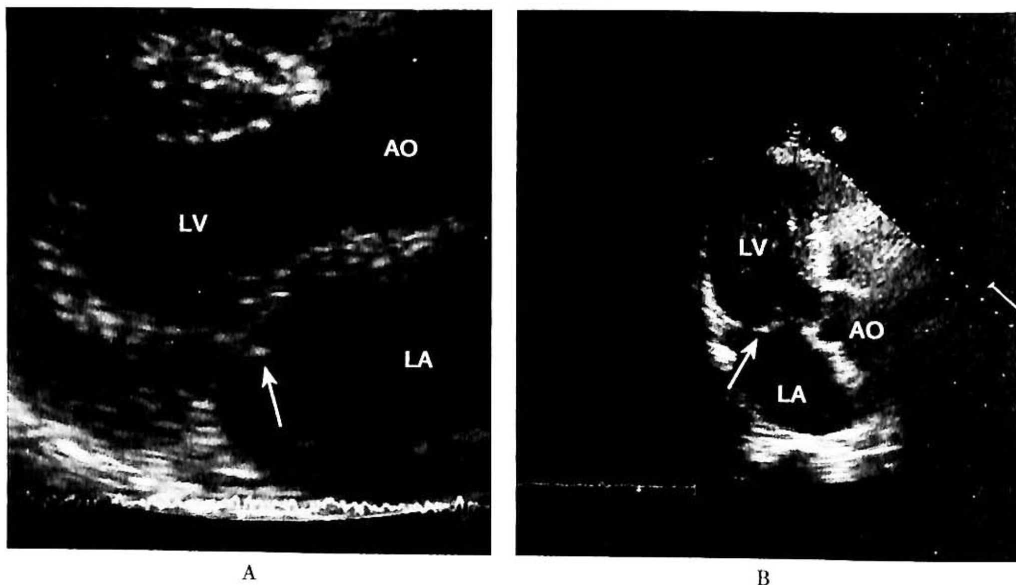


图 16-10-3　二尖瓣脱垂的经胸二维超声心动图表现

A. 胸骨旁左室长轴切面(局部放大)显示前叶瓣尖脱垂(箭头所示)　B. 心尖长轴切面显示后叶脱垂(箭头所示)

AO：主动脉；LA：左心房；LV：左心室

【诊断】

诊断主要根据典型的心尖区收缩中、晚期喀喇音和收缩晚期吹风样杂音，以及超声心动图表现。

【并发症】

合并严重 MR 者晚期可出现充血性心力衰竭；腱索断裂可导致急性的重度 MR，出现急性左心衰和肺水肿。感染性心内膜炎多见于有明显瓣膜结构和关闭不全的患者，但整体发生率并不高。心律失常多为良性，以室性心律失常和阵发性室上性心动过速最多见；单纯 MVP 中猝死较为罕见，除了家族性 MVP 和 LV 功能损害外，猝死的危险因素类似于非 MVP 人群。

【治疗】

治疗原则与其他器质性 MR 并无差别。绝大多数合并轻、中度 MR，无症状或症状轻微者不需治疗，可正常工作生活，定期随访；有症状者对症治疗，包括抗心律失常(可用 β 受体阻断药)、抗凝治疗(合并血栓栓塞危险因素者)等。胸痛可用 β 受体阻断药。硝酸酯类药物可加重脱垂，应慎用。有猝死危险因素或合并马方综合征者，应避免过度的体力劳动及剧烈运动。严重 MR 需手术治疗，手术指征和方法的选择与其他器质性 MR 相同。

第五节　主动脉瓣狭窄

【病因和病理】

主动脉瓣狭窄(aortic stenosis，AS)最常见的病因是先天性主动脉瓣畸形、老年性主动脉瓣钙化和风湿性 AS。欧美国家以前两者为主，我国仍以风湿性多见。

单纯风湿性 AS 罕见，几乎都合并二尖瓣病变及主动

脉瓣关闭不全。病理变化为瓣叶交界粘连，瓣膜增厚，纤维化钙化，以瓣叶游离缘尤为突出。

三叶瓣的钙化性AS(即所谓的“老年退行性”狭窄)多见于老龄患者，近年来发生率呈上升趋势。发病机制可能与主动脉瓣应力和剪切力异常升高、湍流致血管内皮损伤、慢性炎症、RAS系统激活、脂蛋白沉积、钙磷代谢紊乱、同型半胱氨酸水平、遗传等因素有关；与冠心病有相似的危险因子，如老龄、男性、肥胖、高血压、高血脂、吸烟、糖尿病等。一旦发生，病变呈进行性发展直至最终需要进行瓣膜置换。病理表现为瓣体部的钙化，很少累及瓣叶交界。钙化程度是临床转归的预测因子之一。

先天性AS可为单叶式、二叶式或三叶式，其中二叶式主动脉瓣(bicuspid aortic valve，BAV)最多，约占50%。普通人群中BAV的发生率为1%～2%，部分有家族史(染色体显性遗传)。

【病理生理】

早期表现为主动脉瓣增厚，不伴流出道梗阻，此阶段称为主动脉瓣硬化(aortic sclerosis)。病变进一步发展可导致主动脉瓣口面积(aortic valve area，AVA)减少。当AVA从正常(3～4cm^2)减少至一半(1.5～2.0cm^2)时几乎无血流动力学异常，进一步降低则导致血流梗阻及进行性的左心室压力负荷增加，当AVA减少至正常的1/4以下(<1.0cm^2)为重度狭窄。左心室代偿性肥厚，收缩增强以克服收缩期心腔内高压，维持静息状态下心排血量和LVEF至正常水平，临床可无明显症状，但运动时心排血量增加不足。

LV肥厚作为代偿机制的同时，也降低了心腔顺应性，导致LV舒张期末压力升高，舒张功能受损。其次，LV肥厚以及收缩期末室壁张力升高增加了心肌氧耗；LV顺应性下降，舒张期末压力升高，增加了冠脉灌注阻力，导致心内膜下心肌灌注减少；此外，LV肥厚还降低了冠脉血流储备(即使冠脉无狭窄)，运动和心动过速时冠脉血流分布不匀导致心内膜下缺血，而肥厚心肌对缺血损害更加敏感，最终导致心肌纤维化，心室收缩和舒张功能异常。

AVA进一步狭窄时，心肌肥厚和心肌收缩力不足以克服射血阻力，心排血量和LVEF减少，外周血压降低，临床出现症状，脑供血不足可导致头昏、晕厥；心肌供血不足加重心肌缺血和心功能损害(心绞痛和呼吸困难等)，最终LV扩大，收缩无力，跨瓣压差降低，LAP、肺动脉压、肺毛细血管楔压和右心室压上升。

【临床表现】

(一) 症状　AS可历经相当长的无症状期，猝死的风险极低(<1%/年)；一旦出现症状，临床情况急转直下，若不及时手术，2年生存率为20%～50%。主要三大症状为劳力性呼吸困难、心绞痛、黑朦或晕厥。早期表现多不典型，特别是老年人或不能运动的患者症状极易被忽视，或因缺乏特异性而误以为衰老导致体能下降，或其他疾病的症状。劳累、AF、情绪激动、感染等可诱发急性肺水肿；有症状的AS猝死风险升高。如未能及时手术，随病程发展和心功能损害加重，晚期出现顽固的左心衰竭症状和心排血量降低的各种表现，甚至右心衰竭的表现。

(二) 体征　心脏浊音界可正常，心力衰竭时向左扩大。心尖区可触及收缩期抬举样搏动，左侧卧位时可呈双重搏动。胸骨右缘第2肋间可闻及低调、粗糙、响亮的喷射性收缩期杂音，呈递增递减型，第一心音(S1)后出现，收缩中期最响，以后渐减弱，主动脉瓣关闭(第二心音S2)前终止。常伴有收缩期震颤。吸入亚硝酸异戊酯后杂音可增强。杂音向颈动脉及锁骨下动脉传导。杂音越长，越响，收缩高峰出现越迟，狭窄程度越重。合并心力衰竭后，杂音变轻而短促。瓣膜无明显钙化时(先天性AS)可有收缩早期喷射音(主动脉瓣开瓣音)；钙化明显时，主动脉瓣第二心音(A2)减弱或消失，亦可出现第二心音逆分裂。常可在心尖区闻及第四心音(S4)，提示LV肥厚和左心室舒张末期压(left ventricular end-diastolic pressure，LVEDP)升高。LV扩大和衰竭时可有第三心音(舒张期奔马律)。

【辅助检查】

(一) X线检查　左心缘圆隆，心影早期不大，继发心衰时LA及LV扩大；可见主动脉瓣钙化、升主动脉扩张。晚期可见肺动脉主干突出，肺静脉增宽和肺淤血等征象。

(二) 心电图检查　可见LV肥厚与劳损表现，多有LA增大。部分可见左前分支阻滞和其他各种程度的房室或束支传导阻滞，及各种心律失常。

(三) 超声心动图检查

1. 超声心动图表现　超声心动图是AS首选的评价手段。主动脉瓣硬化为钙化性AS的早期表现，主动脉瓣增厚，回声增强，可伴有局部钙化，多始于瓣叶根部，逐渐向瓣尖扩展；瓣膜活动略显僵硬，跨瓣Vmax 1.5～2.5m/s。随着病程进展，瓣膜钙化加重(但极少累及交界)，活动受限，瓣口变形狭小，开放呈星形，跨瓣血流速度升高。钙化程度评分：1级，无钙化；2级，孤立的小钙化点；3级，较大的钙化点，影响瓣叶的活动；4级，所有瓣膜广泛钙化，瓣叶活动受限。

风湿性AS表现为交界粘连，瓣叶增厚钙化，游离缘尤为突出，瓣口开放呈三角形。几乎都伴二尖瓣风湿性病变。

80%的BAV(图16-10-4)为右冠瓣和左冠瓣融合而形成大的前瓣(发出两支冠状动脉)和小的后瓣，约20%为右冠瓣和无冠瓣融合而形成大的右瓣和小的左瓣(各发出一支冠状动脉)，左冠瓣与无冠瓣融合非常罕见。收缩期短轴图像见2个瓣膜及2个交界，瓣口开放呈“橄榄状”即可明确诊断。

16

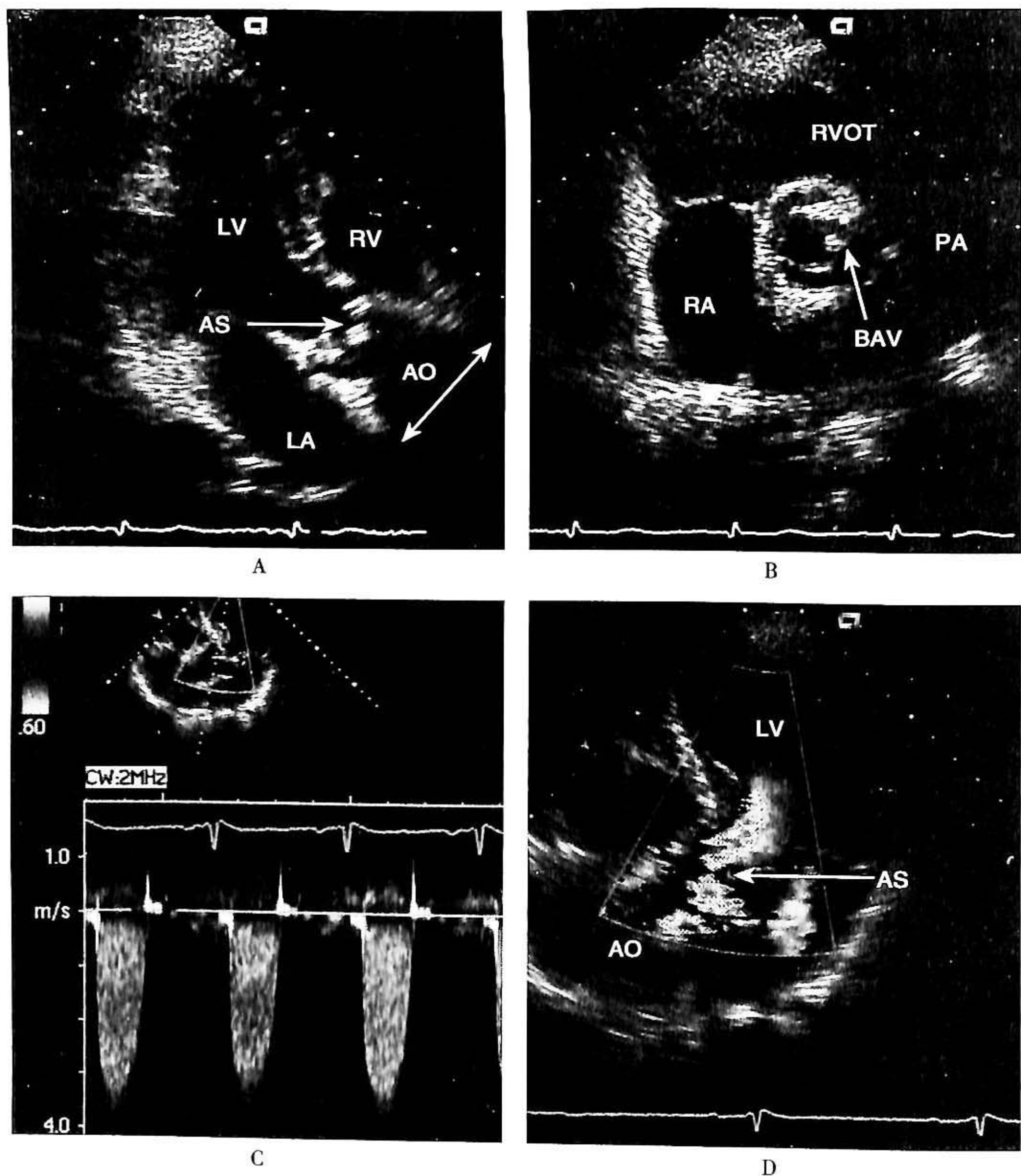


图 16-10-4　先天性二叶式主动脉瓣畸形合并主动脉瓣狭窄的超声心动图表现

A. 心尖长轴切面显示主动脉瓣增厚、钙化、开放受限呈圆顶状(单向箭头)；同时合并升主动脉扩张(双向箭头)　B. 大血管短轴切面显示收缩期开放的主动脉瓣口，可见2个交界，瓣口呈橄榄状，并可见瓣叶的增厚和钙化　C. 主动脉瓣CW血流频谱示收缩期血流速度升高(约4m/s)　D. 心尖五腔心CDFI显示收缩期跨主动脉瓣的高速射流(箭头所示)

AS：主动脉瓣狭窄；BAV：二叶式主动脉瓣；PA：肺动脉；RVOT：右室流出道；LA：左心房；LV：左心室；RA：右心房；RV：右心室；AO：主动脉

无论何种病因，晚期严重狭窄的瓣膜明显钙化、融合成团，无法清楚区分瓣叶和交界；瓣叶活动明显受限，瓣口变形固定呈小孔状；CDFI显示跨瓣膜的收缩期高速血流信号。CW可定量狭窄程度；CW速度曲线轮廓圆钝间接提示严重狭窄，而轻度狭窄峰值前移，速度曲线呈三角形；CW还有助于和左心室流出道(left ventricular outflow tract，LVOT)动力性梗阻进行鉴别。

2. 定量AS程度(表16-10-2)　常用指标有Vmax、PPG、MPG、AVA(连续方程式法)；其中AVA较少受血流动力学影响。应结合瓣膜钙化程度及活动度等间接征象进行综合判断，并考虑心脏功能、高动力状态、小心腔和过度肥厚、高血压(动脉阻抗)、主动脉瓣反流、二尖瓣病变、升主动脉内径(压力恢复现象，pressure recovery)、体型等对测量结果的干扰。

【诊断与鉴别诊断】

发现典型的心底部喷射样收缩期杂音及超声心动图表现可明确诊断。鉴别诊断主要依赖二维超声和CDFI。

表 16-10-2　主动脉瓣狭窄严重程度分级

	轻	中	重
Vmax(m/s)	<3.0	3.0～4.0	>4.0
MPG(mmHg)	<20(<30*)	20～40(30～50*)	>40(>50*)
AVA(cm^2)	>1.5	1.0～1.5	<1.0
AVA 指数(cm^2/m^2)	>0.85	0.60～0.85	<0.6
V_{LVOT}/V_{AV}	>0.50	0.25～0.50	<0.25

* ESC 标准

先天性主动脉瓣下/瓣上狭窄：多为固定性狭窄，超声可明确高速血流的部位，LVOT 及主动脉根部的形态。主动脉瓣下狭窄由异常隔膜或肌束引起，血流动力学特征与AS类似。主动脉瓣上狭窄不常见，如 Williams 综合征，成人阶段出现持续性或间断性梗阻。

动力性主动脉瓣下狭窄：多见于特发性肥厚型主动脉瓣下狭窄、左心室小而厚的患者（如某些女性高血压）处于高动力状态下（应激、贫血、甲亢、发热、容量不足、运动等）、某些心尖部心肌梗死（基底段收缩代偿性增强过度）患者。梗阻主要发生在收缩中晚期，CW 呈特征性频谱曲线（峰值后移，收缩早期曲面朝上）；梗阻程度受到多种血流动力学因素（容量负荷、心率/律、心肌收缩力、β 受体阻断药等药物）影响而多变，甚至可呈间歇性或隐匿性。

其他可产生收缩期杂音的病变，如主动脉扩张、MR 及三尖瓣关闭不全，超声心动图可以明确诊断。

【并发症】

①充血性心力衰竭：50%～70%的患者死于充血性心力衰竭；②栓塞：多见于老年钙化性 AS，以脑栓塞最常见；瓣膜钙化本身不会导致栓塞，主要与合并升主动脉或颈动脉斑块有关；③感染性心内膜炎；④猝死：有症状的 AS 猝死风险升高；⑤主动脉急性并发症：BAV 合并升主动脉瘤者具有升高的主动脉破裂和夹层分离的风险；15%升主动脉夹层患者有 BAV 畸形；BAV 合并升主动脉瘤的患者中，主动脉夹层的患病率为 12.5%。

【治疗】

（一）随访　AS 进展速度存在显著的个体差异，目前无有效的临床预测指标，定期临床和超声随访，特别是早期识别症状对于决定手术时机至关重要。应教育患者了解可能出现的症状，一旦出现需立即复诊。对于症状可疑者，运动负荷超声心动图可以帮助判断。超声心动图随访频度为重度 AS 每年一次，中度每 1～2 年一次，轻度每 3～5 年一次。BAV 合并 AS 者还必须同时评价主动脉根部及升主动脉内径。BAV 的亲属中 9%也有 BAV，即使无 BAV 的亲属，也有可能合并升主动脉病变，因此需对 BAV 的一级亲属进行超声筛查（有无 BAV 和升主动脉扩张）。

（二）药物治疗　无特异性治疗。避免过度的体力劳动和剧烈运动；合并高血压者积极控制血压。有症状但无法手术的患者可对症治疗但预后极差，如抗心衰（ACEI 类药物），控制心绞痛（硝酸酯类）。

（三）介入和手术治疗　指征：①AS 出现症状应尽快手术；②无症状的重度 AS 如 LVEF<50%，或是运动试验诱导出症状或血流动力学不稳定（血压异常反应）应尽快手术；③合并明显钙化、快速进展的中重度 AS 倾向于早期手术；④中重度 AS 如合并其他心脏手术指征（如升主动脉瘤、冠脉搭桥、其他瓣膜病变）应同时行主动脉瓣置换。极重度 AS（Vmax≥5.5m/s）即使无症状也主张尽早手术。有心肌收缩储备的低压差 AS 主张手术治疗。其他倾向手术的参考因素包括运动诱导出复杂的室性心律失常、LV 明显肥厚除外高血压因素。

标准治疗为主动脉瓣置换术，适用于绝大多数有手术指征的患者。合并冠状动脉病变时，宜同时行冠状动脉旁路移植术。合并升主动脉扩张者如内径≥4.5cm，应同时行升主动脉人工血管置换术。在 BAV 换瓣的患者中 20%需同时行升主动脉瘤手术。

介入治疗技术包括经皮主动脉球囊扩张术和近年来发展起来的经导管人工主动脉瓣植入术（transcatheter aortic valve implantation，TAVI）。前者适用于儿童和青少年的非钙化性的先天性 AS。TAVI 手术包括两个途径，即逆行的经皮主动脉瓣植入法和顺行的经心尖部的主动脉瓣植入法。目前主要用于存在外科手术高风险或禁忌证的、预期寿命>1 年的、有症状的重度 AS。

第六节　主动脉瓣关闭不全

【病因和病理】

主动脉瓣关闭不全（aortic regurgitation，AR）可因主动脉瓣叶本身病变和（或）主动脉根部或升主动脉病变所导致。前者常见的原因有：老年性瓣叶钙化、BAV、风湿热、感染性心内膜炎、结缔组织疾病（如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎）、其他（干下型室间隔缺损、主动脉瓣下狭窄、外伤、某些药物）。导致 AR 的主动脉方面的原因主要是主动

脉根部扩张/瘤、马方综合征、主动脉夹层、胶原血管病及梅毒。单纯由于主动脉根部或升主动脉扩张所致而瓣膜自身无器质性病变的称为功能性 AR。急性 AR 多见于感染性心内膜炎导致瓣叶穿孔、外伤或医源性损伤及急性升主动脉夹层。

风湿热、BAV 以及老年性瓣膜钙化的病理表现参见上一节"主动脉瓣狭窄"。

【病理生理】

慢性 AR 导致 LV 舒张期容量负荷加重，早期 LVEDV 代偿性增大伴心肌肥厚，心腔顺应性增加，使得 LV 心搏总量增加，以维持正常的前向 SV 和 LVEDP；然而心腔扩大导致心肌收缩期张力和 LV 后负荷增加，加重 LV 肥厚。此时心肌收缩功能和 LVEF 正常，临床无明显症状。

随着病情进展，心肌肥厚不再能对抗 LV 前后负荷的增加，进入失代偿期。后负荷的增加导致 LVEF 降低至正常低限；LV 收缩减弱使 SV 减少；LV 进一步扩张、肥厚，LV 舒张末及收缩压力上升。心肌肥厚及收缩室壁张力升高增加了心肌耗氧，明显 AR 使主动脉舒张压下降，冠脉灌注压降低；肥厚导致冠脉储备降低；这些因素导致心肌尤其是心内膜下心肌缺血，加重 LV 功能异常。LV 功能损害早期呈隐匿性的渐进过程，静息状态下可仍无明显症状，部分患者在运动后出现呼吸困难或心绞痛；若此时手术，心脏功能尚可恢复。

急性 AR，LV 无充足时间代偿骤增的容量负荷，引起急性左心功能不全。

【临床表现】

（一）症状　急性 AR 主要表现为急性左心衰竭或肺水肿、心源性休克、心肌缺血表现，甚至猝死。

慢性 AR 存在较长的无症状期，约 1/4 的患者发展为隐匿性的 LV 功能异常（平均历时 5.9 年，年发生率为 1.2%）；隐匿性 LV 功能异常进展到出现症状一般需 2～3 年，年发生率>25%。无症状者死亡率（包括猝死）极低（<0.2%/年）；而一旦出现症状，死亡率>10%/年，心衰的发生率则>20%/年。常见症状为心悸、劳力性呼吸困难、胸痛、晕厥；其他症状还有疲乏、活动耐力显著下降、过度出汗、咯血和栓塞较少见。早期症状主要出现在运动或应激时，晚期可出现明显的左心衰症状（端坐呼吸、夜间阵发性呼吸困难）及右心衰竭症状（肝脏淤血肿大、触痛，踝部水肿、胸水或腹水）。

（二）体征　慢性 AR：心界向左下扩大，心尖搏动左下移位，范围较广，呈抬举性搏动。颈动脉搏动增强，并呈双重搏动。收缩压正常或稍高，舒张压明显降低，脉压明显增大。可出现周围血管体征：水冲脉（Corrigan's pulse）、毛细血管搏动征（Quincke's pulse）、股动脉枪击音（Traube's sign）、股动脉收缩期和舒张期双重杂音（Duroziez's sign）、以及头部随心搏频率的上下摆动（De Musser's sign）。典型听诊发现为主动脉瓣区舒张期高调递减型哈气样杂音，坐位前倾呼气末时明显，多伴有舒张期震颤。风湿性者在胸骨左缘第 3 肋间最响，可沿胸骨缘下传至心尖区；升主动脉显著扩张（马方综合征或梅毒性动脉炎）者，杂音在胸骨右缘第 2 肋间最响。杂音持续时间越长，越响，则 AR 越严重。杂音带音乐性质可见于瓣膜连枷、撕裂或穿孔，或主动脉夹层分离时撕裂的内膜片脱垂进入主动脉瓣。严重 AR 还可闻及主动脉瓣区收缩中期喷射样、较柔和、短促的高调杂音（相对性 AS），向颈部及胸骨上凹传导，甚至伴收缩期震颤；AR 反流束冲击二尖瓣前叶，影响其开放可引起相对性 MS，心尖区常可闻及柔和、低调的隆隆样舒张中期或收缩前期杂音（即 Austin-Flint 杂音），用力握拳时增强，吸入亚硝酸异戊酯时减弱；LV 明显扩大引起功能性 MR 时，可在心尖区闻及全收缩期吹风样杂音，向左腋下传导。瓣膜活动很差或反流严重时主动脉瓣第二心音（A2）减弱或消失；合并左心功能不全时可闻及第三心音（S3）和第四心音（S4）。晚期可出现肺高压和右心衰竭体征（颈静脉怒张、肝脏肿大、下肢水肿）。

急性 AR 常缺乏典型的体征和杂音：LV 无明显扩大，脉压可正常，可无外周血管征，舒张期杂音柔和、短促甚至不能闻及，第一心音（S1）减弱或消失；易导致反流程度的低估。

【辅助检查】

（一）X 线检查　LV 明显增大，升主动脉和主动脉结扩张，呈"主动脉型心脏"。透视下主动脉搏动明显增强，心影"摇椅样"摆动。可见主动脉瓣和升主动脉的钙化。晚期 LA 增大。合并肺高压或右心衰竭时出现相应改变。

（二）心电图检查　LV 肥大和劳损，电轴左偏；晚期 LA 增大。亦可见束支传导阻滞。

（三）超声心动图检查

1. 超声心动图表现　CDFI 可见舒张期反流束经主动脉瓣口进入 LVOT，反流束宽度占 LVOT 直径的比例>65%强烈提示重度 AR。主动脉瓣脱垂导致 AR 多为偏心性，朝向脱垂瓣叶的对侧；观察反流束的朝向和起源有助于判断脱垂部位。

二维超声可以显示瓣叶结构（厚度、瓣叶高度、活动度/柔软性及完整性），交界（有无融合，开放和对合情况），钙化程度及主动脉根部大小（瓣环、Valsalva 窦、窦管交界部及升主动脉近端），提示 AR 的病因和机制。老年性瓣叶钙化、BAV、风湿性主动脉瓣病的二维超声表现参见上一节"主动脉瓣狭窄"。感染性心内膜炎导致的 AR 可见赘生物、瓣膜穿孔、瓣膜瘤、主动脉瓣周脓肿及破溃后形成的瘘道（图 16-10-5）。主动脉瓣脱垂为瓣膜关闭时局部或整个瓣叶的游离缘超过瓣环水平，可合并其他瓣膜的脱垂；主动脉瓣连枷为瓣叶关闭时整个瓣叶翻转进入 LVOT，可见于

感染性心内膜炎、医源性损伤或外伤后。功能性 AR 无主动脉瓣结构异常，但舒张期瓣膜闭合成穹隆状，闭合线距瓣环的高度增加（＞8～10mm）；主动脉根部明显扩张，窦干连接部/瓣环内径＞1.6。某些疾病导致的 AR 可能为功能性，也可能同时存在瓣叶异常，术前确定反流的机制将影响手术方案的制定；如马方综合征可同时存在主动脉瓣脱垂及主动脉根部瘤（图 16-10-6）。

2. 负荷超声心动图　运动负荷超声用于症状不明确的重度 AR 患者，特别是当 LVEF 或 LVESD 接近临界值时，有助于发现潜在的收缩功能异常；运动诱导出症状，或缺乏收缩功能储备（运动中 LVEF 降低 5%）具有预测价值，应考虑手术。负荷试验还适用于轻中度 AR 存在可疑症状，或慢性 AR 参与体育运动前的体能评估。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要根据典型的舒张期杂音和超声心动图表现。超声有助于与肺动脉瓣关闭不全、乏氏窦瘤破裂、冠状动脉瘘等其他产生舒张期杂音的病变鉴别。

【并发症】

充血性心力衰竭见于晚期 AR，为本病的主要死亡原因；猝死见于有症状的 AR；急性主动脉综合征多见于马方综合征、BAV；感染性心内膜炎亦可见，栓塞少见。

【治疗】

（一）随访　无症状的轻度或中度 AR，超声心动图每

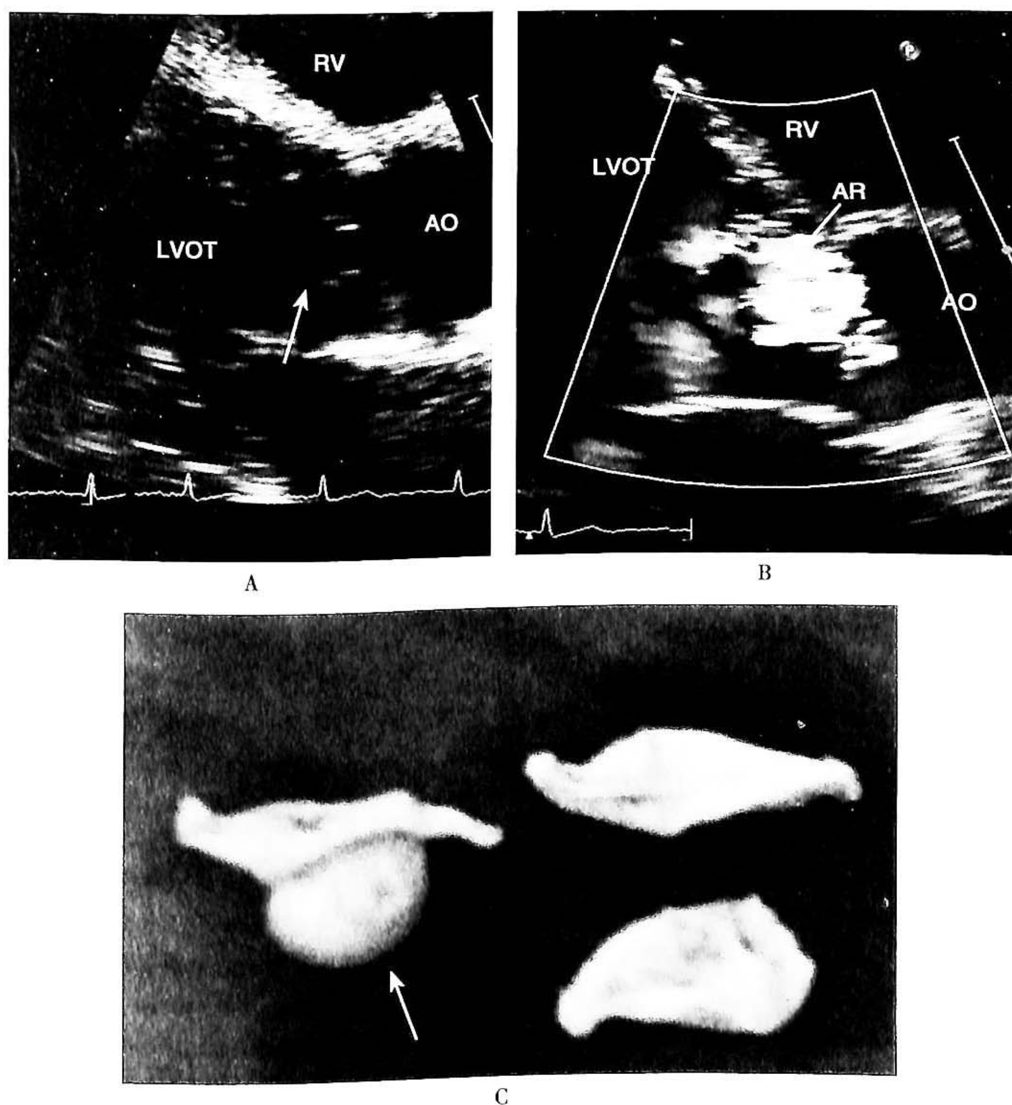


图 16-10-5　感染性心内膜炎合并主动脉左冠瓣瓣瘤形成及主动脉瓣反流

A. 胸骨旁左室长轴切面二维图像（局部放大）显示主动脉左冠瓣瘤体呈囊样凸向左室流出道（箭头所示）　B. 同一切面的 CDFI 显示重度主动脉瓣反流　C. 手术切除的主动脉瓣标本证实了术前心超诊断（箭头所示）

AR：主动脉瓣反流；LVOT：左室流出道；RV：右心室；AO：主动脉

16

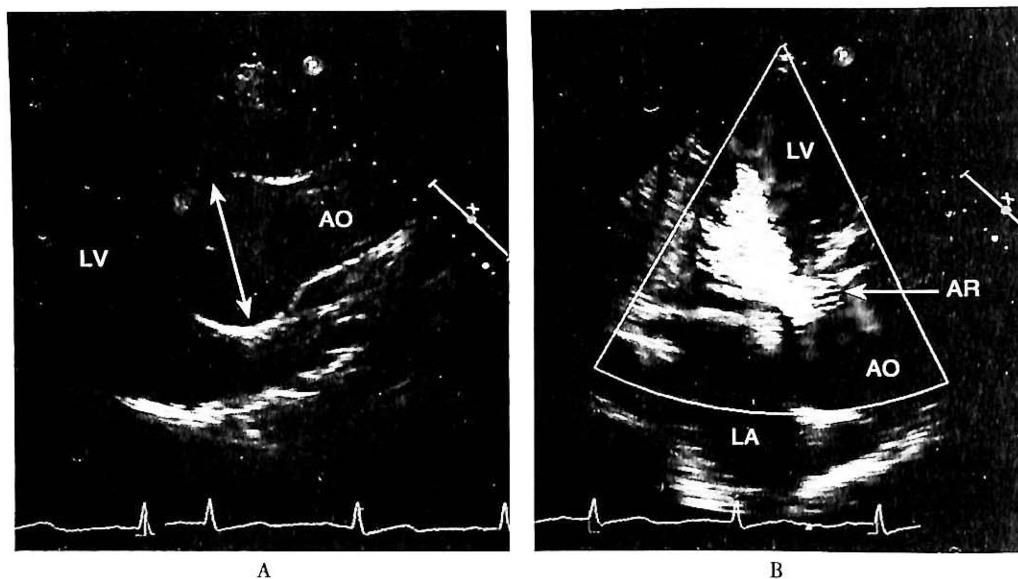


图 16-10-6　主动脉根部瘤合并主动脉瓣反流

A. 胸骨旁左室长轴切面二维图像显示主动脉窦干结合部近端瘤样扩张（双向箭头），而主动脉瓣叶无明显增厚　B. 心尖部左室长轴切面 CDFI 显示大量主动脉瓣反流

LA：左心房；LV：左心室；AO：主动脉；AR：主动脉瓣反流

2～3 年重复一次。对于无症状的 LV 功能正常的重度 AR 每年复查。LV 大小和功能指标接近手术指征时复查间隔应更短（每 6 个月）。

（二）药物治疗　慢性 AR 应避免过劳及剧烈运动；梅毒性主动脉炎应给予全疗程的青霉素治疗；风湿性心脏病应积极预防链球菌感染与风湿活动；合并高血压者应积极控制血压；ACEI 类药物用于合并心衰但有手术禁忌的患者、心衰患者术前过渡治疗、以及术后持续心功能异常者；对于无高血压或心衰症状的患者，尚无使用扩血管药物获益的证据。马方综合征使用 β 受体阻断药可减缓主动脉扩张的发展。

（三）手术治疗　手术指征：急性 AR 通常需要急诊手术。慢性 AR 的手术指征包括：出现症状；无症状的重度 AR 如伴 LVEF≤50%、或 LV 明显扩大[ESC：左心室舒张末期内径（left ventricular end-diastolic dimension，LVEDD）>70mm，LVESD>50mm 或 25mm/m²；AHA：LVEDD>75mm，LVESD>55mm]者。

标准手术方式为人工主动脉瓣置换术；如瓣环发育较小需同时行主动脉根部扩张术。合并升主动脉病变则应根据主动脉瓣病变的情况决定是否保留主动脉瓣：不保留主动脉瓣时可以行人工带瓣管道置换术（Bentall 手术）或改良 Bentall 手术；功能性 AR 可选择保留主动脉瓣的 Yacoub 术或 David 术，或 Yacoub 术联合主动脉瓣修复。除功能性 AR 外，主动脉瓣修复被越来越多地用于器质性 AR，包括瓣叶悬吊、瓣环成形等，主要适用于瓣膜质地较好，无显著钙化变形，病变局限或单纯瓣环扩张的 AR。Ross 手术（自体肺动脉瓣和肺动脉移植）主要用于严重的感染性心内膜炎（瓣环及主动脉根部严重破坏）、小儿的先天性主动脉瓣和主动脉根部病变。

第七节　三尖瓣病变

【病因和病理】

三尖瓣病变中以继发于右心室扩大，三尖瓣环扩张的功能性的三尖瓣关闭不全（tricuspid regurgitation，TR）最常见，常见于慢性肺源性心脏病、先天性心脏病、RV 心肌梗死及各种左心病变（如冠心病、心肌病、瓣膜病等）的晚期。

器质性的三尖瓣病变较少见。风湿热可导致三尖瓣狭窄（tricuspid stenosis，TS）和 TR，几乎均伴二尖瓣病变。其病理改变为瓣叶增厚，交界融合，腱索融合挛缩。类癌综合征也可导致 TS 和 TR，但以 TR 为主。病理改变为瓣膜增厚、纤维化，活动受限，可伴肺动脉瓣病变。器质性的 TR 主要为先天畸形，如 Ebstein 畸形（图 16-10-7）或裂缺；近年来随着吸毒人员和导管应用增加，三尖瓣感染的发病率也在增加；其他引起 TR 的病因还包括心内膜心肌纤维化、三尖瓣脱垂、外伤及医源性损伤（如活检术、安装起搏器、右心导管术）。

【病理生理】

TS 可导致 RA 扩大，右心房压力（right atrium pressure，RAP）升高；而 LAP、肺动脉压和右心室压力可无明显升

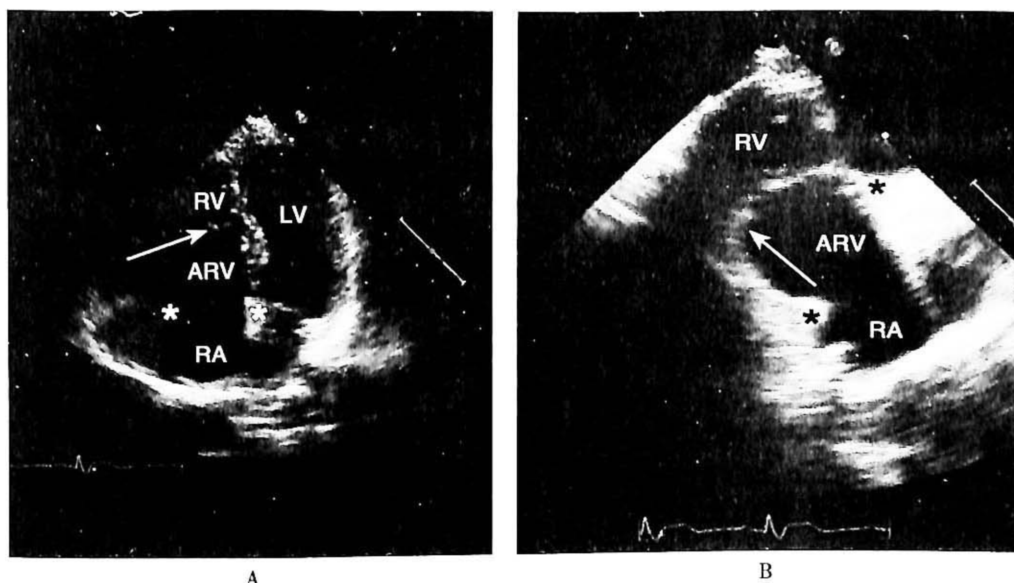


图 16-10-7　三尖瓣下移畸形(Ebstein 畸形)的二维超声心动图表现

A. 心尖四腔心切面,显示三尖瓣隔瓣明显下移(箭头所示),远离瓣环及二尖瓣前叶附着点(白色星号所示),将 RV 分为近端的房化右室和远端的功能右室;房化右室和右心房扩大　B. 右室流入道切面显示三尖瓣后叶下移(箭头),远离瓣环(黑色星号)

ARV:房化右室;LV:左心室;RA:右心房;RV:右心室

高。当舒张期 RA-RV 间的平均压差超过 4mmHg 时,即可引起体静脉淤血,表现为颈静脉充盈、下腔静脉扩张、肝大、腹水和水肿等。RV 大小和功能可正常。严重 TS 可导致静息心排血量下降,运动时亦无增加。

TR 可导致 RA 及 RV 肥大,晚期导致右心室衰竭,出现体循环淤血表现;但其代偿期较 MR 长。继发于严重肺高压的 TR 发展较快。

【临床表现】

TS 早期即可出现体静脉淤血表现,如颈静脉充盈和搏动、顽固性水肿和腹水、肝脾肿大、肿大的肝脏可触及明显的收缩期前搏动、黄疸、消化道症状、严重营养不良。TS 导致心排血量降低可引起疲乏。TS 会减轻合并的 MS 的临床症状。心脏听诊胸骨左下缘有低调隆隆样舒张中晚期杂音,收缩期前增强。直立位吸气时杂音增强,呼气或吸气后屏气(Valsalva 动作)时杂音减弱。可伴舒张期震颤。可有开放拍击音。肺动脉瓣区第二心音正常或减弱。MS 可掩盖 TS 的杂音。

TR 存在较长的无症状期;合并二尖瓣病变者,肺淤血症状可因 TR 的发展而减轻,但乏力和其他低排血量症状可更重。听诊可闻及胸骨左下缘全收缩期杂音,吸气及压迫肝脏后杂音可增强;三尖瓣脱垂可在三尖瓣区闻及非喷射性喀喇音。严重的 TR 可有第三心音及三尖瓣区低调舒张中期杂音(相对性狭窄)。可见颈静脉搏动,可扪及肝脏搏动。TR 晚期右心衰竭后可出现体静脉淤血表现。

【辅助检查】

(一) X 线　TS 患者 RA 明显扩大,下腔静脉和奇静脉扩张,但无肺动脉扩张;TR 患者可见右房室增大,透视下右心房收缩期搏动。TR 晚期可见奇静脉扩张和胸腔积液;有腹水者,横膈上抬。

(二) 心电图　TS 可见 RA 肥大,Ⅱ及 V_1 导联 P 波高尖;无 RV 肥大的表现。TR 可见 RV 肥厚劳损,RA 肥大;并常有右束支传导阻滞。

(三) 超声心动图　CDFI 表现类似于二尖瓣病变,但定量诊断缺乏有效的技术和指标。TS 患者二维描记瓣口面积存在难度,下列指标提示重度 TS:MPG≥5mmHg;流入道速度-时间积分>60cm;PHT≥190ms;连续方程法估测瓣口面积≤1cm²;间接征象包括 RA 显著增大及下腔静脉增宽。

TR 反流束速度并不代表 TR 的严重程度。VC≥7mm;EROA≥40mm² 或 R Vol≥45ml;三尖瓣 E 峰≥1m/s(不合并 TS 时)为重度 TR。

二维超声可以进一步评价病因和机制。风湿性病变可见三尖瓣增厚和(或)钙化,交界粘连;反流为主者可见瓣膜挛缩变形及腱索缩短融合;狭窄为主者瓣叶活动受限,舒张期瓣尖开放呈穹隆样;常合并二尖瓣病变。类癌综合征三尖瓣增厚,纤维化,整个心动周期活动受限,瓣膜无法对合,存在明显缝隙;常合并肺动脉瓣异常。三尖瓣脱垂常伴发二尖瓣脱垂,收缩中期关闭线位于瓣环以上,常累及隔瓣与前瓣。三尖瓣连枷时瓣叶游离缘完全反转入右心房,通常

16

伴有腱索断裂，见于外伤及感染后（图 16-10-8）。感染性心内膜炎可检测到赘生物。三尖瓣下移畸形可见隔瓣和后瓣附着点下移，远离瓣环，将右心室分为功能右心室和扩大的房化右心室。功能性 TR 瓣叶无明显异常，但 RV 明显扩大，功能减退，三尖瓣环扩大，收缩期三尖瓣穹隆面积（>1cm² 提示重度 TR）与闭合高度增加。

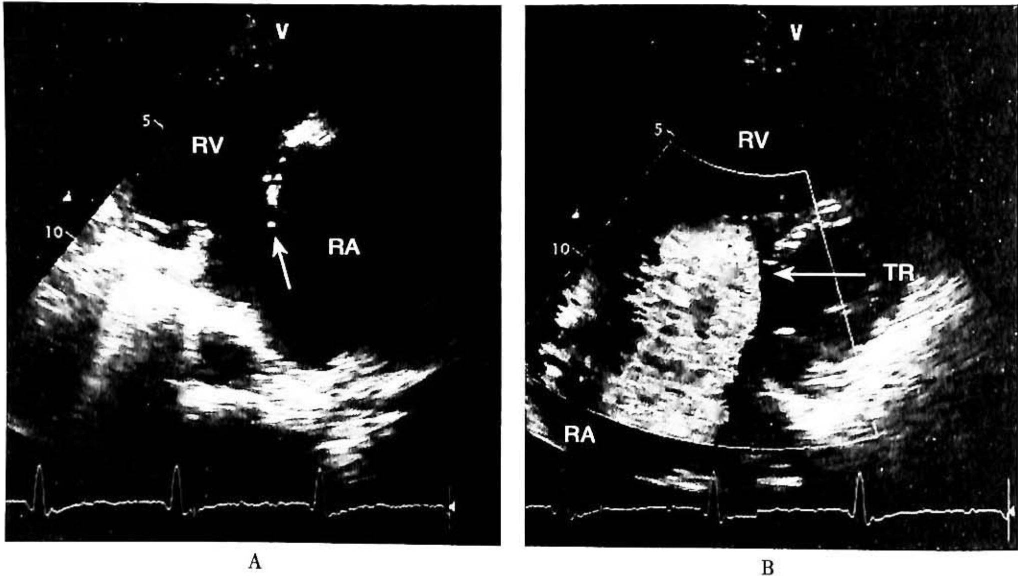


图 16-10-8　外伤后三尖瓣腱索断裂，连枷合并重度三尖瓣反流

A. 右室流入道切面二维图像，显示收缩期三尖瓣前叶呈连枷样改变，瓣尖进入右心房，并见断裂腱索残端附着（箭头所示），三尖瓣口无法闭合　B. 胸骨旁四腔心显示右房室增大，CDFI 可见大量的三尖瓣反流进入右心房

TR：三尖瓣反流；RA：右心房；RV：右心室

测量下腔静脉内径及其随呼吸的变化可用于评估右心房压力。对于 TR 患者还应评价 RV 大小和功能、瓣环内径、PASP；这些指标对于评价预后，决定是否需要手术，预测左侧瓣膜手术后 TR 持续存在和复发具有重要的价值，严重三尖瓣病变特征见表 16-10-3。

表 16-10-3　重度右心瓣膜病特征

右心瓣膜病	特　征
重度三尖瓣狭窄	瓣口面积≤1.0cm²；MPG≥5mmHg；TVI>60cm，PHT≥190ms
重度三尖瓣反流	三尖瓣连枷/错位；大量的中心性反流或贴壁的偏心性反流；反流束 CW 频谱信号浓密，峰值提前；三尖瓣 E 峰≥1m/s；PISA 半径>9mm；VC≥0.7cm；肝静脉收缩期逆向血流；EROA≥40mm² 或 R Vol≥45ml
重度肺动脉瓣狭窄	射流束 Vmax>4m/s 或 PPG>64mmHg
重度肺动脉瓣反流	粗大的彩色反流束>RVOT 的 65%；CW 反流频谱信号浓密，减速段陡直

【诊断】

根据典型杂音及超声心动图表现。

【治疗】

TS：限盐利尿可改善体循环淤血。TS 多合并左侧瓣膜病变，通常选择左侧瓣膜手术的同时对三尖瓣进行处理，如经皮球囊扩张瓣膜成形术、三尖瓣分离术及人工瓣膜置换术。由于右心人工瓣膜存在更高的血栓栓塞风险，瓣膜置换时优选人工生物瓣。

TR：无症状的轻度 TR，无肺高压、右心无明显扩大或功能异常无须手术。可手术纠治的重度器质性 TR，合并症状或右心功能减退的客观证据时需手术治疗；右心的感染性心内膜炎抗菌治疗效果好，通常无须手术。

功能性 TR 的处理仍有争议。轻中度的功能性 TR 可在原发疾病得到控制（有效的抗心衰治疗、左心瓣膜手术）后改善，无须特别处理。对于重度 TR、瓣环明显扩张或合并严重肺高压的中度 TR，应在左心瓣膜手术的同时积极

处理，以免产生不可逆的右心室功能损害。最常用的术式为三尖瓣成形术，提倡以人工瓣环植入取代 Devega 成形，以降低远期复发率。

第八节　肺动脉瓣疾病

【病因和病理】

肺动脉瓣狭窄（pulmonary stenosis，PS）几乎均为先天性，可为三叶、二叶、单叶或四叶式。可合并右心室流出道（right ventricular outflow tract，RVOT）多水平的狭窄或发育不良（漏斗部、瓣下、肺动脉瓣环、瓣上、肺动脉主干及分支）；或作为复杂先心的一部分（如法洛四联症、右心室双出口、单心室）；Williams 综合征或 Noonan 综合征时，常同时合并外周肺动脉狭窄。常合并房间隔缺损、室间隔缺损、主动脉骑跨和动脉导管未闭。获得性 PS 罕见，如风湿性、类癌综合征（多以反流为主）等，通常不会严重到需换瓣。其他病因如累及右心室的肥厚型梗阻性心肌病和糖原累积异常等。前纵隔肿瘤如压迫 RVOT 可导致相对性 PS。

肺动脉瓣关闭不全（pulmonary regurgitation，PR）多由肺动脉总干扩张所致，多见于肺高压，其他病因有马方综合征、类癌综合征、先天性肺动脉瓣缺如或发育不良、感染性心内膜炎、医源性损伤。

【病理生理】

PS 导致 RV 压力过负荷，跨瓣压差升高，RV 肥厚，甚至继发流出道梗阻，最终导致右心衰竭。如合并房间隔缺损，则可出现右至左分流。肺动脉压力通常正常或降低（心排血量减少）。严重 PS 导致肺灌注减少，氧合不足可导致发绀，合并动脉导管未闭可一定程度改善肺灌注和血氧。

PR 导致右心容量过负荷，由于右心为低压低阻力腔室，因此血流动力学后果通常不严重，代偿期较 AR 长；晚期 RV 扩大、肥厚，最终右心衰竭。继发于严重肺高压、急性反流或严重反流，病情发展较快。

【临床表现】

轻中度 PS 一般无明显症状，预后良好；重度狭窄者，运动耐量差，可有胸痛、头晕或晕厥、发绀等症状。主要体征是肺动脉瓣区响亮、粗糙、吹风样收缩期杂音，肺动脉瓣区第二心音（P2）减弱伴分裂，吸气后更明显。肺动脉瓣区喷射性喀喇音表明瓣膜无重度钙化，活动度尚可。先天性重度狭窄者，早年即有右心室肥厚，可致心前区隆起伴胸骨旁抬举性搏动。持久发绀者，可伴发杵状指（趾）。

PR 在未发生右心衰竭前无临床症状。主要体征为肺动脉瓣区舒张早期递减型哈气样杂音，可下传至第 4 肋间。伴肺高压时，肺动脉瓣区第二心音（P2）亢进、分裂。反流量大时，三尖瓣区可闻及收缩前期低调杂音。如瓣膜活动度好，可闻及肺动脉喷射音。

【辅助检查】

（一）X 线检查　RV 肥厚、增大。单纯狭窄者，肺动脉总干呈狭窄后扩张，肺血管影稀疏；PR 伴肺高压时，可见肺动脉段及肺门阴影尤其是右下肺动脉影增大。

（二）心电图检查　示 RV 肥厚劳损、RA 增大。常见右束支传导阻滞。

（三）超声心动图检查　狭窄的肺动脉瓣开放呈穹隆状，瓣膜发育不良时瓣叶增厚，活动度小，瓣环（和肺动脉）内径狭小；钙化相对少见。介入术前需评价瓣环大小、瓣膜质地和钙化情况。CDFI 表现类似于 AS，定量狭窄的程度主要依靠 CW 测量跨肺动脉瓣 PPG。重度 PS 常伴 RV 肥厚，可继发 RVOT 梗阻；晚期合并右心衰竭后右心增大。PS 合并远端肺动脉扩张也很常见。此外，还可探查到合并的其他畸形。

PR 诊断依靠 CDFI 检测到舒张期由肺动脉瓣反流入 RVOT 的血流束而确诊。二维评价肺动脉瓣解剖学包括瓣叶数量（二叶式或四叶式）、运动（凸起或脱垂）或结构（肺动脉瓣发育不良、发育异常或缺如）有助于了解反流机制。类癌综合征导致肺动脉瓣叶缩短与增厚，多同时伴三尖瓣受累。肺动脉瓣黏液样变很罕见，导致瓣膜增厚、冗长与松弛。评估 PR 严重程度难度较大，RV 大小与功能可作为参考；RV 不扩大则提示 PR 程度较轻。继发于肺高压者常伴肺动脉扩张，严重肺动脉瓣病变特征见表 16-10-3。

【诊断及鉴别诊断】

根据肺动脉瓣区典型杂音及典型超声心动图表现即可确诊。

【治疗】

新生儿严重的 PS 常需维持动脉导管开放才能存活；成人的单纯先天性 PS 的治疗主要是导管球囊扩张和直视下瓣膜切开术，极少需行瓣膜置换术；合并漏斗部狭窄者可行跨瓣 RVOT 补片；合并肺动脉瓣环及肺动脉主干发育不良者需行同种异体肺动脉移植。

继发于肺高压的 PR 的治疗包括治疗原发疾病、控制右心衰竭（强心利尿）。原发性的重度 PR 或右心室容量负荷进行性加重，可施行人工心脏瓣膜置换术。经皮人工肺动脉瓣植入也已获得成功。

第九节　联合瓣膜病和复合瓣膜病

联合瓣膜病（combined valvular diseases），又称多瓣膜病，是指两个或两个以上的瓣膜同时存在病变，最常见于风湿性瓣膜病变；此外，感染性心内膜炎、瓣膜黏液样变性、马



方综合征、类癌综合征等也常同时累及多个瓣膜。复合瓣膜病是指同一个瓣膜同时存在不同程度的狭窄和关闭不全，如BAV合并AS及AR、风湿性MS合并MR。

联合/复合瓣膜病变导致复杂的血流动力学改变，可掩盖或加重临床症状；改变瓣膜病变的典型杂音；干扰多普勒指标对瓣膜病变程度的估测，从而给诊断带来困难。通常上游瓣膜严重病变导致前向心排血量降低，会掩盖下游瓣膜病变的严重程度，如严重的右心瓣膜病变会导致低估左心瓣膜病变程度；严重的二尖瓣病变会导致低估主动脉瓣病变程度。而下游瓣膜狭窄（如严重的AS）会导致心腔压力增高，加重上游瓣膜的反流（MR），或是低估上游瓣膜的狭窄程度（MS）。同一个瓣膜如存在严重的反流，由于经过瓣口的血流量增加，可导致瓣口相对狭窄，或高估瓣膜狭窄程度。由于多普勒血流速度、压差、PHT等指标较易受到血流动力学的影响，因此对于联合/复合瓣膜病变，定量瓣膜的病变程度应更多地参考瓣膜的解剖异常和活动情况；尽可能选择较少受血流动力学影响的定量指标，如连续方程式估测瓣口面积；还要综合患者的临床情况进行分析。

联合瓣膜病变的病情比单一瓣膜病变更重，预后更差；复合瓣膜病的病理生理改变取决于狭窄和反流哪一个为主。手术的决策主要取决于症状（尤其当合并明显AS时）、血流动力学后果（LA及LV大小、LVEF、PASP）以及介入治疗或瓣膜修复（反流性病变）的可能性。仅纠正某一瓣膜的病变，可能会明显加重另一瓣膜的血流动力学异常。当两个瓣膜病变均需外科手术纠治时，宜同时进行双（多）瓣膜置换和（或）修复；当一个瓣膜病变可介入治疗（如MS），而另一个瓣膜需置换时（AS或AR），可先行介入，然后再重新评估症状及另一瓣膜病变的严重程度，决定是否需立即还是延迟置换。

常见的联合/复合瓣膜病变包括：①AS＋MS：主动脉瓣区收缩期杂音和心尖区舒张期杂音均可减弱。若AS重MS轻，LVEDP增高，舒张期二尖瓣跨瓣压差缩小，可能低估MS程度。若AS轻MS重，LV充盈压下降，LV心搏量明显降低，并可导致低流量低压差AS而低估AS程度。②AR＋MS：可导致MS的舒张晚期杂音减弱或消失；不宜用PHT评价MS程度；严重MS会降低前向血流，导致低估AR程度。③AS＋MR：AS可引起或加重MR，评价二尖瓣结构（鉴别MR是器质性的还是功能性）对临床处理非常重要；无明显结构异常的轻中度MR可能在AVR术后得到明显改善。轻度的MR并不影响AS程度的评估，但重度MR可导致低流量低压差型AS；AVA、超声及术中直视下评价主动脉瓣的结构有助于诊断AS程度，决定是否需置换主动脉瓣。AS合并MR可使LV前向的每搏输出量减少更明显，发生AF则进一步降低，乏力及运动耐量的降低更明显；MR导致LV容量过负荷会掩盖AS引起的早期LV功能异常。④AR＋MR：LV舒张期容量负荷大大加重，LV扩张更加明显，发生衰竭，收缩期反流入LA的血流量加大，易致LA失代偿。⑤AS＋AR：轻或中度的AR不影响AS评价，但严重AR会因跨瓣流速和压差升高而高估AS程度，连续方程式测量AVA更加可靠。中度AS合并中度AR等同于重度联合瓣膜病。⑥MS＋MR：MR并不影响定量MS，但不能用连续方程式法估测MVA；合并轻度以上MR是PBMC的禁忌证之一。

第十节　人工心脏瓣膜的术后管理和功能评价

人工瓣膜的种类可分为机械瓣和生物瓣。前者优点是耐用，但需要终身抗凝，并可能引起出血-血栓栓塞并发症；后者按照来源可分为异种（猪瓣、牛心包瓣）、同种异体和自体瓣膜（Ross手术），优点在于无须终身抗凝，但耐久性较差，使用年限在10～15年，尤其是换瓣时较年轻的患者可在术后早期发生瓣膜退化（structural valve deterioration，SVD）。

【人工瓣的术后随访】

（一）术后首次随访　出院前或术后早期（12周内），目的为评价手术后近期效果、评价人工瓣结构及功能，为以后的随访提供基线参照。术后早期检测到瓣周漏可能会影响后期的决策，如监测溶血、评估再次手术的可能和必要、并为日后可疑心内膜炎的诊断提供鉴别。

（二）后期随访　没有症状且术后首次心脏超声正常的机械瓣患者可每年随访一次。生物瓣术后五年起每年随访一次。当有新发的心脏杂音、临床状态恶化（出现不明原因的发热，呼吸困难等）、怀疑人工瓣膜的完整性或功能出现问题、或者心室功能异常的时候，应及时复查心脏超声。

（三）评价方法和内容　包括详细的病史采集和体检、血液生化指标（血常规、电解质、肾功能、INR）、胸片、心电图以及超声心动图（表16-10-4）。

超声心动图评价内容有：了解心腔大小、心室局部和整体功能、主动脉尺寸、其他瓣膜的功能、肺动脉压力；评价人工瓣的稳定性、瓣膜及瓣周的回声（有无钙化及异常回声）、瓣叶的活动度、瓣膜的稳定性、反流部位及程度、是否存在瓣周漏；多普勒定量测量跨瓣Vmax、MPG、多普勒速度指数（doppler velocity index，DVI）、PHT、连续方程式法计算有效瓣口面积（effective orifice area，EOA）等。

机械瓣均存在细小的多束功能性反流，其数量和部位取决于机械瓣的型号。多为中心性，起源于缝合线以内，源头细小，色彩单纯，持续时间短。无支架生物瓣较有支架的反流多见。病理性反流多合并血栓、瓣周漏、赘生物、生物瓣SVD及瓣膜稳定性异常（摇动）。中心性多见于生物瓣，瓣周漏则两类瓣膜均可见。经皮植入的主动脉瓣也常见瓣周反流。人工瓣反流程度的定量诊断类似于天然瓣膜。

表 16-10-4　常用的评价人工瓣功能的多普勒参数

参数	正常	可能梗阻	明显梗阻
人工主动脉瓣			
Vmax(m/s)	<3	3～4	>4
MPG(mmHg)	<20	20～35	>35
DVI(V_{LVOT}/V_{AV})	≥0.30	0.29～0.25	<0.25
EOA(cm^2)	>1.2	1.2～0.8	<0.8
跨瓣频谱轮廓	三角形，早期达峰	介于两者之间	圆形，对称
AT(ms)	<80	80～100	>100
人工二尖瓣			
Vmax(m/s)	<1.9	1.9～2.5	≥2.5
MPG(mmHg)	≤5	6～10	>10
DVT(VTI_{MV}/VTI_{LVOT})	<2.2	2.2～2.5	>2.5
EOA(cm^2)	≥2.0	1～2	<1
PHT(ms)	<130	130～200	>200

人工瓣梗阻多表现为跨瓣速度/压差升高，有效瓣口面积减小。引起高跨瓣压差的情况包括：血栓、人工瓣-患者不匹配(prosthesis-patient mismatch，PPM)、瓣周纤维组织增生、赘生物、LV肥厚、高心排等；LV低排时，人工瓣异常也不一定会出现高压差。

【人工瓣的抗凝治疗】

所有机械瓣的患者终身都应接受抗凝治疗；生物瓣术后头三个月应进行抗凝，如果合并血栓危险因素则应持续抗凝治疗。抗凝的强度要考虑机械瓣的类型、位置、是否存在易患因素（如AF、严重LV功能不全EF<30%、LA扩大>50mm、LA内浓密的自发显影、既往栓塞史、任何程度MS、高凝状态）等。推荐国人机械主动脉瓣控制INR在1.8～2.5；机械二尖瓣、合并血栓危险因素、生物瓣术后三个月内，INR 2.5～3.0。联合应用阿司匹林75～100mg每日一次。充分抗凝仍发生栓塞者，抗凝治疗应加强。

人工瓣患者接受非心脏手术前应评估手术的出血风险和人工瓣血栓形成的后果。出血风险小且易于控制时不必中断抗凝，控制INR<2；出血风险大需暂停抗凝治疗时，术前一周停用华法林及阿司匹林，改用静脉肝素替代至术前6小时；无出血性并发症则术后6～12小时重启肝素治疗，并尽早开始口服华法林；肝素需与华法林同时使用3～5天待INR达标后撤药。

抗凝治疗对于大多数心导管操作是安全的；房间隔穿刺、直接LV穿刺或心包穿刺则应控制INR<1.2并用静脉肝素进行过渡治疗。

华法林可致胎儿发育异常，怀孕头三个月应避免使用，而改用肝素或低分子肝素替代，密切监测APTT(2～3秒)、PT、INR；3个月后至孕36周可口服华法林，36周后改为肝素过渡直至分娩后4～6小时。

过度的抗凝治疗需要通过华法林减量或应用维生素K来纠正，对于出血的病例，需要使用新鲜冷冻血浆。

【人工瓣预防感染性心内膜炎】

参见第十三章"感染性心内膜炎"。

【人工瓣常见并发症】

包括血栓及出血事件、机械性并发症、感染性心内膜炎、SVD、VP-PM、心功能不全、肺高压、猝死、心律失常等。早期并发症多与手术或瓣膜选择不当有关，感染和血栓形成少见；晚期的并发症常与抗凝不当、感染、血管翳增生、瓣膜的耐用性等有关；术后持续的心衰、心律失常和肺高压通常是干预过迟，术前不可逆的心肌损害所导致(图16-10-9)。

（一）人工瓣血栓形成(prosthetic valve thrombosis，PVT)　是最常见的人工瓣并发症，好发于机械瓣，术后第一年为高发期。易患因素有：抗凝强度不足或终止（因其他非心脏手术或妊娠）、人工瓣膜种类（老式瓣膜）、瓣膜位置（右心人工瓣>左心、二尖瓣>主动脉瓣）、心脏血流动力学情况（低心排血量或AF）、存在心房血栓、既往栓塞事件、高凝状态（如怀孕等）。

临床表现取决于是否存在梗阻。典型的梗阻性PVT可在短期内出现明显的心力衰竭；其他表现还有呼吸困难、发热、栓塞。听诊人工瓣音的降低或消失，或出现新的瓣膜反流或梗阻的杂音。INR降低及D-二聚体升高。PVT在超声心动图上的直接征象为人工瓣膜运动异常（瓣膜活动度降低或消失，单瓣关闭不全和延迟开放）和血栓回声。

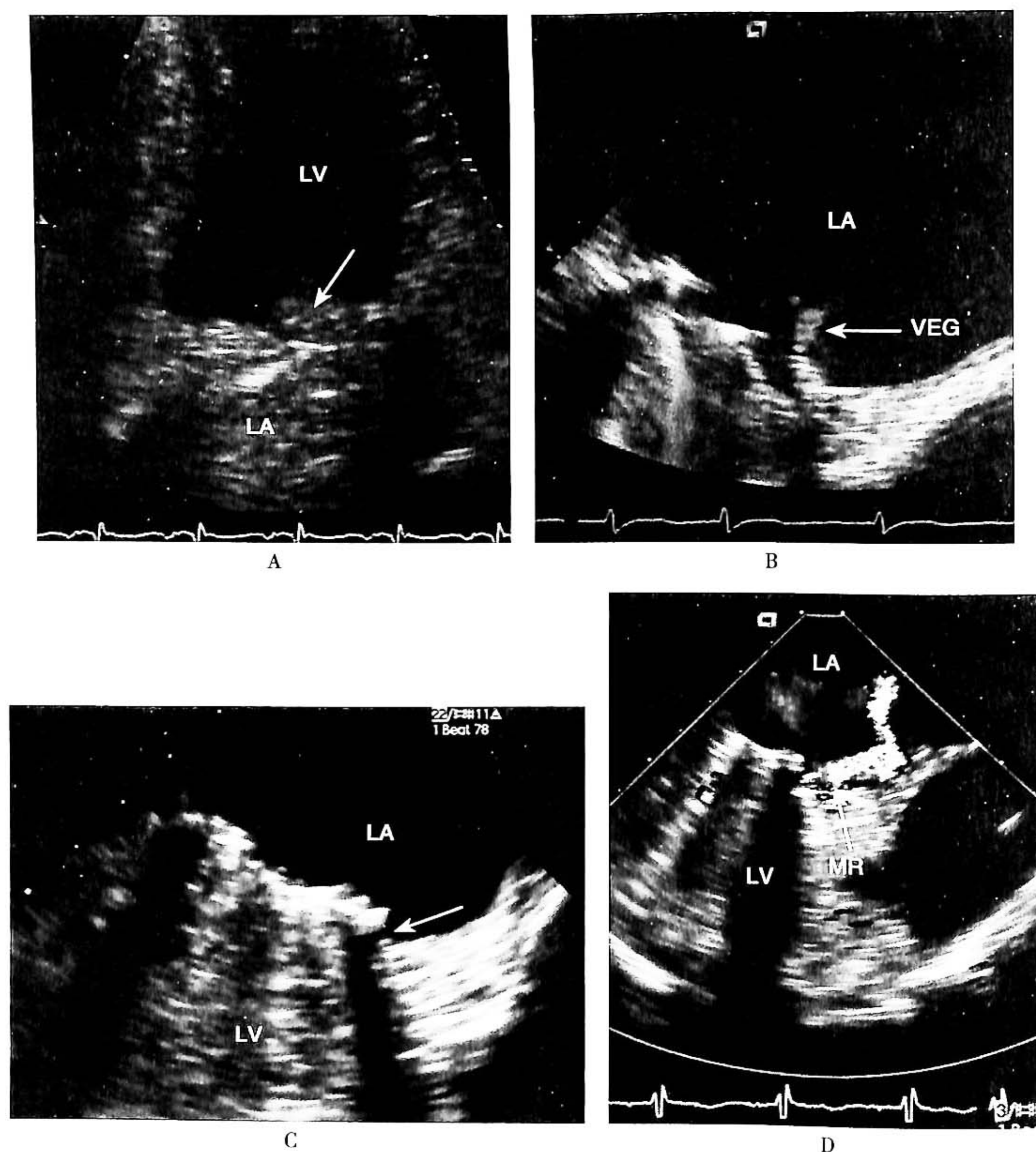


图 16-10-9　人工瓣常见并发症的超声心动图表现

A. 心尖四腔心切面（局部放大）显示人工机械二尖瓣血栓形成（箭头所示），为瓣口中等密度回声凸向心腔，实时图像还可见瓣叶活动异常和跨瓣血流梗阻　B. 经食道切面显示人工机械二尖瓣合并感染，箭头所指为瓣周左房面附着的赘生物，实时显示其高活动性　C、D. 为同一患者，经食道超声心动图显示人工机械二尖瓣瓣周漏，其中 C 为二维局部放大图像显示瓣周回声中断（箭头所示）；D 为 CDFI 显示源自漏口的反流束进入左心房（箭头）

MR：二尖瓣反流；VEG：赘生物；LA：左心房；LV：左心室

CDFI 可见异常的跨瓣血流和中央反流；多普勒指标提示跨瓣压差升高、EOA 减小。

PVT 的治疗方式包括手术、溶栓、优化抗凝（肝素化＋抗凝＋抗血小板治疗）；选择取决于是否存在梗阻、人工瓣位置、血栓大小和临床状况是否稳定。梗阻性 PVT，病情危重（NYHA Ⅳ级）者需要紧急手术；如存在手术高风险或无条件手术者可溶栓治疗；大的活动性的血栓（＞10mm）倾向于手术；病情稳定者以及非梗阻性 PVT 则首选优化抗凝治疗、反复出现血栓栓塞事件、血栓较大或持续存在则需手术或溶栓。右心 PVT 首选溶栓。

（二）机械性并发症　由腱索或线头导致瓣膜嵌顿和梗阻，常因术后停机困难而需紧急处理，术中 TEE 监护有助于早期确诊。

不伴感染的瓣周漏是常见的机械性并发症之一，术后即可出现，通常反映缝合不当，血流动力学后果类似于瓣膜反流，其严重程度可用 TEE 上反流束占瓣环周长的百分比表示。严重者需再次手术，也有经皮介入治疗的报道。轻度瓣周漏无血流动力学意义，不增加感染风险，偶可导致溶

血性贫血，通常不必处理。

SVD是生物瓣的主要并发症，包括变细、萎缩、穿孔（同种异体移植）、增厚、钙化和撕裂，需再次开胸行瓣膜置换。

（三）人工瓣心内膜炎　人工瓣膜具有感染性心内膜炎的高风险；感染部位多为缝合圈；生物瓣还可累及瓣叶；带瓣管道感染可累及远端吻合口或冠脉再植位置。赘生物可引起栓塞，瓣叶活动和功能异常，瓣环周围组织破坏会引起瓣周漏，脓肿和窦道，破坏瓣膜的稳定性。临床表现和诊断标准与自身瓣膜心内膜炎相似，但感染更难控制，较早出现严重的并发症，通常需要手术治疗。外科手术指征包括：人工瓣膜功能不全、形成脓肿和窦道、栓塞、不能控制的感染、心衰和多脏器衰竭。TEE对小的赘生物和脓肿有较高的敏感性，所有临床可疑人工瓣膜心内膜炎时均必须行TEE检查。

参考文献

1. 陈灏珠. 实用心脏病学. 第4版. 上海：上海科技出版社，2007.

2. Vahainan A，Baumgartner H，Bax J，et al. Guidelines on the management of valvular heart disease：The Task Force on the Management of Valvular Heart Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J，2007，28：230-268.

3. Carapetis JR. Rheumatic Heart Disease in Developing Countries. N Engl J Med，2007，357(5)：439-441.

4. Rahimtoola SH. The Year in Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol，2009，53：1894-1908.

5. Rahimtoola SH. The Year in Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol，2010，55：1729-1742.

6. Rahimtoola SH. The Year in Valvular Heart Disease. J Am Coll Cardiol，2011，58：1197-1207.

7. Nishimura RA，Carabello BA，Faxon DP，et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease：focused update on infective endocarditis：a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2008，52：676-685.

第十一章　先天性心脏血管病

陈灏珠　周达新　舒先红

第一节　概　　述

先天性心脏血管病（congenital cardiovascular disease）简称先天性心脏病，是出生时即存在的心脏、血管结构和（或）功能上的异常。它是由胚胎心脏血管在母体子宫内发育缺陷或部分发育障碍所造成，是最常见而且病种繁多的先天性畸形。

【心脏的发生】

心血管系统是由中胚层分化而来。在胚胎的第15天，卵黄囊壁的胚外中胚层出现血岛（blood island），中央细胞、周边细胞、胚内间充质细胞等逐渐形成原始心血管系统，第3周末开始血液循环。某些原因可致基因调控发生异常，就可发生各种类型的先天性心脏病。

【发病情况】

我国先天性心脏病患病率有随年龄而下降的趋势，出生成活婴儿为5.4‰（广东）～6.87‰（上海）、学龄前儿童3.1‰（成都）、学龄儿童2.39‰（合肥）～2.8‰（福州）、小学和中学生3.1‰（哈尔滨）～3.4‰（长治）、成人1.08‰（广东）。但在高原地区青海的中小学生中，患病率高达8.8‰～13.7‰。美国出生成活婴儿患病率约8‰，成人患病率为2.4‰（弗莱明翰）～2.8‰（芝加哥）。然而随着儿科心脏病学的迅速发展，患先天性心脏病的儿童经治疗后得以存活成长者增多，近年美国患先天性心脏病的成年患者总数已超过儿童患者。

【病因】

目前认为本病是多因素疾病，主要是遗传因素和子宫内环境因素相互作用的结果。

（一）遗传因素　已有许多证据表明遗传因素对先天性心脏病患病率的影响。患先天性心脏病的母亲和父亲其子女的先天性心脏病患病率分别为3%～16%和1%～3%，远高于人群的患病率。有些先天性心脏病有显著的男女性别间发病差异。先天性心脏病中5%伴有染色体异

常，3%伴有单基因突变。许多遗传性疾病伴有先天性心脏病，如21、18和13三体综合征、5染色体短臂缺失和性染色体异常、单基因突变中常染色体显性和隐性遗传病以及X连锁遗传病都有很高的先天性心脏病发病率。

（二）子宫内环境因素

1. 子宫内病毒感染　妊娠初3个月内患风疹的母亲所产婴儿患肺动脉口狭窄和动脉导管未闭者多。其他病毒如巨细胞病毒、柯萨奇病毒、疱疹病毒等的感染也有致病可能。

2. 药物　妊娠早期用抗惊厥药尤其是苯妥英和三甲双酮，其他药物如锂盐、黄体酮、华法林和苯丙胺等也可致心血管畸形。

3. 高原环境　高原地区氧分压低，出生婴儿患动脉导管未闭和心房间隔缺损者较多。

4. 早产　早产儿尤其体重在2500g以下者患心室间隔缺损和动脉导管未闭较多。前者与心室间隔在出生前无足够时间完成发育有关；后者与早产儿血管收缩反应在出生后还不够强，不足以使动脉导管关闭有关。

5. 其他因素　高龄（35岁以上）、营养不良、酗酒、患糖尿病、贫血、苯丙酮尿症、高钙血症的母亲，羊膜病变、胎儿受压、妊娠早期先兆流产，放射线的接触等都有致先天性心脏病的可能。

【分类】

传统分类是根据患者有否发绀，将先天性心脏病粗分为无发绀型和发绀型两大类。现多通过血流动力学检查，用病理解剖和病理生理相结合的方法来分类，有时可同时合并两种或以上的畸形。

（一）无分流类　左右两侧血液循环途径之间无异常的沟通，不产生血液的分流，也无发绀。包括：

1. 发生于右心的畸形有单纯肺动脉口狭窄、肺动脉瓣关闭不全、原发性肺动脉扩张、其他肺动脉畸形（肺动脉缺如、左肺动脉异常起源于右肺动脉等）、双侧上腔静脉（左侧上腔静脉永存）、下腔静脉引流入奇静脉系统等。

2. 发生于左心的畸形有主动脉口狭窄、主动脉瓣关闭不全、二叶式主动脉瓣、主动脉缩窄、二尖瓣狭窄、二尖瓣关闭不全、三房心、主动脉弓及其分支的畸形等。

3. 其他还有右位心、异位心和房室传导阻滞均可合并其他先天性心脏病。

（二）左至右分流类　左右两侧血液循环途径之间有异常的沟通，使动脉血从体循环的动脉或心腔内不同部位分流入静脉血中，无发绀。包括：

1. 分流发生在心房水平　有心房间隔缺损、部分性肺静脉畸形引流等。

2. 分流发生在心室水平　有心室间隔缺损（包括左心室-右心房沟通）。

3. 分流发生在大动脉水平　有动脉导管未闭、主动脉-肺动脉间隔缺损等。

4. 分流发生在主动脉及其分支与右心之间　有主动脉窦动脉瘤破裂入右心，冠状动脉-右心室、冠状动脉-右心房、冠状动脉-肺动脉瘘，冠状动脉异常起源于肺动脉等。

5. 分流发生在多处水平　有心内膜垫缺损、心房心室间隔联合缺损、心室间隔缺损伴动脉导管未闭等。

（三）右至左分流类　左右两侧血液循环途径之间有异常的沟通，使静脉血从右侧心腔的不同部位分流入动脉血中，故有发绀（冠状动脉异常起源于肺动脉者除外），其中有些又同时有左向右分流，包括：

1. 肺血流量减少和肺动脉压减低者　有法洛四联症、大血管错位伴肺动脉口狭窄、右心室双出口伴肺动脉口狭窄、单心室伴肺动脉口狭窄、主动脉干永存而肺动脉细小、三尖瓣闭锁、三尖瓣下移畸形伴心房间隔缺损、肺动脉瓣闭锁、腔静脉引流至左心房、肺动静脉瘘等。

2. 肺血流量增加者　大血管错位、右心室双出口伴心室间隔缺损、主动脉干永存而肺动脉粗大、完全性肺静脉畸形引流、单心室伴低肺动脉阻力、单心房、三尖瓣闭锁伴室间隔大缺损、心房间隔缺损伴腔静脉引流至左心房等。

3. 肺动脉压增高者　有艾森门格综合征、右心室双出口伴肺动脉阻力增高、主动脉瓣闭锁、二尖瓣闭锁、主动脉弓离断、大血管错位伴肺动脉高压、单心室伴肺动脉阻力增高、完全性肺静脉畸形引流伴肺动脉阻力增高等。

【常见病种的年龄分布】

我国大系列的先天性心脏病病种资料分析显示：儿童尸检、儿童临床和成人临床中，常见的先天性心脏病排列顺位略有不同。儿童尸检资料示它们的常见顺序依次为心室间隔缺损、心房间隔缺损、主动脉缩窄、动脉导管未闭、大血管错位、肺动脉口狭窄、法洛四联症和动脉干永存等。儿童临床资料则依次为动脉导管未闭、法洛四联症、心室间隔缺损、心房间隔缺损、肺动脉口狭窄、房室共道永存、艾森门格综合征、大血管错位和三尖瓣下移畸形等。成人临床资料则依次为心房间隔缺损、动脉导管未闭、心室间隔缺损、肺动脉口狭窄、法洛四联症、艾森门格综合征、主动脉缩窄、主动脉口狭窄、主动脉窦动脉瘤和大血管错位等。

常见先天性心脏病的病种在儿童与成人略有不同的原因，主要是有些畸形引起血流动力学改变较早和较显著，因而在儿童期即出现症状或并发症，引起病孩及其父母的注意，较早得到确诊。而有些则相反。复杂（几种畸形同时存在）而严重的畸形，在婴儿期即可引起机体所不能耐受的血流动力学改变，导致病婴的死亡。事实上先天性心脏病患者的死亡，主要发生在出生后数月的婴儿期中，因此而病殁的婴儿其病种又与儿童和成年期的有所不同。

【成人先天性心脏病患病情况】

随着检查方法和治疗技术的发展，先天性心脏病已可在婴儿或儿童期得到准确诊断和纠正性或姑息性手术治疗，从而也使成人先天性心脏病的患病情况发生很大变化。目前成人先天性心脏病患者可有以下几种情况：①未经手术治疗自然成长入成年期者；②在儿童期已经手术纠治得以成长达成年期者；③在儿童期经姑息性手术后得以进入成年期但尚需纠正性手术治疗者；④成年期发现需要或无须手术纠治者；⑤成年期发现但除非施行心脏移植术否则无法纠治者。这些情况不但使患先天性心脏病的成年人总数增多，而且患严重或复合病变的成年先天性心脏病患者数也增多。

值得注意的是，部分在儿童期纠正后先天性心脏病患者，其升高的肺动脉压力并未如期望的那样降为正常，而在成年期逐渐发展成为重度肺动脉高压。

【诊断方法的进展】

传统诊断先天性心脏病是根据病史、体征、胸部X线和心电图检查，它们都是无创性诊断方法，各有特点，对常见的先天性心脏病一般可以作出诊断。20世纪30年代发明、40年代推广应用的右心导管检查，开创了介入性心血管病诊断法的先河，在此基础上20世纪50～60年代相继发展了左心导管检查、选择性心血管造影、选择性指示剂稀释曲线测定。这些方法通过各心腔内压力的测定和血标本氧含量的分析，向各心腔注入指示剂观察其稀释情况，注射造影剂观察造影剂的流动和心血管腔的充盈显影情况，可以比较直接地了解患者的病理生理和病理解剖改变，有确诊和鉴别不同类型先天性心脏病的价值。

20世纪50年代发明的超声心动图发展非常迅速，是诊断先天性心脏病第一线检查手段，主要用经胸二维显像，也可用多平面经食管的二维显像，可探查不同类型先天性心脏病的解剖和生理病变，其中多普勒彩色血流显像和动态三维显像诊断价值最大。

近20年来磁共振和X线、CT断层显像发展迅速，可对心脏进行从心底部到心尖部多层次的横切面和矢面显像，有助于了解复杂的先天性心脏病的解剖结构。其中磁共振断层显像对软组织的显像较X线断层更佳；多排螺旋CT强化显像可显示不同时段对比剂出现的先后，通过三维重建，可清楚显示心脏的三维形态，诊断价值尤大。

根据外科手术和介入治疗的需要，对先天性心脏病不仅要求诊断出病变的性质及其所在部位，还要对病变的程度和范围提供资料，并对预后作出较为准确的判断，因而以上诊断方法应选择使用，互相补充。

【治疗措施的发展】

治疗先天性心脏病所引起的病理解剖和生理改变的根本办法是纠治心脏血管的畸形，主要方法是外科手术和介入治疗，服药治疗除极少数情况外（早产儿的动脉导管未闭可用吲哚美辛或阿司匹林促使其关闭）通常达不到此目的。外科矫治手术根据病孩情况可在学龄前或在婴儿期施行，不能耐受纠治手术的婴儿或儿童，可先行姑息性手术，为以后纠治手术创造条件。未能及时接受矫治手术的患者，部分发生严重肺动脉高压，个别经过靶向治疗肺动脉高压后，尚可施行矫治手术。晚期患者有些可考虑心肺联合移植手术治疗，或肺移植联合心脏矫治手术。

20世纪70年代以来开展以心导管术为基础进行介入治疗先天性心脏病的方法，经过多年的发展，已渐趋成熟，目前对动脉导管未闭、心房间隔缺损和心室间隔缺损可施行导管介入封堵术，对瓣膜狭窄或关闭不全可施行导管介入成形术或人工瓣膜植入术，对主动脉缩窄可施行成形术再加支架植入术。此类手术创伤性小，患者容易接受。上述外科手术或介入治疗中经食管超声心动图检查有助于指导手术的进行和判断手术的效果。

随着儿科心脏病学和分子生物学研究的发展，今后有可能在胚胎发育阶段即对先天性心脏病作出诊断并进行基因治疗，对一些简单的先天性心脏病，有学者尝试在出生前的胚胎时期进行介入干预。

【预后】

本病的预后随畸形的类别、严重程度以及是否在合适的时机矫治了畸形有很大的差别。无分流类和左至右分流类中病变程度较轻者预后一般较好，多数可以存活到成年，甚至到老年，而很少发生心力衰竭，但可并发感染性心内膜炎。上述类别中病变程度严重者，右至左分流类和复合畸形者预后则较差，常难以存活到成年，有些在婴儿期即已夭折。幼时发绀明显的先天性心脏病患者，一般只有法洛四联症能存活到成年。出生后半年内的婴儿期是本病患者病死率最高的时期。原左至右分流的患者，一旦由于肺动脉高压而使分流方向逆转，预后就很差。

随着外科手术治疗、内科介入治疗、多种治疗肺动脉高压的靶向药物的问世以及内科对心力衰竭和感染性心内膜炎治疗的进展，已使本病总的预后大为改观。

【预防】

预防本病主要在于优生优育并在妊娠期中避免前述可以引起本病的各种危险因素，未施行手术治疗的患者要注意预防各种并发症。存活到成年期的患者，常遇到工作安排、婚姻和生育问题，宜根据其心脏功能情况来安排。无发绀的患者一般能胜任生育，但有先天性心脏病的父母其子女患先天性心脏病的机会较多。右至左分流的患者妊娠存在风险。

16

第二节　无分流的先天性心脏血管病

一、单纯肺动脉口狭窄

单纯肺动脉口狭窄(isolated pulmonic stenosis)指以肺动脉口狭窄为唯一畸形的常见先天性心脏病。患者的心室间隔完整,但可伴有心房间隔缺损或卵圆孔未闭。

【病理解剖】

肺动脉出口处局部狭窄,包括右心室漏斗部狭窄、肺动脉瓣膜狭窄和肺动脉及其分支的狭窄。单纯肺动脉口狭窄绝大多数是瓣膜狭窄(约占75%),少数是漏斗部狭窄,肺动脉及其分支的狭窄最少见(图16-11-1)。

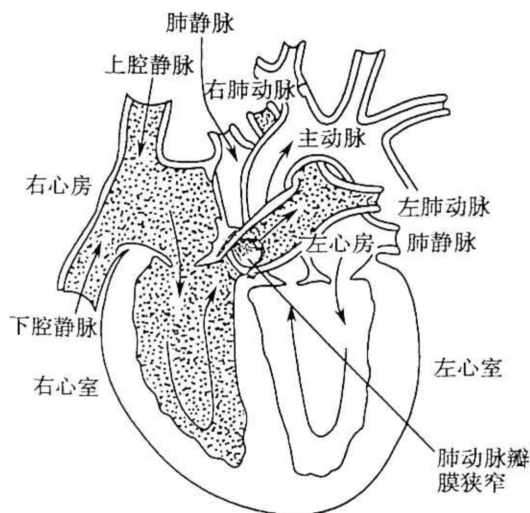


图16-11-1　瓣膜型单纯肺动脉口狭窄解剖和心脏大血管内血流情况示意

图示狭窄的肺动脉瓣3个瓣叶融合,只留下一个小孔,直径常只有2～4mm,妨碍血液从右心室进入肺动脉,肺动脉总干呈狭窄后扩张。心脏大血管内血液流动方向与正常时相同。本图心脏和大血管各部位均用文字标明,带黑点的心血管腔表示流动着静脉血,不带黑点的表示流动着动脉血,箭头所示为血液流动的方向。下文本章各示意图多略去标明部位的文字,请参阅此图

【病理生理】

肺动脉口狭窄使右心室排血受阻,因而右心室的压力增高,肺动脉的压力则减低或尚正常。两者的收缩压差达10mmHg以上,甚至可能达到150～240mmHg。长时间的右心室负荷增加,引起右心室肥厚,最后可发生右心衰竭。在高度狭窄、右心室内压力显著升高的患者,右心房压力亦相应地增高并可超过左心房压力,如同时有心房间隔缺损或未闭卵圆孔,则可引起右至左分流从而出现发绀。

【临床表现】

(一)症状　轻度狭窄可无症状,重度狭窄在劳累后可引起呼吸困难、心悸、乏力、胸闷、咳嗽,偶有胸痛或晕厥。本病患者较易患肺部感染,后期可有右心衰竭症状。偶可并发感染性心内膜炎。

(二)体征　最主要的是在胸骨左缘第2肋间有响亮(2～5级之间)而粗糙的收缩期吹风样杂音,呈喷射性,多数伴有震颤,向左锁骨下区传导,背部亦常可听到。狭窄愈重杂音愈响而高峰后移。肺动脉瓣区第二心音减轻而分裂。漏斗部狭窄时,杂音的最响处多在胸骨左缘第3、4肋间。肺动脉狭窄时,杂音常在腋部和背部处听到。轻、中度狭窄的患者,肺动脉瓣区在第一心音后可听到肺动脉收缩喷射音。此音仅发生于瓣膜型狭窄的患者,可能由于右心室排血时引起扩大的肺动脉壁突然振动或瓣膜开启时振动所致。个别患者可在肺动脉瓣区听到由肺动脉瓣关闭不全引起的舒张期吹风样杂音。

【辅助检查】

(一)X线检查　轻度狭窄的患者,X线表现可能正常;中、重度狭窄患者,肺血管影细小,整个肺野异常清晰,肺动脉总干弧凸出(狭窄后的扩张)而搏动明显,但肺门血管搏动弱,右心室增大。漏斗部型狭窄和肺动脉型狭窄的患者,肺总动脉则多不扩大(图16-11-2)。

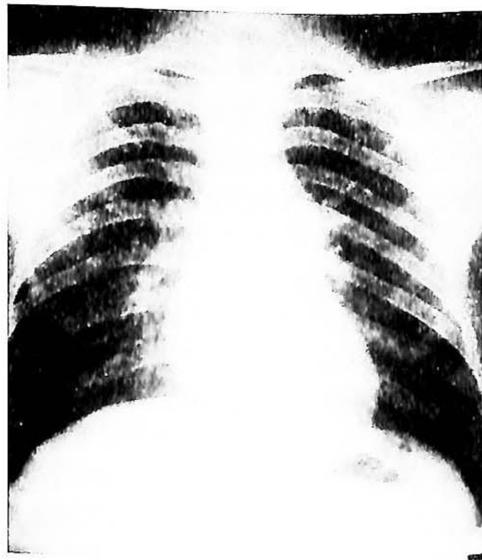


图16-11-2　瓣膜型肺动脉口狭窄的X线正位像

示肺动脉总干弧显著膨隆,肺野异常清晰

(二)心电图检查　心电图随狭窄的轻、重以及其引起右心室内压力增高的程度而有轻重不同的4种类型:正常、不完全性右束支传导阻滞、右心室肥大和右心室肥大伴劳

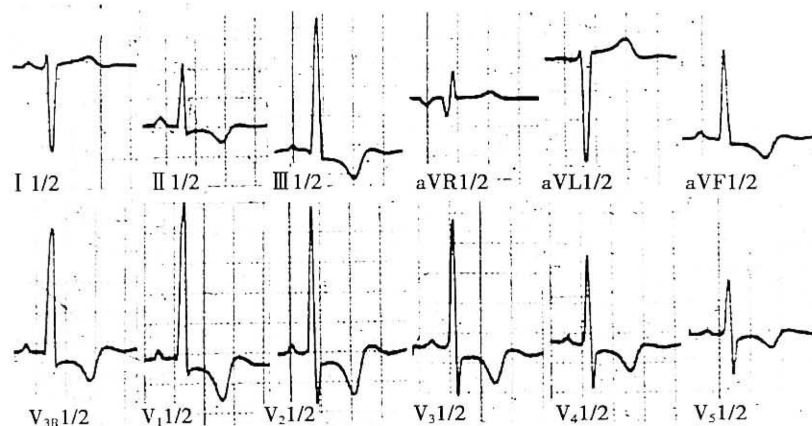


图 16-11-3　瓣膜型肺动脉口狭窄的心电图

图示电轴右偏，电位垂直。V_{3R}、V_1、V_2、V_3 导联 R 波均甚高，ST 段压低，T 波倒置；V_4、V_5 导联有较深的 S 波-ST 段压低，T 波倒置；Ⅱ、Ⅲ、aVF 导联 R 波高，ST 段压低，T 波倒置；aVR 导联呈 QR 型。示有右心室肥大和劳损。所有导联均用减半电压记录

损（心前区广泛性 T 波倒置）。心电轴有不同程度的右偏。部分患者有 P 波增高，显示右心房肥大（图 16-11-3）。

（三）超声心动图检查　瓣膜型狭窄者，二维超声示瓣膜增厚向肺动脉内呈圆顶状凸出，肺动脉总干扩张；漏斗部型狭窄者，在收缩期中可见瓣膜扑动。脉冲多普勒超声和多普勒彩色血流显像示肺动脉内有收缩期湍流，连续多普勒超声可探测右心室与肺动脉间的压力阶差（图 16-11-4、图 16-11-5）。

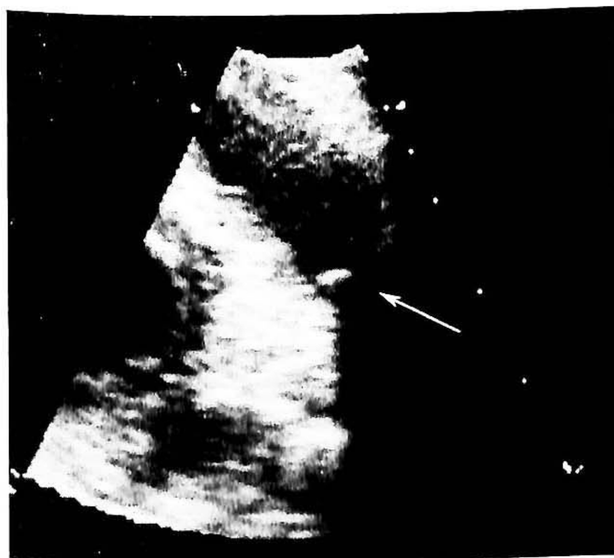


图 16-11-4　瓣膜型肺动脉口狭窄的二维超声心动图肺动脉长轴切面像

见肺动脉瓣口处狭窄，瓣膜开放呈圆顶状（箭头所示）

（四）心脏导管检查　右心导管检查可发现右心室压力增高，肺动脉压力正常或降低。右心室与肺动脉的收缩

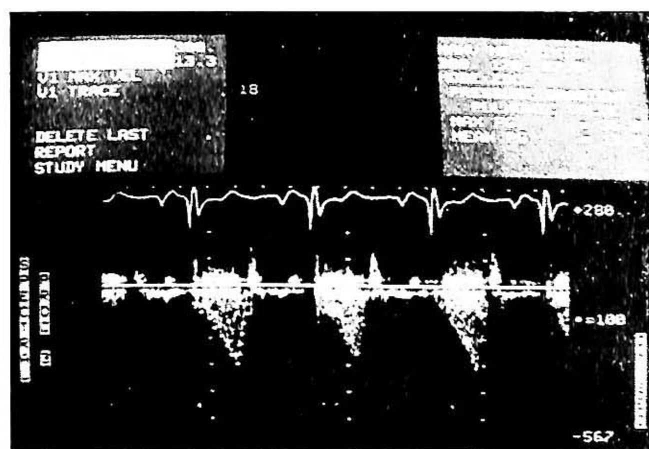


图 16-11-5　肺动脉口狭窄处连续式多普勒超声测定肺动脉瓣跨瓣压力阶差

图示收缩期向下频谱最低点为最大压差 36.8mmHg、频谱的总面积为平均压差 13.3mmHg

压力阶差超过 10mmHg。此压力差可反映狭窄的程度，一般认为在 40mmHg 以下为轻度狭窄，40～100mmHg 之间为中度狭窄，而 100mmHg 以上为重度狭窄。将心导管从肺动脉撤至右心室进行连续测压记录，可从压力曲线的形态变化判别狭窄的类型（瓣上狭窄、瓣膜狭窄、漏斗部狭窄或它们的合并存在）（图 16-11-6）。

（五）选择性心血管造影　通过右心导管将对比剂注入右心室，可显示对比剂在肺动脉瓣部受阻，瓣膜融合如天幕状，凸出于肺动脉腔内，瓣孔如鱼口状，对比剂由此喷出呈狭条形，然后扇状散开，肺总动脉扩张（瓣膜狭窄），或在右心室流出道中形成狭长阴影（漏斗部狭窄），或见肺动脉及其分支狭小（图 16-11-7）。

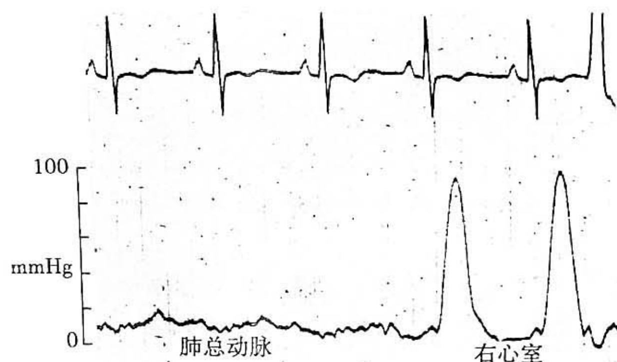


图 16-11-6 瓣膜型肺动脉口狭窄的肺动脉与右心室间连续测压记录

图示肺总动脉压力低，收缩压 20mmHg，曲线有多个细小波动。右心室收缩压高达 100mmHg，两者差达 80mmHg。右心室压力曲线上升支上升至顶点时间较长，峰顶尖锐，形成等腰三角形（记录片速 25mm/s）

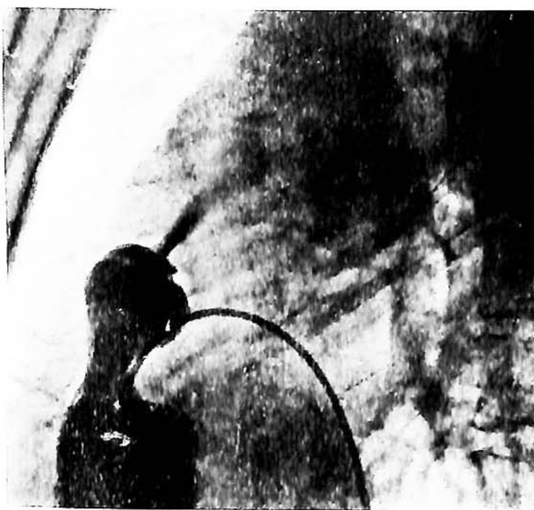


图 16-11-7 瓣膜型肺动脉口狭窄选择性右心室造影，左侧位 X 线片

示右心室流出道显像，肺动脉瓣呈隔膜型，开口明显狭窄，造影剂喷入肺动脉时，先呈线状然后扇形散开

【诊断与鉴别诊断】

鉴别诊断要考虑到下列各病：

（一）心房间隔缺损 轻度肺动脉口狭窄的体征、心电图表现与心房间隔缺损颇有相似之处，要注意鉴别诊断（参见本篇第十一章第三节“左至右分流的先天性心脏血管病”中“心房间隔缺损”）。

（二）心室间隔缺损 漏斗部狭窄的体征与心室间隔缺损甚为相似，要注意鉴别诊断（参见本篇第十一章第三节“左至右分流的先天性心脏血管病”中“心室间隔缺损”）。

（三）先天性原发性肺动脉扩张 本病的临床表现和心电图变化与轻型的肺动脉瓣狭窄甚相类似，要注意鉴别诊断（参见本篇第十一章第二节“无分流的先天性心脏血管病”中“原发性肺动脉扩张”）。

（四）法洛四联症 重度肺动脉口狭窄，伴有心房间隔缺损，而右至左分流出现发绀的患者（法洛三联症），需与法洛四联症相鉴别（参见参见本篇第十一章第四节“右至左分流的先天性心脏血管病”中“法洛四联症”）。

【预后】

一般较好，重度狭窄的患者，可发生右心衰竭而死亡。

【治疗】

单纯的肺动脉瓣狭窄首选经皮肺动脉瓣球囊扩张治疗，其远期效果可与外科手术媲美，而术后关闭不全发生率低。伴有肺动脉发育不良、其他类型的肺动脉狭窄仍以外科治疗为主。主要施行手术切开瓣膜，或切除漏斗部的肥厚部分。下列情况是干预治疗的指征：①患者有明显的症状；②心电图或 X 线示显著右心室肥大；③静息时右心室与肺动脉间的收缩期压力阶差在 40mmHg 以上。肺动脉狭窄位于近端且狭窄段较短的患者，可施行手术治疗；经皮穿刺置入带球囊导管扩张并植入支架也可考虑应用。对于不施行手术治疗的患者，应密切注意预防感染性心内膜炎和心力衰竭的发生。

二、主动脉缩窄

主动脉缩窄（coarctation of aorta）是较常见的先天性血管畸形，多见于男性，男女比例为 4：1～5：1。

【病理解剖】

主动脉发生局限性狭窄（缩窄），缩窄部位绝大多数是在主动脉弓左锁骨下动脉开口的远端靠近动脉导管连接处。少数患者，缩窄可发生在左锁骨下动脉开口的近段或在降主动脉的一段中。不少患者伴有二叶式主动脉瓣、锁骨下动脉狭窄、动脉导管未闭、心房或心室间隔缺损等畸形。缩窄段后的主动脉常扩大或形成动脉瘤（图 16-11-8）。左心室肥大。严重的缩窄可使主动脉腔完全闭塞不通，形成“主动脉弓离断”。

【病理生理】

缩窄段的存在引起了血流动力障碍：缩窄段以上（近端）血压升高，头部及上半身的血液供应正常或增加；缩窄段以下（远端）血压降低，下半身血液供应减少；在缩窄段上下动脉分支之间发展广泛的侧支循环，主要是锁骨下动脉的分支（包括上肋间分支、肩胛部分支和乳房内动脉分支）与降主动脉的分支（包括肋间分支和髂外动脉分支）之间的吻合，藉以维持身体下半部的血液供应。左心室逐渐肥大。

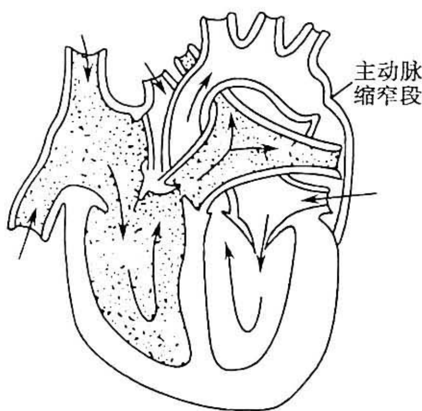


图 16-11-8　主动脉缩窄解剖生理示意

图示主动脉缩窄段在弓部左锁骨下动脉开口的远端

【临床表现】

在 15 岁之前，往往无明显的自觉症状；30 岁以后症状趋于明显。有由高血压引起的头痛、头胀、耳鸣、失眠等；下肢血供不足引起的下肢无力、冷感、酸痛、麻木等；以及由粗大的侧支循环动脉压迫脊髓而引起的下肢瘫痪，压迫臂神经丛而引起的上肢麻木与瘫痪等。本病可发生感染性动脉内膜炎、心力衰竭、脑血管意外、主动脉破裂等而危及生命。主要体征有：

1. 上肢血压高，而下肢血压显著地低于上肢（正常人用常规血压计测量时腘动脉收缩压较肱动脉收缩压读数高 20～40mmHg）。胸骨上窝和锁骨上窝常有显著搏动。腹主动脉、股动脉、腘动脉和足背动脉脉搏微弱或不能触及。上肢血压增高常在 10 岁以后才明显。缩窄部位在左锁骨下动脉开口的近端者，左上肢血压可低于右上肢。

2. 侧支循环动脉曲张、搏动显著和伴震颤，较常见于肩胛间区、腋部、胸骨旁和中上腹部。

3. 心脏体征示心脏浊音界向左向下扩大。沿胸骨左缘、中上腹、左侧背部有收缩中后期吹风样杂音（2～4 级）；肩胛骨附近、腋部、胸骨旁可听到侧支循环的收缩期或连续性血管杂音。

【辅助检查】

（一）X 线检查　可见：①左心室增大；②升主动脉扩大并略向右凸出，且搏动明显；缩窄后主动脉段也扩大，形成向左凸出阴影，如同时有左锁骨下动脉扩张，则形成“3”字形向左凸出的阴影；③肋骨下缘因曲张肋间动脉的侵蚀而呈凹缺状，出现在第三肋骨以下的肋骨。在儿童常不明显。

（二）心电图　可正常或有左心室肥大或兼有劳损的表现。

（三）二维超声心动图　可见左心室向心性肥厚，在胸骨上窝探测可显示主动脉缩窄处及其近端的主动脉扩张。连续波多普勒超声可探测缩窄部位前后的压力阶差（图 16-11-9）。

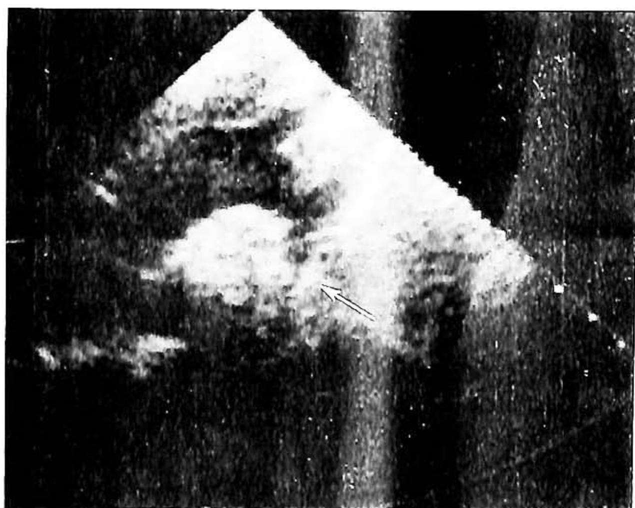


图 16-11-9　主动脉缩窄的超声心动图表现

图示升主动脉及主动脉弓扩张，箭头所示缩窄部位

（四）矢面和左前斜位磁共振或 CT 断层显像　可见主动脉缩窄的部位和形态，有时还可见到扩张的侧支循环血管（图 16-11-10）。



图 16-11-10　主动脉缩窄的胸主动脉矢面磁共振显像

图示主动脉缩窄（箭头所指处）

（五）经动脉的逆行性左心导管检查和选择性造影　可发现缩窄段的近端主动脉腔内压力增高，脉压增大；缩窄段的远端主动脉腔内压力降低，脉压减低。选择性造影可示主动脉缩窄段（图 16-11-11A）。

【诊断与鉴别诊断】

诊断本病往往从年轻患者发现高血压开始，检查下肢

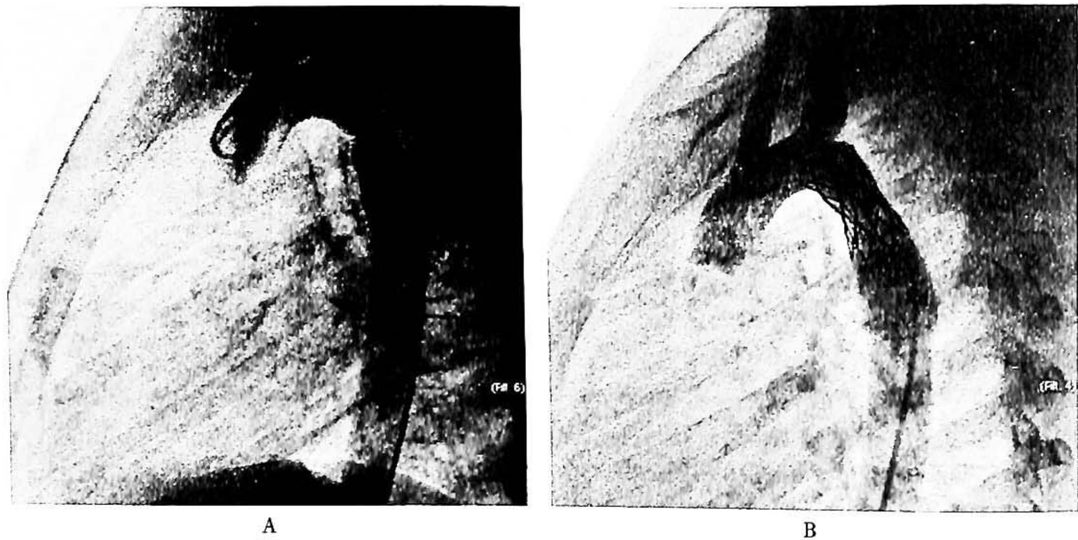


图 16-11-11　主动脉缩窄的主动脉造影

A. 示主动脉缩窄段所在部位　B. 示介入治疗放置支架后缩窄解除

动脉搏动情况与测定下肢血压可进一步提示本病的可能。本病需与高血压或其他症状性高血压相鉴别。由后天性炎症引起的多发性大动脉炎可以导致主动脉炎症性的狭窄，其临床表现和辅助检查发现与先天性主动脉缩窄极相类似，甚难鉴别。但前者狭窄段往往较长，且常是多处动脉受累，可作为鉴别诊断的参考。

【预后】

视病变轻重不同，成年患者平均自然寿命 40 岁左右，可发生心力衰竭、脑血管意外、主动脉破裂等而死亡。

【治疗】

1. 外科手术　将主动脉的缩窄部切除，然后作对端吻合；缩窄段较长切除后不能作对端吻合时，可行同种异体血管或人造血管移植；不能切除时也可行旁路移植术。手术以在 10～26 岁之间施行较好；30 岁以上者由于主动脉的弹性减弱，可能影响对端的吻合；10 岁以下者因主动脉尚在发育中，移植的血管可能以后因两端的主动脉逐渐长大而显得狭窄。但如症状明显，则在婴儿儿童期即应施行手术治疗。

2. 经皮穿刺置入带球囊导管进行扩张并植入支架治疗　可多次扩张的支架效果近年也得到确认。在儿童期进行第一次扩张，成年后进行第二次扩张，使因主动脉完全发育后扩张过的缩窄处显得相对较狭窄的血管得到成形（图 16-11-11B）。

三、主动脉口狭窄

先天性主动脉口狭窄（congenital aortic stenosis）有三种类型：①主动脉瓣膜狭窄：瓣叶发育不全，多为二叶式畸形、增厚或融合成圆锥形结构，顶部留小孔，常在青年期即形成瓣膜钙化；②主动脉瓣下狭窄：是在瓣膜下左心室流出道中有隔膜或纤维嵴所致；③主动脉瓣上狭窄：由升主动脉根部，主动脉瓣之上，有向主动脉腔内突出的环或带所致，也有整段动脉狭窄的。后两者均极少见（图 16-11-12）。

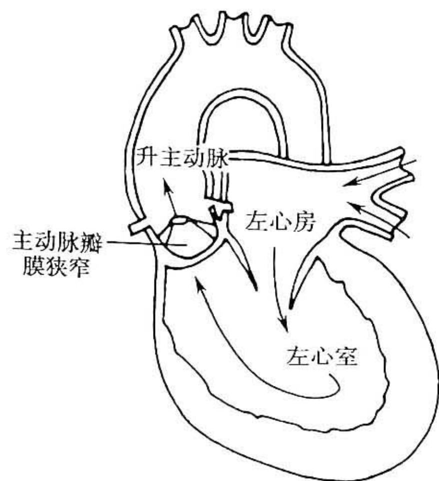


图 16-11-12　瓣膜型主动脉口狭窄解剖生理示意

图示主动脉瓣融合成圆锥形结构，顶部留小孔，升主动脉呈狭窄后扩张

主动脉口狭窄使左心室排血受阻，左心室压力增高而主动脉压力降低。左心室逐渐肥厚和扩大，最后发生心力衰竭。瓣膜狭窄的患者，升主动脉可发生狭窄后扩张。

主动脉瓣膜狭窄多见于男性，瓣上狭窄的患者常伴有智力发育迟钝。轻型的主动脉口狭窄可无症状。重度的主动脉口狭窄可影响患者的发育。常见的症状有乏力、心悸、气喘、晕厥和心绞痛等，可发生心力衰竭或并发感染性心内膜炎。体征有：脉搏迟滞而较弱，血压及脉压偏低，心浊音

界向左增大，心尖区可见抬举性搏动。瓣膜狭窄的患者主动脉瓣区有响亮的收缩期吹风样喷射性杂音（3～5 级），多伴有震颤，杂音向颈动脉和心尖部传导，主动脉瓣区第二心音减弱或兼有分裂（逆分裂），有主动脉收缩期喷射音，少数患者还可听到由主动脉瓣关闭不全引起的舒张期吹风样杂音。瓣下狭窄时杂音位置较低，在胸骨左缘第 3～4 肋间处最响，向心尖部传导而较少向颈动脉传导，常无收缩期喷射音。瓣上狭窄时杂音在胸骨右缘第 1 肋间和右颈动脉上听到。第二心音可无变化。

X 线片示左心室增大。在瓣膜狭窄型可见升主动脉扩张或主动脉瓣瓣叶钙化阴影；瓣下狭窄型升主动脉不扩张，无主动脉瓣钙化影；瓣上狭窄型升主动脉不扩张或缩小。

心电图可正常，或有左心室肥大或兼劳损的表现，可有左心房肥大。

超声心动图可显示左心室和流出道肥厚。瓣膜狭窄型患者，二维超声心动图显示圆锥形结构的瓣膜在收缩期突入主动脉，动态三维超声心动图可清楚显示其异常结构（图 16-11-13）。瓣下隔膜型狭窄患者可显示在左心室流出道内有一线状回声，主动脉瓣提早关闭并扑动。多普勒超声心动图可在主动脉内测到收缩期湍流和左心室与主动脉间的压力阶差。



图 16-11-13　二叶式主动脉瓣畸形的三维超声显像

B-AV：二叶式主动脉瓣

左心导管检查，可发现左心室压力增高，主动脉压力减低，左心室收缩压与主动脉收缩压间出现压力阶差。

轻型患者预后较好，重型者可突然死亡或死于心力衰竭。

治疗主要是外科手术，直视下切开狭窄的瓣膜，切除瓣膜上下的纤维环或带，或施行人工瓣膜替换术。经皮主动脉瓣置入术（TAVI）被推荐作为主动脉瓣狭窄高危患者的有效介入治疗。目前 TAVI 治疗的适应证：①老年且症状严重的重度主动脉瓣狭窄者；②外科手术禁忌或预期手术风险过高者。

四、右位心

右位心（dextrocardia）是心脏在胸腔的位置移至右侧的总称。心脏无其他先天性畸形的单纯右位心不引起明显的病理生理变化，也不引起症状，以后和常人一样可能也患后天性心脏病。但右位心常和较严重的先天性心血管畸形同时存在。右位心一般可分为三种类型（图 16-11-14）。

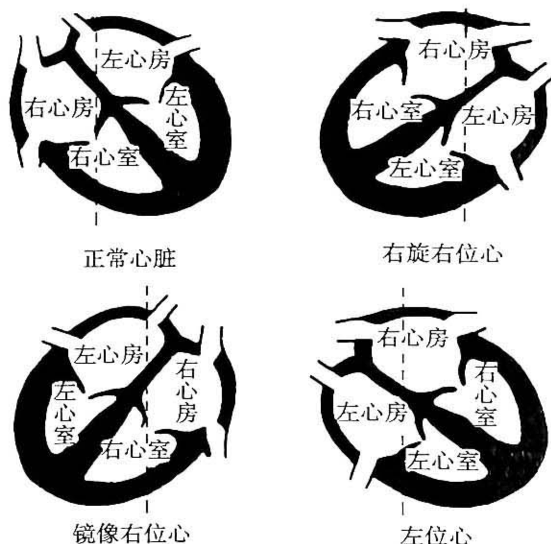


图 16-11-14　正常心脏、镜像右位心、右旋右位心和左位心解剖位置示意

（一）真正右位心　心脏在胸腔的右侧，其心房、心室和大血管的位置宛如正常心脏的镜中像，亦称为镜像右位心。常伴有内脏转位，但亦可不伴有内脏转位。本型右位心除 X 线和超声心动图等检查示心影如正常心脏的镜中像外，心电图示有特征性改变：Ⅰ导联 P 波和 T 波倒置，QRS 波以向下波为主，类似通常Ⅰ导联图形的倒影；Ⅱ导联相当于通常的Ⅲ导联，而Ⅲ导联则相当于通常的Ⅱ导联；aVR 导联相当于通常的 aVL 导联，而 aVL 导联则相当于通常的 aVR 导联；胸导联中 V_5、V_4、V_3、V_2、V_1 和 V_{3R} 分别相当于通常的 V_{5R}、V_{4R}、V_{3R}、V_1、V_2 和 V_3，而 V_{4R} 和 V_{5R} 则分别相当于通常的 V_4 和 V_5（图 16-11-15）。

（二）右旋心（dextroversion of the heart）　心脏位于右胸，但心尖虽指向右侧但各心腔间的关系未形成镜像倒转，为心脏移位并旋转所致，亦称为假性右位心。常合并有纠正型大血管转位、肺动脉瓣狭窄和心室或心房间隔缺损。心电图示第Ⅰ导联 P 波直立而 T 波倒置，右胸导联 R 波较高，左胸导联 R 波较小其前有 Q 波，Ⅱ、Ⅲ导联示有 Q 波。

（三）心脏右移　由于肺、胸膜或膈的病变而使心脏移位于右胸，心电图Ⅰ导联中无异常变化。

不伴有其他先天性畸形的右位心无须特殊处理

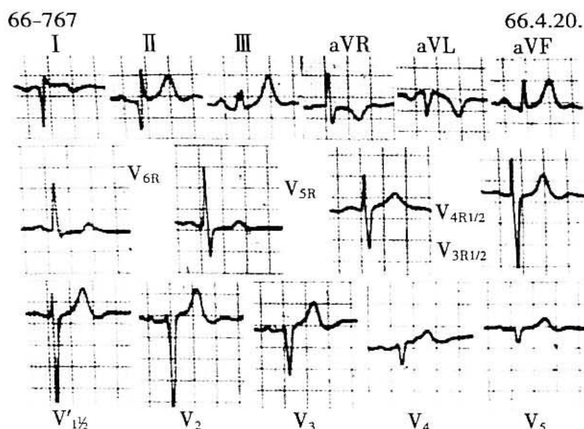


图 16-11-15 真正右位心(镜像右位心)的心电图
图示Ⅰ导联P波倒置,QRS波呈Qr型,T波倒置为主,为通常Ⅰ的倒影。aVR P波双相,Rs型,类似通常的aVL,而aVL P波倒置,rS型,T波倒置,类似通常的aVR。V_5、V_4、V_3、V_2 分别类似通常的 V_{5R}、V_{4R}、V_{3R}、V_1。V_1、V_{3R}、V_{4R}、V_{5R}、V_{6R}则分别类似通常的 V_2、V_3、V_4、V_5 和 V_6。本图 aVR T 波倒置,V_{5R}和 V_{6R} ST 段略压低,提示有心肌损害

五、其他无分流的先天性心脏血管病

(一) 原发性肺动脉扩张(idiopathic dilatation of the pulmonary artery) 指肺动脉总干扩大而无其他畸形,可能是胚胎发育期中,动脉干的分化不均,以致肺动脉较大而主动脉较小所致。患者多无症状。体检示心浊音界不增大,肺动脉瓣区有3级以下的收缩期吹风样杂音和收缩喷射音、第二心音分裂并略亢进。X线示肺动脉段凸出,心影不大,肺血管阴影正常。心电图正常、超声心动图示肺动脉总干增宽,心导管检查无异常,心血管造影示肺动脉总干扩张。本病预后良好,无须特殊治疗。

(二) 特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension, IPAH) 指肺小动脉原发增生性病变所致的闭塞性肺动脉高压,其病因可能是多方面的,先天性的肺小动脉病变是其中之一(见本篇第十二章第三节"肺动脉高压")。

(三) 左侧上腔静脉永存(persistent left superior vena cava) 亦称双侧上腔静脉畸形,由胎儿期的左前主静脉与左Cuvier管不闭合而形成,多引流入冠状静脉窦。本病多合并其他先天性心血管畸形,但单纯性者不引起明显病理生理变化,也无明显症状和体征。X线示半数患者主动脉弓的左上缘有新月状的血管影向上延至近左锁骨处,使上纵隔阴影呈V形增宽。心电图无变化,超声心动图可探测到扩张的冠状静脉窦。右心导管检查时如心导管进入畸形的左侧上腔静脉或心血管造影时显示此静脉则可确立诊断。单纯双侧上腔静脉无须治疗,但如果此静脉引流入左心房而引起发绀,可施行该静脉下端结扎术治疗。

第三节 左至右分流的先天性心脏血管病

一、心房间隔缺损

心房间隔缺损(atrial septal defect, ASD)是成人中最常见的先天性心脏病,为胚胎发育过程中,房间隔的发生、吸收和融合出现异常,导致左、右心房之间残留未闭的缺损,女性较多见,男女比例约为1∶2～1∶4。

【病理解剖】

心房间隔缺损有下列不同的解剖类型:

(一) 第一孔未闭型缺损 也称原发孔型缺损,位于心房间隔的下部,一般较大,其下缘缺乏心房间隔组织,而由心室间隔的上部和二尖瓣与三尖瓣所组成;常伴有二尖瓣前瓣叶的裂缺,导致二尖瓣关闭不全,少数还有三尖瓣隔瓣叶裂缺。

(二) 第二孔未闭型缺损 也称继发孔型缺损,位于心房间隔的中部卵圆窝处,直径较大,常在1～3cm之间,约占所有心房间隔缺损的80%。部分患者缺损位置较低,下缘缺乏心房间隔组织,而连入下腔静脉入口处,称为低位缺损。

(三) 高位缺损 位于心房间隔的上部,上缘连接上腔静脉开口处,一般较小。

(四) 冠状静脉窦部缺损 位于正常冠状静脉窦开口处。

(五) 心房间隔完全缺失 形成单心房,如心室间隔仍然完好,则形成一房二室的三心腔畸形(参见本篇第十一章第四节"右至左分流的先天性心脏血管病"中"单心房")。此种畸形极为少见,其临床表现与一般心房间隔缺损有所不同。

(六) 卵圆孔未闭 胎儿期左、右心房之间有卵圆孔沟通,出生后逐渐关闭。但仍有20%～25%的人虽然功能上关闭,但解剖学上未完全关闭称为卵圆孔未闭。

心房间隔缺损患者30%可合并其他先天性畸形,如肺静脉畸形引流入右心房、左侧上腔静脉永存、二尖瓣狭窄(包括后天性二尖瓣狭窄形成Lutembacher综合征)、肺动脉口狭窄、三尖瓣闭锁或三尖瓣下移畸形、二尖瓣脱垂等。

【病理生理】

左心房的压力通常高于右心房,故心房间隔缺损时左心房的血液分流入右心房。分流量的大小随缺损和肺循环阻力的大小、右心室的相对顺应性以及两侧心房的压力差而不同。此时右心室不但接受由上下腔静脉流入右心房的血液,同时还接受由左心房流入右心房的血液,故右心室的工作负担增加,排血量增大。但大量血液在从右心房到右

心室、肺血管、左心房，最后又回到右心房这一途径中进行的循环是无效循环。肺循环的血流量增加，常达到体循环的 2～4 倍，体循环的血流量则正常或略降低。长期的肺血流量增加，可导致肺小动脉内膜增生，管腔狭窄，肺动脉阻力增高而出现显著的肺动脉高压(图 16-11-16)。

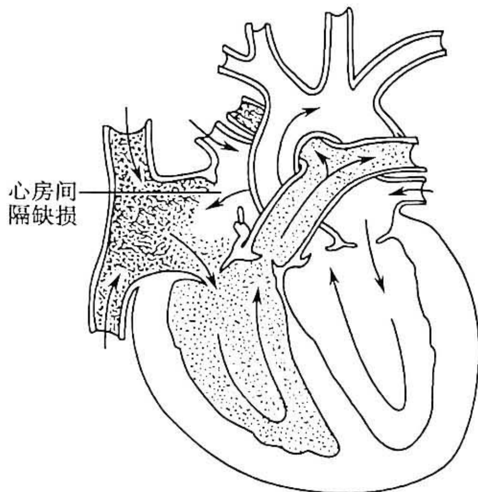


图 16-11-16　心房间隔缺损解剖生理示意

图示左心房的动脉血经心房间隔缺损分流入右心房，动静脉血液混合流动于右心房、右心室和肺动脉之中。图中上、下腔静脉和右心房上部用密集黑点代表流动静脉血，左心房无黑点代表流动动脉血，右心房下部、右心室和肺动脉的稀疏黑点代表动静脉血混合流动

本病心脏的增大以右心室与右心房为主，常肥厚与扩大并存，肺动脉及其分支扩大。左心室工作负担不增加，流经左心房的血液虽然增加，但可通过心房间隔缺损和二尖瓣孔两个出口来排血，因此都不增大，但在第一孔未闭而伴有二尖瓣关闭不全时，则左心室亦可增大。Lutembacher 综合征时右心室、右心房和肺动脉总干增大更明显，左心室每搏输出量减少显著。

合并显著的肺动脉口狭窄、三尖瓣闭锁或下移畸形、显著的肺动脉高压等，或合并右心衰竭时，右心房压力高于左心房，此时分流转为右至左，当动脉血氧饱和度低于 85% 时出现发绀。在高位和低位的缺损中，上腔静脉和下腔静脉的血液也可有一部分直接流入左心房，但一般不引起发绀。

【临床表现】

(一) 症状　本病症状轻重不一，轻者可全无症状，仅在检查时被发现。重者可表现为劳累后心悸、气喘、乏力、咳嗽和咯血。小儿则可能有进食困难，频发呼吸道感染，甚至发育障碍。一般情况下，患者无发绀，但如右至左分流时则可出现发绀。初生婴儿由于胎儿期的肺循环高阻力状态尚存在，也可能有短时期的右至左分流而有短暂的发绀。本病可发生阵发性室上性心动过速、心房扑动、颤动等心律失常，以 30 岁后多见。偶由于扩大的肺动脉压迫喉返神经而引起声音嘶哑。并发感染性心内膜炎者少见。后期可以出现心力衰竭。

(二) 体征　缺损较小的患者可能无明显的体征，而缺损较大的患者可能发育较差，体格瘦小，左前胸隆起，甚至胸脊柱后凸。心脏血管方面可出现下列体征。

1. 心脏浊音界可增大，右心室增大时在胸骨左缘、剑突下可见心尖搏动，触诊可及抬举样搏动。

2. 胸骨左缘第 2 肋间可听到 2～3 级收缩期吹风样杂音，为喷射性，为肺循环血流量增多及相对性肺动脉瓣狭窄所致，多数不伴有震颤。在杂音之前，第一心音之后可听到短促而高亢的收缩期喷射音(喀喇音)。

3. 肺动脉瓣区第二心音明显分裂并增强，此种分裂在呼吸周期和 Valsalva 动作时无明显改变(固定性分裂)。

4. 肺动脉压力明显升高时，在肺动脉瓣区可听到由于相对性肺动脉瓣关闭不全而引起的舒张期吹风样杂音，在胸骨左缘 3～5 肋间可闻及 2～3 级三尖瓣反流杂音，呈吹风样，向心底部传导。

5. 第一孔未闭型伴有二尖瓣关闭不全的患者，在心尖区可听到收缩期吹风样杂音。

6. 周围动脉搏动较弱，颈静脉可能显示明显的 a 波。

【辅助检查】

(一) X 线检查　典型的改变有：肺野充血，肺动脉增粗，肺动脉总干弧明显凸出；肺门血管影粗而搏动强烈，形成所谓肺门舞蹈；右心房和右心室增大，主动脉弓影缩小。第一孔未闭型伴有二尖瓣关闭不全者则左心室亦有增大(图 16-11-17)。



图 16-11-17　心房间隔缺损的 X 线像正位片

图示心影增大，主动脉结较小，肺动脉总干弧膨隆，肺门血管影粗，肺充血，肺野血管影增多

（二）心电图检查　可有三种类型的变化：不全性右束支阻滞、完全性右束支阻滞和右心室肥大，而以前者为最多见。此外，心电图 P 波可能增高，心电轴可右偏，PR 间期可能延长。第一孔未闭型的患者 PR 间期延长，心电轴可左偏并可能有左心室肥大的表现（图 16-11-18）。

（三）超声心动图检查　二维超声心动图可显示房间隔缺损处超声反射的失落（图 16-11-19），超声造影可进一步证实缺损的存在。彩色多普勒血流显像可显示分流的部位。而动态三维超声心动图还能立体显示其结构（图 16-11-20）。

（四）磁共振电子计算机断层显像　磁共振断层显像可在不同水平显示心房间隔的缺损（图 16-11-21）。

（五）超速螺旋电子计算机 X 线断层显像（CT）　通过多个切面的扫描可精确并系统地显示心房间隔的形态学特征。

（六）心脏导管检查　右心导管检查可发现从右心房开始至右心室和肺动脉的血液氧含量均高出腔静脉血的氧含量达 1.9Vol% 以上，说明在心房水平有左至右分流存在。

心导管可能通过缺损由右心房进入左心房（图 16-11-22）。使用 Swan-Ganz 导管通过热稀释法可测定心腔、肺血管压力、心排血量，计算出阻力、分流量的大小，发现器质性或功能性的肺动脉口狭窄。

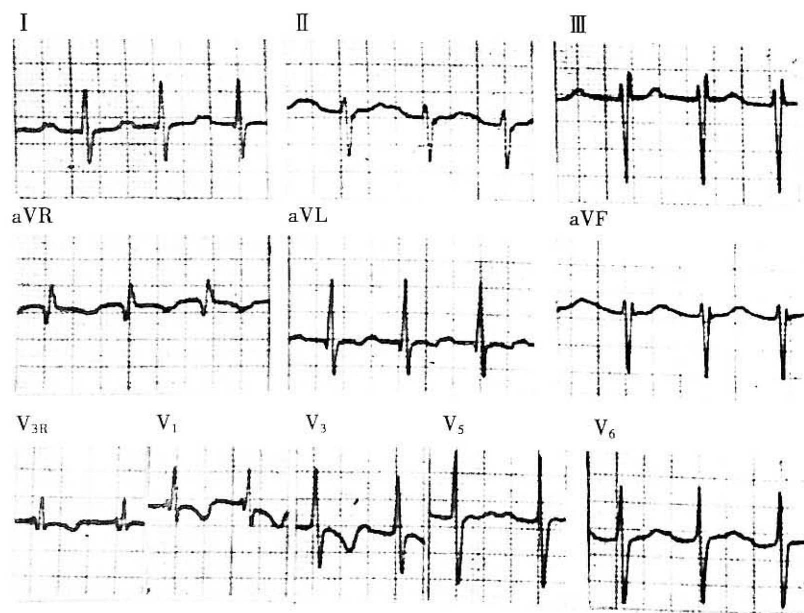
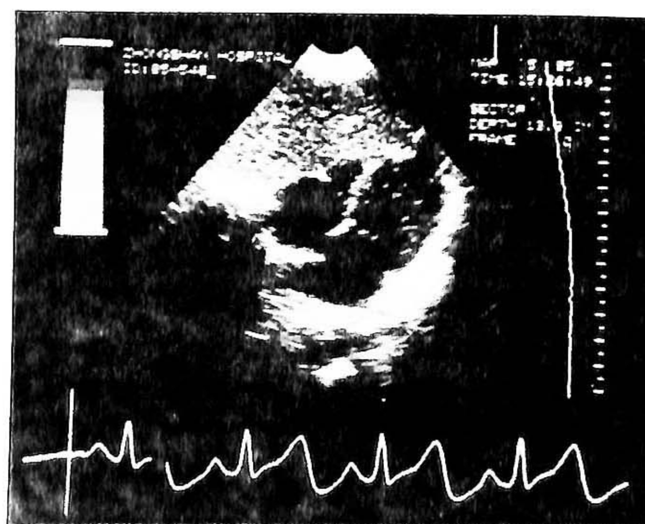


图 16-11-18　心房间隔缺损的心电图
图示第一度房室传导阻滞以及不完全性右束支传导阻滞



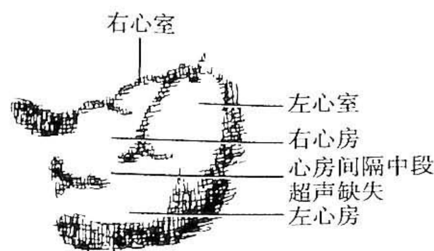


图 16-11-19　第二孔型心房间隔缺损的二维超声心动图剑突下四腔心切面像
显示心房间隔中段回声缺失

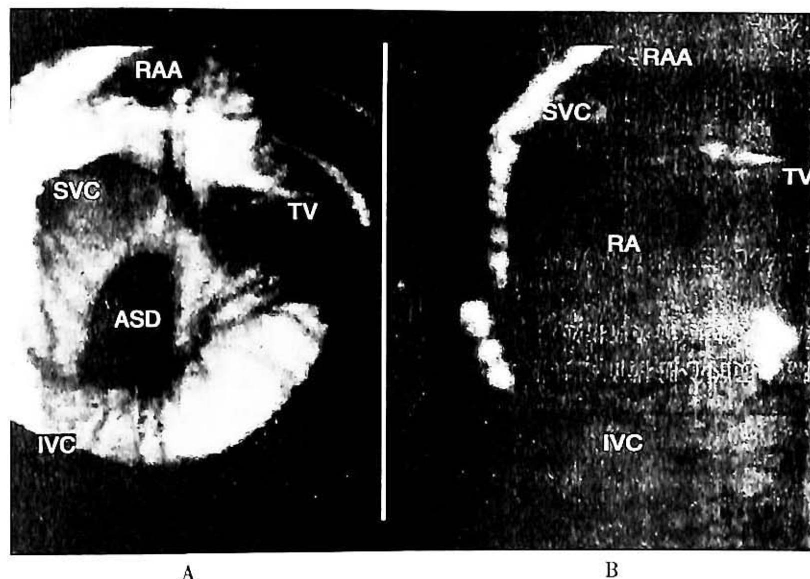


图 16-11-20　心房间隔缺损动态三维超声显像

避去部分右心房壁从心房间隔右心房面向左心房观察。A. 心房间隔及其中、下部的缺损(ASD)　B. 同一部位二维超声显像

RAA:右心耳;SVC:上腔静脉;TV:三尖瓣;IVC:下腔静脉



图 16-11-21　心房间隔缺损(第二孔型)的磁共振断层显像

箭头从左房指向心房间隔缺损



图 16-11-22　心房间隔缺损右心导管检查的 X 线像正位片

图示心导管从右大隐静脉送入,经下腔静脉进入右心房,越过心房间隔缺损而进入左心房

【诊断与鉴别诊断】

根据典型的体征和实验室检查结果,诊断本病不太困难,下列情况要注意鉴别。

(一)本病体征不很明显的患者需与正常生理情况相鉴别　胸骨左缘第 2 肋间闻及 2 级吹风样收缩期杂音,伴有第二心音分裂或亢进,在正常儿童中亦可见到,可行 X 线、心电图和超声心动图检查,或进一步作磁共振或 X 线、CT、右心导管检查等来确诊。

(二)较大的心室间隔缺损　因左至右的分流量大,其 X 线、心电图表现和有些体征与本病可极为相似,可能造成鉴别诊断上的困难。但心室间隔缺损杂音的位置较低,常在胸骨左缘第 3、4 肋间,且多伴有震颤,左心室常有增大等可资鉴别。在儿童患者,尤其是与第一孔未闭型的鉴别仍然不易,此时超声心动图、右心导管检查等可有助于确立诊断。

此外,左心室-右心房沟通的患者,其体征类似高位心室间隔缺损,超声心电图、右心导管检查可明确诊断。

16

（三）瓣膜型单纯肺动脉口狭窄 其体征、X线和心电图的表现，与本病有许多相似之处。但瓣膜型肺动脉口狭窄时杂音较响，常伴有震颤，而肺动脉瓣区第二心音减轻或听不见；X线片示肺野清晰，肺纹稀少，超声心动图见肺动脉瓣的异常，右心导管检查发现右心室与肺动脉间有收缩期压力阶差而无分流的证据，可资鉴别。

（四）部分性肺静脉畸形引流 这种部分肺静脉引流入右心房或右心房附近静脉的畸形，产生在右心房部位左至右的分流，其所引起血流动力学的改变与心房间隔缺损极为相似。超声心动图未见房间隔处超声反射失落、肺静脉CT造影可清楚显示异位引流肺静脉的位置和形态。临床上常见右侧肺静脉畸形引流入右心房与心房间隔缺损合并存在，右心导管检查时心导管可从右心房不经左心房而直接进入肺静脉，有助于确诊。

（五）特发性肺动脉高压 其体征和心电图表现，与本病颇相类似；X线检查亦可发现肺动脉总干弧凸出，肺门血管影增粗，右心室和右心房增大；但肺野不充血或反而清晰。超声心动图、右心导管检查可发现肺动脉压明显增高而无左至右分流的证据。

【预后】

本病预后一般较好，平均自然寿命约50岁，亦有存活到80岁以上者。但缺损大者易致心律失常，如心房颤动，还可发生肺动脉高压和心力衰竭，预后差。第一孔未闭型缺损预后更差。

【治疗】

本病传统的治疗是外科手术修补。应用低温麻醉或人工心肺装置进行体外循环，暂时中断心脏的血流，在直视下进行缺损修补，手术死亡率在1%以下；第一孔未闭型缺损的修补较难，手术危险性较大。在手术后的10～20年内，约5%的患者可出现室上性快速性心律失常和房室传导阻滞。

目前房间隔缺损介入治疗已趋成熟，对于：①年龄≥3岁；②缺损直径在5～36mm之间；③右心容量负荷增加；④缺损四周残端边缘大于5mm、二尖瓣残端大于7mm的第二孔型缺损的患者可行介入治疗（图16-11-23），肺动脉高压而致右至左分流的患者不宜手术或介入治疗，第一孔未闭型和冠状静脉窦部缺损者不宜作介入治疗。

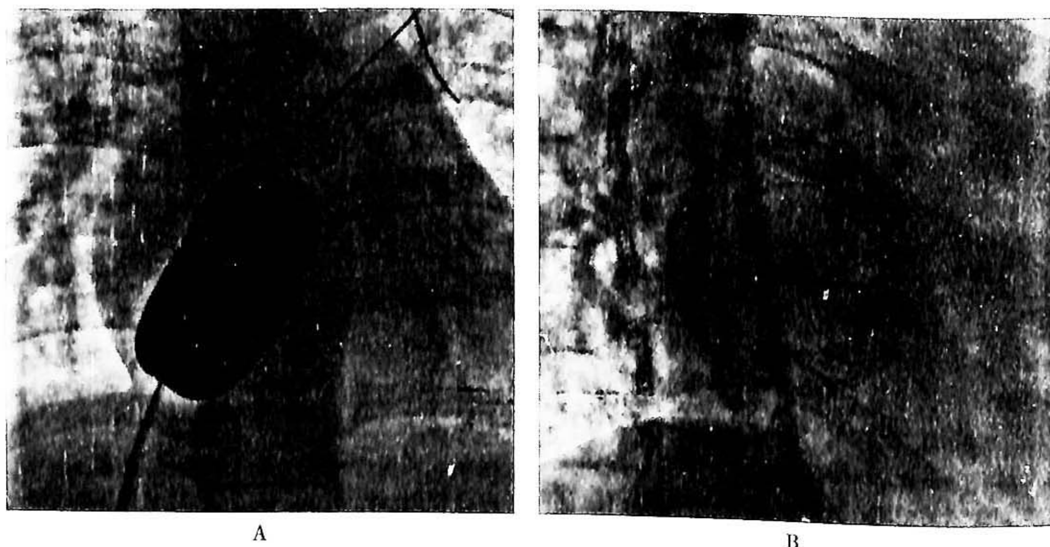


图16-11-23 经皮心导管封堵心房间隔缺损

A. 为测量球囊测定心房间隔缺损的大小 B. 为封堵器封堵后的右前斜20°加足20°位X线图像

二、心室间隔缺损

心室间隔缺损（ventricular septal defect，VSD）是常见的先天性心脏病病种。在新生儿中的发生率约为3.0‰～3.5‰，在儿童先天性心脏病尸检中最常见。一般所称心室间隔缺损是指单纯的，而不是合并其他畸形的心室间隔缺损。本病在男性略多见。

【病理解剖】

心室间隔缺损的分类目前尚无统一的方法，根据缺损的解剖位置，过去分为肌肉部和隔膜部两大类型。前者位置较低（亦称低位缺损），多较小，较少见；后者位置较高（亦称高位缺损），多较大，较多见。但实际上位于膈膜部的缺损其附近的肌肉部也常受累，因此这一分类从解剖学上看并不妥当。

目前多将心室间隔缺损分为下列四种类型。

（一）室上嵴上型 位于室上嵴之上前，肺动脉瓣和主动脉瓣之下，可伴有主动脉瓣关闭不全。此型位置最高，较少见，亦称球间隔缺损。

（二）室上嵴下型 位于室上嵴之下后，在左心室侧靠近主动脉瓣瓣叶交界处，在右心室侧可能伸延到三尖瓣瓣

叶之下，此类缺损常见，大小不等，亦称膜部缺损。

（三）房室共道型　位于三尖瓣瓣叶的下后，向前伸到左心室流出道，其上缘为三尖瓣瓣环，其下缘为室间隔的低部，较少见。

（四）流入道型　位于室间隔的流入道，即肌肉部缺损，较少见，可为单个的（相当于 Roger 病）或多个的缺损。

缺损的大小由直径 0.2～3.0cm 不等，巨大的缺损或心室间隔缺失，则可形成极少见的单心室，如此时心房间隔完整则形成一室两房畸形（参见本篇第十一章第四节"右至左分流的先天性心脏血管病"中"单心室"）。

心室间隔缺损可与心房间隔缺损、动脉导管未闭、大血管错位、主动脉瓣关闭不全、肺动脉口狭窄等合并存在。

【病理生理】

在心室收缩期左心室压力高于右心室，故心室间隔缺损的分流是自左至右。分流量主要取决于缺损的大小和肺循环的阻力。缺损小、肺循环阻力增高者，肺循环血流量仅略大于体循环；缺损大和肺循环阻力低者，肺循环血流量可为体循环血流量的 3～5 倍。通过肺循环回到左侧心腔的血流相应地增多，因此缺损大者可显著地增加左心室负担，右心室负担亦加重，故左心室和右心室均可增大。肺循环血流量大又可使肺动脉压增高，并逐渐促使肺循环阻力增高而产生肺动脉显著高压，待肺动脉血压增高到等于或高于体循环血压时，则出现双向或右至左的分流而出现发绀，即形成所谓艾森门格综合征（图 16-11-24）。

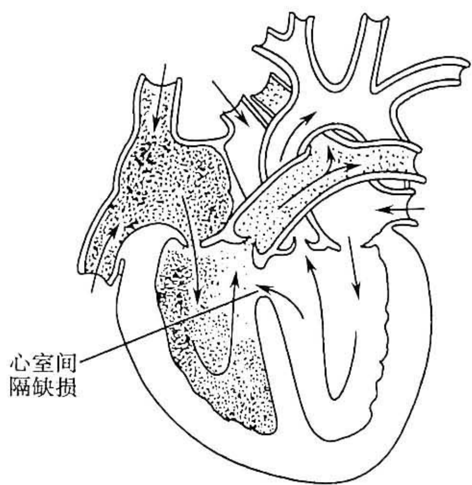


图 16-11-24　心室间隔缺损解剖生理示意

图示流动于左心室的动脉血（无黑点）经心室间隔缺损分流入右心室与静脉血（密集黑点）混合，动静脉血液混合流动于右心室上部和肺动脉中（稀疏黑点）

【临床表现】

（一）症状　缺损小、分流量小的患者可无症状，生长发育不受影响。缺损大者可有发育不良、劳累后心悸、气喘、咳嗽、乏力、肺部感染等症状。后期可有心力衰竭。当肺动脉压显著增高而有右至左分流时可有发绀、杵状指（趾）。本病易于发生感染性心内膜炎，少数可伴有心脏传导阻滞。

（二）体征　本病的肺动脉高压，亦可由于先天性缺陷使胎儿期中肺循环的高阻力状态持续至出生后 1～2 年仍不转为低阻力状态而引起，病婴的肺小动脉中膜增厚，肺动脉阻力持续增高，在儿童期即可出现发绀。

1. 典型的体征是位于胸骨左缘第 3、第 4 肋间的响亮而粗糙的全收缩期吹风样反流型杂音，其响度常可达 4～5 级，常将心音掩没，几乎都伴有震颤。此杂音可在心前区广泛传播也可较为局限。

2. 缺损大的患者，发育较差，可有心脏增大，心尖搏动增强，肺动脉瓣区第二心音亢进与分裂，心尖区有舒张期隆隆样杂音（相对性二尖瓣狭窄）。

3. 肺动脉显著高压的患者，胸骨左缘第 3、第 4 肋间的收缩期杂音减轻，但在肺动脉瓣区可能有舒张期吹风样杂音（相对性肺动脉瓣关闭不全），第二心音亢进，右至左分流时有发绀和杵状指（趾）。

【辅助检查】

（一）X 线检查　缺损小的可无异常发现，缺损大的有肺充血，肺血管影增粗，肺动脉总干弧凸出及左、右心室增大。肺动脉显著高压时，有显著的右心室增大。

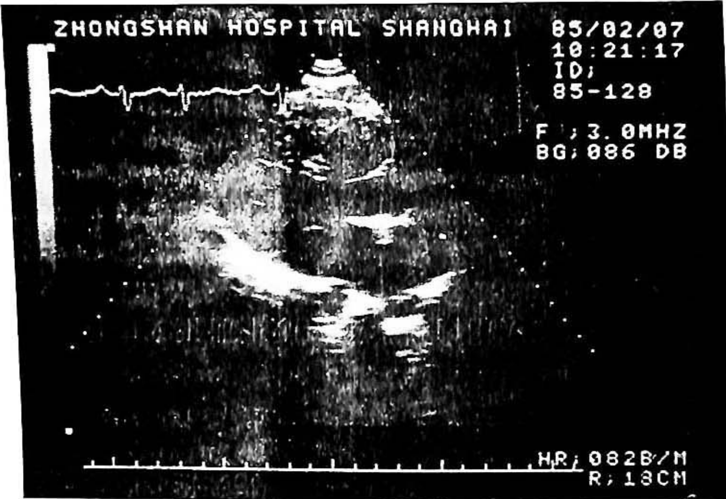
（二）心电图检查　缺损小的心电图正常，缺损大的可示左心室肥大，左、右心室合并肥大，右束支传导阻滞等变化。肺动脉显著高压时，心电图示右心室肥大伴有劳损。

（三）超声心动图检查　可见心室间隔回声的连续性中断，同时左心室内径增大，有时尚有左心房增大，右心室流出道和肺动脉增宽，超声造影可进一步证实缺损的存在。巨大缺损或单心室时则完全探测不到心室间隔的反射波（图 16-11-25）。彩色多普勒血流显像对探测小的缺损和对缺损的定位和分型很有价值。

（四）磁共振电子计算机断层显像　横面磁共振断层显像可从心室间隔的肌肉部显示到膜部，有助于缺损的定位和定量（图 16-11-26）。

（五）心脏导管检查　右心导管检查发现从右心室开始至肺动脉，血液氧含量较右心房的血液氧含量高出 0.9Vol%以上，即显示在右心室水平有左至右分流。肺动脉和右心室压可增高。缺损小的患者作血液氧含量检查也许不能发现分流的存在，而需要用更为敏感的检查方法才能发现。如用带有铂电极的心导管，放在右侧心脏各部，患者吸入氢气，作氢稀释曲线测定，可以发现从右心室水平开始曲线提前到达，其到达时间短于 4 秒，从而证实有较小的分流存在。

（六）选择性心血管造影　选择性左心室造影可见左



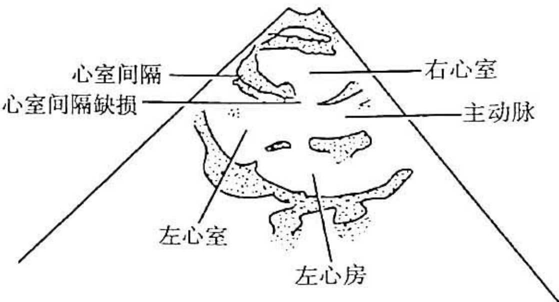


图 16-11-25　心室间隔缺损的二维超声心动图长轴切面像

右图为示意图，标示各心腔和心室间隔缺损位置



图 16-11-26　心室间隔缺损的心脏横面磁共振成像

图示心室间隔膜部有大缺损（箭头所指处）

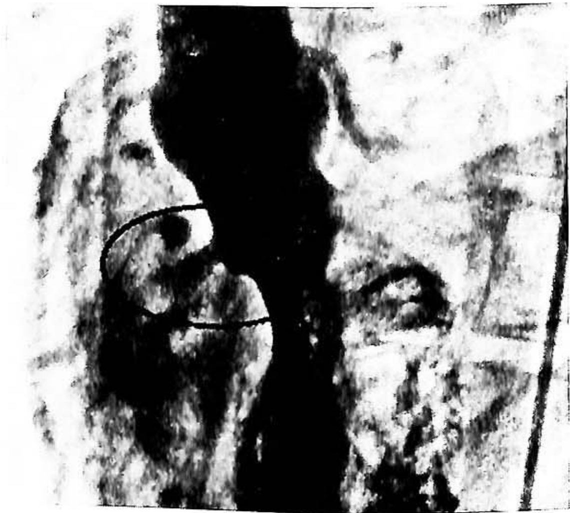


图 16-11-27　左前斜位左心室造影显示室间隔缺损

左心室造影可见对比剂通过心室间隔缺损进入右心室

心室显影时右心室也显影，左心室造影可清楚显示室间隔缺损的大小和形态（图 16-11-27）。

【诊断与鉴别诊断】

根据典型的杂音、X 线和心电图检查的发现，诊断本病不太困难，结合超声心动图、左、右心导管检查，大多可以确诊。鉴别诊断要考虑下列各病。

（一）心房间隔缺损　大心室间隔缺损，尤其在儿童患者，需与心房间隔缺损相鉴别，其鉴别要点见本节"心房间隔缺损"。

（二）肺动脉口狭窄　瓣膜型的肺动脉口狭窄的收缩期杂音位于胸骨左缘第 2 肋间，一般不致与心室间隔缺损的杂音混淆。漏斗部型的肺动脉口狭窄，杂音常在胸骨左缘第 3、4 肋间听到，易与心室间隔缺损的杂音混淆。但前者肺循环不充血，肺纹理稀少，右心导管检查可发现右心室与肺动脉间的收缩期压力阶差，而无左至右分流的表现，可以确立前者的诊断。但心室间隔缺损和漏斗部型的肺动脉口狭窄可以合并存在，形成所谓"非典型的法洛四联症"，且可无发绀，因此需加注意。

（三）主动脉口狭窄　瓣膜型主动脉口狭窄的收缩期杂音位于胸骨右缘第 2 肋间，并向颈动脉传导，不致与心室间隔缺损的杂音混淆。但主动脉瓣下狭窄，则杂音位置较低，可在胸骨左缘第 3、4 肋间听到，又可能不向颈动脉传导，需与心室间隔缺损的杂音相鉴别。

（四）梗阻性肥厚型心肌病　肥厚型心肌病有左心室流出道梗阻者可在胸骨左下缘听到收缩期杂音，其位置和性质与心室间隔缺损的杂音类似，但此病杂音在下蹲时减轻，半数患者在心尖部有反流性收缩期杂音，脉搏呈双峰状，X 线示肺无主动性充血，心电图示左心室肥大和

劳损的同时有异常深的 Q 波，超声心动图见心室间隔明显增厚、二尖瓣前瓣叶收缩期前移(SAM)，心导管检查未见左至右分流，而左心室与流出道间有收缩期压力阶差，选择性左心室造影示心室腔小、肥厚的心室间隔凸入心腔。

(五) 心室间隔缺损伴有主动脉瓣关闭不全　室上嵴上型的心室间隔缺损，如恰位于主动脉瓣之下，可能将主动脉瓣的一叶拉下，或由于此瓣膜下部缺乏组织支持被血流冲击进入左心室等原因，而产生主动脉瓣关闭不全。此时心室间隔缺损本身所引起的收缩期杂音，加上主动脉瓣关闭不全所引起的舒张期杂音，可在胸骨左缘第 3、4 肋间处产生来往性杂音，类似于动脉导管未闭或主动脉-肺动脉间隔缺损的杂音。但本病杂音多缺乏典型的连续性，超声心动图和心导管检查可助鉴别。

【预后】

缺损不大者预后良好，其自然寿命甚至可达 70 岁以上；小的则有可能在 10 岁以前自行关闭。缺损大者 1～2 岁时即可发生心力衰竭，但以后可能好转数年。有肺动脉高压者预后差。

【治疗】

(一) 外科手术　是传统治疗方法。在体外循环的条件下行缺损的直视修补。缺损较小的，可以直接缝合，较大的需要补上塑料海绵人工组织补片。

一般认为缺损小、X 线和心电图表现正常的患者，可不必施行手术治疗；肺动脉显著高压，引起了右至左分流的患者，不宜手术治疗。其他患者，包括肺动脉压正常而有中等量以上的左至右分流，肺动脉压显著增高但尚无右至左分流者，都可考虑手术治疗。手术宜在 2～14 岁间施行。左至右分流量大而婴儿期即出现心力衰竭者，可先行肺动脉环扎术作为姑息性治疗，以后再施行直视手术，但亦可在婴儿期中行直视纠正。不施行手术的患者要注意预防感染性心内膜炎。

(二) 介入治疗　继房间隔介入治疗之后，室间隔缺损的介入封堵治疗也趋于成熟。其适应证为：

1. 膜周部缺损　①年龄≥3 岁；②体重≥10kg；③有血流动力学改变的单纯性缺损，直径＞2mm(儿童)，3～14mm(成人)；④缺损上缘距主动脉右冠瓣≥1mm，无主动脉右冠瓣脱入。

2. 肌肉部缺损　儿童直径≥2mm，成人≥3mm(图 16-11-28)。

3. 外科手术后尚有残余分流的缺损　重度肺动脉高压，伴右至左分流者不宜手术或介入治疗。

缺损大，封堵器放置后会影响主动脉瓣、房室瓣功能，影响左心室、右心室流出道者，或影响传导系统功能者，不宜介入治疗。

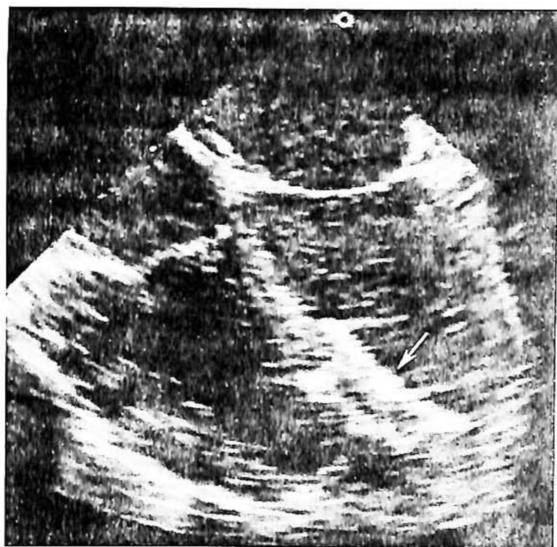


图 16-11-28　肌部心室间隔缺损封堵术后经食管超声心动图表现

示封堵器位于心室间隔肌部(箭头所示)

三、动脉导管未闭

动脉导管未闭(patent ductus arteriosus，PDA)多见于女性，男女比例约为 1∶3。

【病理解剖】

动脉导管连接肺动脉总干(或左肺动脉)与降主动脉，位于左锁骨下动脉开口处之下；胎儿期肺尚无呼吸作用，故大部分血液不进入肺内，由肺动脉经动脉导管转入主动脉。出生后随肺部呼吸功能的发展和肺血管的扩张，肺动脉阻力和压力迅速下降，动脉导管失去作用，且由于前列腺素 E 分泌减少等原因动脉导管发生收缩并逐渐闭塞。95％的婴儿在出生后 1 年闭塞(其中 80％的婴儿在出生后第 3 个月闭塞)，如此时仍未闭塞，即为动脉导管未闭。

未闭的动脉导管按形态分为管型、窗型和漏斗型三种类型，其长度从 2～30mm 不等，直径 1～10mm 不等，有报道大至 28mm 者，窗型者则几乎没有长度，漏斗型者肺动脉端较窄。本病可与其他先天性心脏血管病合并存在，常见的是主动脉缩窄、大血管错位、肺动脉口狭窄、心房间隔或心室间隔缺损等。

【病理生理】

分流量大小与导管粗细及主肺动脉压差有关，在无并发症的动脉导管未闭，由于主动脉压高于肺动脉压，故无论在心脏收缩期或舒张期中，血液的分流均由左至右，即由主动脉连续地流入肺动脉。于是肺循环接受右心室和主动脉两处的血流，使肺血流量增多，并常达体循环血流量的 2～4 倍，使肺动脉及其分支扩大，回流至左心房和左心室的血

16

液亦相应增加，使左心室的负荷加重，左心室增大。由于在心脏舒张期中，主动脉血液仍分流入肺动脉，故周围动脉舒张压下降，脉压增宽（图 16-11-29）。

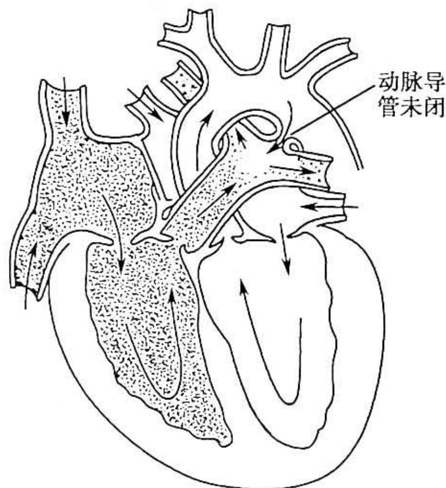


图 16-11-29　动脉导管未闭解剖生理示意

图示主动脉的动脉血（无黑点）经未闭的动脉导管进入肺动脉，与其中的静脉血（密集黑点）混合后向前流动（稀疏黑点）

未闭动脉导管较粗，分流至肺动脉血量大者可引起肺动脉压力轻度增高。开始时为动力性高压，久之肺小动脉管壁增厚、硬化，出现梗阻性肺动脉高压。此时肺动脉压显著增高，甚至压力超过主动脉而发生右至左分流，出现发绀，因分流部位在降主动脉左锁骨下动脉远侧，故青紫仅见于下半身，称差异性青紫，晚期可出现口唇发绀、杵状指（趾）。

【临床表现】

（一）症状　随病变严重程度而不同。轻型者无症状，重的有乏力、劳累后心悸、气喘、胸闷、咳嗽、咯血等。少数有发育不良。部分可发生感染性动脉内膜炎，未经治疗的患者晚期可出现心力衰竭、肺动脉显著高压而有发绀、肺动脉或未闭的动脉导管破裂出血等。

（二）体征

1. 最突出的体征是在胸骨左缘第 2 肋间有响亮的连续性机器声样杂音，占据几乎整个收缩期与舒张期，在收缩末期最响并伴有震颤，向左上胸及背部传播。个别患者杂音最响位置可能在第 1 肋间或第 3 肋间。在婴儿期、伴有肺动脉高压或并发充血性心力衰竭者，由于主动脉与肺动脉之间压力阶差发生变化，以致听诊时无此连续性杂音，而只有收缩期杂音或无显著杂音。

2. 分流量较大的患者可有心脏浊音界增大，心尖搏动增强（抬举样心尖搏动），心尖区有舒张期杂音（相对性二尖瓣狭窄），肺动脉瓣区第二心音增强或分裂（但多被杂音所掩没而不易听到），类似主动脉瓣关闭不全的周围循环体征，包括舒张压降低，脉压增宽、水冲脉、毛细血管搏动和周围动脉枪击声等。

【辅助检查】

（一）X 线检查　在分流量小的患者可无异常发现。在分流量较大的患者，可见肺充血、肺动脉影增粗和搏动强、肺动脉总干弧凸起、主动脉弓影明显、左心室增大。近半数患者可见主动脉在动脉导管附着处呈局部漏斗状凸起，称为漏斗征，其表现在正位片中为主动脉结阴影下方并不内收，而继续膨隆，肺门血管影增粗，肺充血向左外膨隆，随后再向内呈斜波状移行于降主动脉阴影。在左前斜位片中见在降主动脉开始处主动脉骤然向内收缩。偶尔在左侧位片中可见在主动脉弓的下端附近有未闭的动脉导管小片钙化阴影（图 16-11-30）。

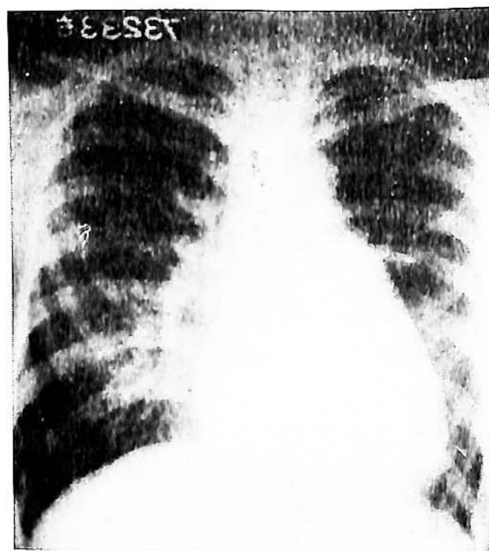


图 16-11-30　动脉导管未闭的 X 线正位片

图示左心室增大，主动脉增宽，肺动脉总干弧膨隆，肺门血管影增粗，肺充血

（二）心电图检查　可有四种类型的变化：正常、左心室肥大、左右心室合并肥大和右心室肥大，后两者均伴有相应程度的肺动脉高压。

（三）超声心动图检查　可见左心室内径增大、二尖瓣活动幅度及速度增加。二维超声心动图可能显示出未闭的动脉导管。彩色多普勒血流显像可探测到从降主动脉经未闭动脉导管进入肺动脉的血流。

（四）心脏导管检查　右心导管检查的主要发现是肺动脉血氧含量较右心室的血氧含量高出 0.5Vol% 以上，肺血流量增多，肺动脉和右心室压力可能正常或略为增高，心导管可能由肺动脉通过未闭的动脉导管进入降主动脉（图 16-11-31）。肺动脉压显著增高者可有双向性或右至左分流，此时动脉血氧含量尤其是下肢动脉血氧含量降低。

在未闭动脉导管较细左至右分流量少的患者，可用带

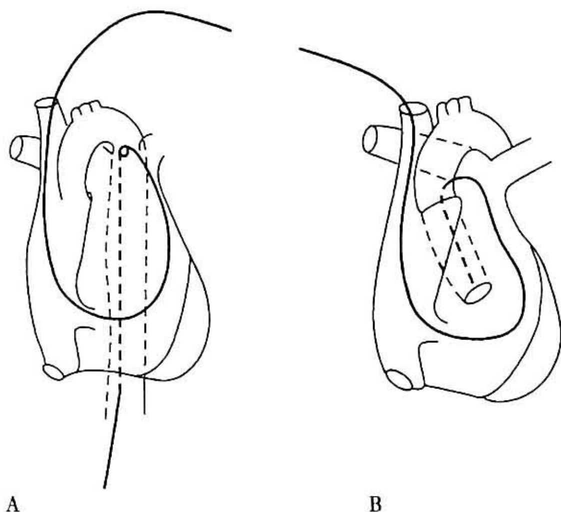


图 16-11-31　右心导管检查心导管通过未闭动脉导管和主、肺动脉间隔缺损进入主动脉示意

A. 自左贵要静脉送入心导管，心导管由肺动脉通过未闭动脉导管进入主动脉后折入降主动脉　B. 自右贵要静脉送入心导管，心导管由肺动脉通过主、肺动脉间隔缺损进入主动脉后折入升主动脉，其途径与左图不同。心导管进入主动脉后均用虚线来表达

有铂电极的心导管放在右侧心脏各部和肺动脉，患者吸入氢气作氢稀释曲线测定来发现，此时在肺动脉水平曲线提前到达，到达时间短于4秒。

（五）选择性心血管造影　选择性主动脉造影可见主动脉弓显影的同时肺动脉也显影，有时还可显出未闭的动脉导管和动脉导管附着处的主动脉局部漏斗状膨出，有时也可见近段的升主动脉和主动脉弓扩张而远段的主动脉管径较细（图16-11-32A）。

【诊断与鉴别诊断】

根据典型的杂音、X线、心电图和超声心动图改变，一般可作出诊断；右心导管检查等可以进一步确诊。动脉导管未闭需与其他足以引起心脏连续性杂音的疾病相鉴别。

（一）先天性主动脉-肺动脉间隔缺损　为胎儿期主动脉隔发育不全，使主动脉-肺动脉间隔处留有缺损所致，其临床表现类似大的动脉导管未闭，鉴别诊断极为困难。连续性机器声样杂音更响，位置较低（低一肋间）可作为鉴别诊断的参考，但并不很可靠。比较可靠的鉴别诊断方法是右心导管检查时心导管由肺动脉进入主动脉的升部（图16-11-32B）。逆行升主动脉造影见升主动脉与肺总动脉同时显影。二维超声心动图见肺总动脉和主动脉均增宽，其间有缺损沟通，也有助于诊断。如发生肺动脉显著高压出现右至左分流而有发绀时，其上、下肢动脉的血氧含量相等，这点与动脉导管未闭也不相同。

（二）主动脉窦动脉瘤破入右心　由先天性畸形、梅毒或感染性心内膜炎等原因所产生的主动脉窦部动脉瘤，可侵蚀并穿破至肺动脉、右心房或右心室，从而引起左至右的分流。其连续性机器声样杂音与动脉导管未闭极相类似，但位置较低1～2个肋间。本病多有突然发病的病史，如突然心悸、胸痛、胸闷或胸部不适、感觉左胸出现震颤等，随后有右心衰竭的表现，可助诊断。

（三）室上嵴上型心室间隔缺损伴有主动脉瓣关闭不全　鉴别要点见本节“心室间隔缺损”。

（四）其他　凡足以在左前胸部引起类似连续性机器声样杂音的情况，如冠状动静脉瘘、左上叶肺动静脉瘘、左前胸壁的动静脉瘘、左颈根部的颈静脉营营音等，也要注意鉴别。

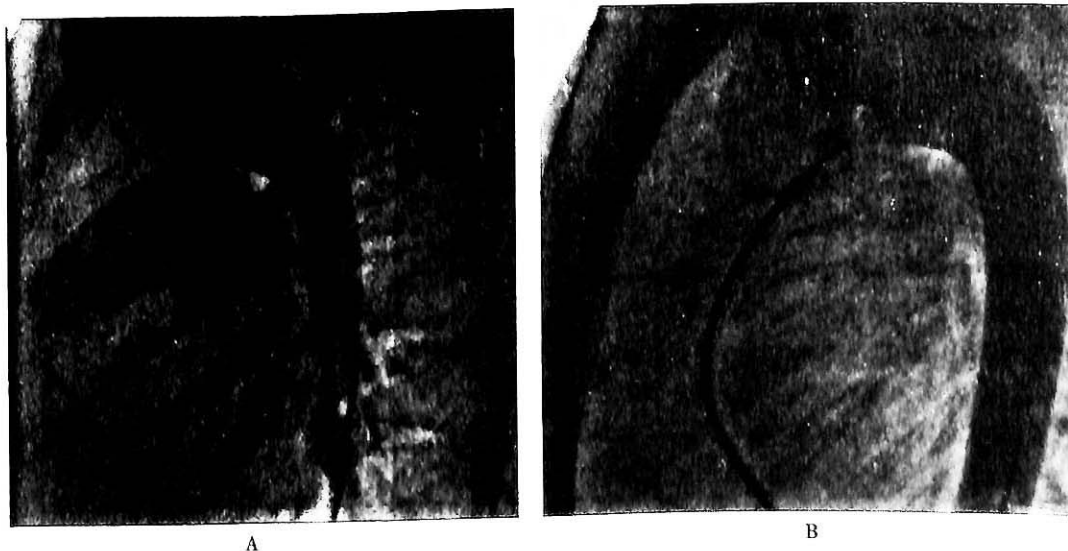


图 16-11-32　动脉导管未闭封堵术前后的主动脉造影

A. 主动脉造影显示主动脉显影的同时未闭的动脉导管和肺动脉显影，未闭的动脉导管呈漏斗状　B. 主动脉造影显示未闭的动脉导管已封堵

【预后】

视分流量大小而定，分流小者预后好，许多患者并无症状且有些寿命如常人。但分流大者可发生心力衰竭，有肺动脉高压而发生右至左分流者预后均差。个别患者肺动脉或未闭动脉导管破裂出血可迅速死亡。易发生感染性心内膜炎。

【治疗】

外科手术是传统的治疗方法，结扎或切断未闭的动脉导管后修补，结扎后约有10%的患者可重新畅通。随着导管技术的发展，目前建议凡已确诊动脉导管未闭的患者，年龄≥6个月，体重≥8kg，均应早期采取介入封堵治疗，除非有禁忌证或合并需外科治疗的疾病。

严重肺动脉高压出现右向左分流，不宜封堵或手术治疗。合并感染性动脉内膜炎者需先予以治疗，待体温正常4周后再行介入或外科治疗。目前这种介入封堵技术能完全取代开胸手术。

发生在早产婴儿的动脉导管未闭，可用影响前列腺素的药物吲哚美辛，每次0.3mg/kg，或阿司匹林每6小时20mg/kg，共4次治疗，动脉导管可能在24～30小时内关闭。

四、主动脉窦动脉瘤

主动脉窦动脉瘤(aortic sinus aneurysm)是一种少见的先天性畸形，但在我国则并不太少。患者男性多于女性。本病是在主动脉窦部包括右主动脉窦、后主动脉窦或左主动脉窦(极少)处形成动脉瘤，瘤体逐渐增大而突入心脏内，其后瘤体继续增大，瘤壁逐渐变薄而破裂。可破入右心房、右心室、左心房、肺动脉、左心室或心包腔，如破入心包腔可迅速导致死亡。临床上以右主动脉窦动脉瘤破入右心(尤其是右心室，图16-11-33)。最为常见并具有独特的临床表现。本病常伴有心室间隔缺损。在动脉瘤瘤体未破裂前，一般无临床症状或体征。个别瘤体阻塞右心室流出道可产生肺动脉口狭窄的体征。破裂多发生在20～67岁之间，破裂的当时患者可突感心悸、胸痛或胸部不适、气喘、咳嗽，并感左胸出现震颤，随后逐渐出现右心衰竭的表现。但有些患者只有右心衰竭逐渐加重而无突然起病的感觉。

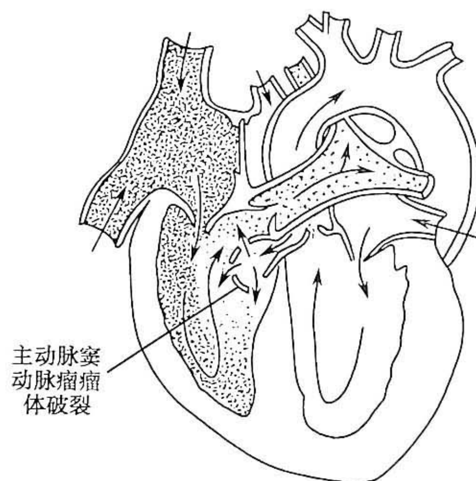
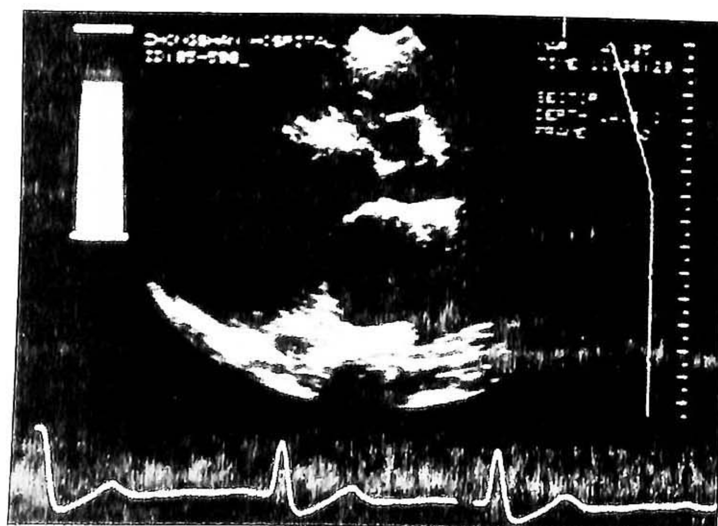


图16-11-33　主动脉窦动脉瘤破入右心室的解剖生理示意

图示主动脉的动脉血(无黑点)经过破裂入右心室的主动脉窦动脉瘤的裂口，流入右心室与静脉血(密集黑点)混合进入肺动脉(稀疏黑点)

体征主要是在胸骨左缘第3、4肋间听到连续性响亮的机器声样杂音，在舒张期更响，伴有震颤；肺动脉瓣区第二心音亢进，心脏浊音界增大；舒张压降低，脉压增宽，有水冲



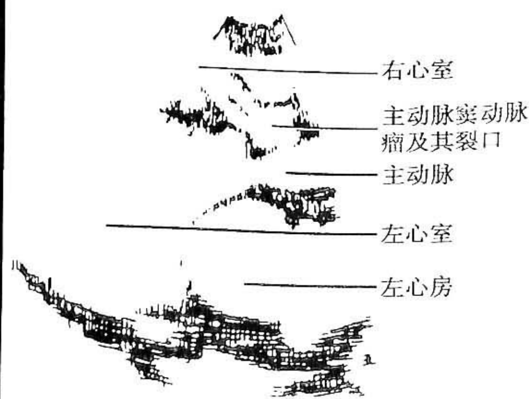


图16-11-34　右主动脉窦动脉瘤破裂入右心室，二维超声心动图胸骨旁左心长轴切面像

显示动脉瘤及其裂口

脉和毛细血管搏动;肝脏肿大,下肢常有水肿。X线片示肺充血、左心室和右心室增大。心电图可正常、左心室肥大或左右心室合并肥大。二维超声心动图可显示主动脉窦增大,局部有囊状物膨出,囊底有裂口(图16-11-34)。彩色多普勒血流显像可显示流经裂口的血液分流。右心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定可发现在右心房、右心室或肺动脉水平有左至右分流,同时该心腔压力增高。经动脉的逆行选择性升主动脉造影可显示出瘤囊(在瘤囊未破裂时),或见对比剂从升主动脉进入右心房、右心室或肺动脉,从而可判定主动脉-心脏瘘的部位所在(图16-11-35A)。本病需与动脉导管未闭、主动脉-肺动脉间隔缺损、室上嵴上型心室间隔缺损伴有主动脉瓣关闭不全等相鉴别。

本病瘤囊一旦破裂,预后不良,多在数星期至数月内因心力衰竭而死亡。

本病可在体外循环的条件下,施行心脏直视手术治疗,切除破裂的瘤体,并予以修补缝合。手术疗效佳,故一旦确诊即宜尽早手术治疗,也可行介入封堵治疗(图16-11-35B)。

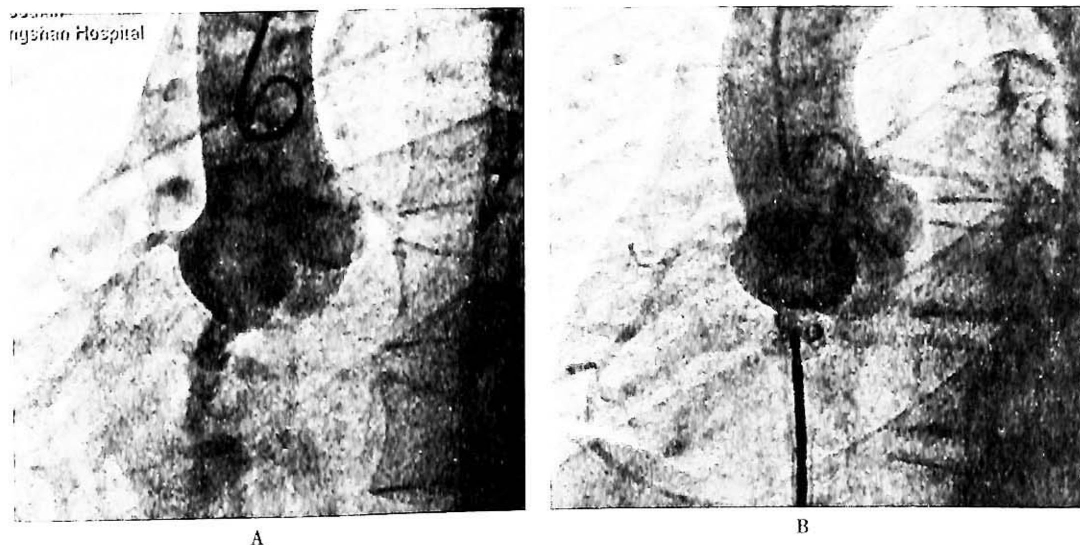


图16-11-35 右主动脉窦动脉瘤破裂入右心室,介入治疗前后主动脉根部左前斜位造影
A. 示主动脉显影时造影剂经右主动脉窦动脉瘤的破口流入右心室 B. 示介入治疗后主动脉至右心室的分流消失

五、心内膜垫缺损

心内膜垫是胚胎的结缔组织,参与形成心房间隔、心室间隔的膜部,以及二尖瓣和三尖瓣的瓣叶和腱索。心内膜垫缺损(endocardial cushion defect),又称房室间隔缺损,包括以房间隔以下、室间隔流入道部分、房室瓣发育不全为特征的异常。最重的(完全性)心内膜垫缺损形成房室共道永存(persistent common atrioventricular canal),最轻的(不完全性)房室间隔缺损为第一孔未闭型心房间隔缺损伴二尖瓣裂缺(参见本节"心房间隔缺损"),此两者之间有一些中间类型。

完全性心内膜垫缺损的患者,心房间隔和心室间隔的膜部均有缺损而形成大缺损,二尖瓣前瓣叶和三尖瓣叶畸形,或二尖瓣和三尖瓣共同形成一个房室瓣,并有房室瓣关闭不全,左心室流出道狭窄。因此,患者不仅有左至右的分流,而且还有房室间的反流,甚至造成心房和心室间的交叉分流,如心室舒张期左心房血液流向右心室,收缩期左心室血液流向右心房。缺损甚大或伴有肺循环阻力增高时,可发生双向分流,常为在心房水平有左至右分流,心室水平有右至左分流。本病还常伴有其他畸形,如双侧上腔静脉、肺动脉口狭窄等(图16-11-36)。

临床表现有乏力、发育不良、易患呼吸道感染、心力衰竭等,且常伴有先天性痴呆;有肺动脉高压或合并肺动脉口狭窄者还有发绀;心尖区可有全收缩期响亮而粗糙的吹风样反流型杂音。X线片示心脏普遍增大,以左心室增大为主,如有肺动脉高压则右心室增大显著;其他变化类似心房间隔缺损。心电图示PR间期延长,电轴左偏,右心室肥大或不完全性右束支传导阻滞和左心室肥大等表现。二维超声心动图示心脏四腔切面的十字交叉消失,4个心腔均增大,房室瓣呈篷帆状或分裂状在心室间隔上穿过,或二尖瓣有裂缺并前移,进入左心室流出道,使其狭窄。右心导管检查示心房、心室水平有左至右分流,心导管极易从右心房直接进入左心室,也可发现右至左分流和肺动脉高压。选择性左心室造影可见由于房室瓣畸形使流出道呈"鹅颈状",对比剂经房室共道流入右心室或右心房,经房室瓣反流入左、右心房,以及显示房室瓣的畸形。

本病预后差,多在婴儿期即发生心力衰竭或肺动脉高

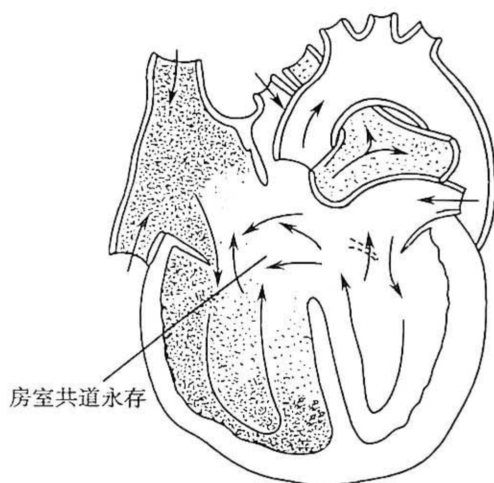


图 16-11-36　房室共道永存解剖生理示意

图示第一孔型心房间隔缺损，高位心室间隔缺损，二尖瓣前瓣叶和三尖瓣隔瓣叶缺损，造成房室间的沟通和二尖瓣及三尖瓣关闭不全，左心房、室的动脉血（无黑点）经房室间的沟通分流入右心房、室，与后者静脉血（密集黑点）混合（稀疏黑点）进入肺动脉。左、右心室血液分别反流入左、右心房

压而出现右至左分流。少数不完全性房室间隔缺损患者可存活至成人。治疗主要是及早施行直视下修补，包括修补房室共道和重建房室瓣（或作人造瓣膜替换），手术死亡率较高。

六、其他左至右分流的先天性心脏病

左至右分流的先天性心脏血管病中较不常见的还有：

（一）部分性肺静脉畸形引流（partial anomalous pulmonary venous drainage）　指部分肺静脉不进入左心房而引流入体循环的静脉系统，如右心房和上、下腔静脉等处。常见的是右侧肺静脉畸形引流入右心房，多同时合并心房间隔缺损。本病的临床特征和预后与房间隔缺损极为相似。当仅有 1 根肺静脉畸形引流时，约 20%的肺静脉血分流到右心房或腔静脉，不引起明显的血流动力改变，一般无症状。有 2 根以上肺静脉畸形引流，使 65%的肺静脉血分流到右侧心脏时，可引起类似心房间隔缺损的血流动力改变和与心房间隔缺损相同的临床表现。其 X 线和心电图表现也和心房间隔缺损类同。如不合并心房间隔缺损则超声心动图显示心房间隔无回声失落。心导管检查时心导管可从右心房或腔静脉进入畸形引流的肺静脉而达肺野。向有畸形引流肺静脉一侧的肺动脉注入对比剂后，可显影该侧肺静脉的畸形引流情况；注入指示剂后，可在周围动脉记录到左至右分流特征性的曲线且出现时间长。本病需与心房间隔缺损鉴别，但除非右心导管检查时，心导管不经过左心房而由右心房进入肺静脉，否则鉴别诊断甚为困难。本病的预后与心房间隔缺损相似。治疗是在学龄前后施行肺静脉改道手术，使其能回流到左心房。

（二）左心室-右心房沟通（left ventricular-right atrial communication）　是心室间隔缺损的一种特殊类型，缺损一般较小。由于三尖瓣位置低于二尖瓣，因而当室间隔缺损发生在最上部时，发生左心室-右心房的沟通，此时从左侧心腔看它在左心室流出道，但从右侧心腔看它在右心房底部近三尖瓣隔瓣叶附着处，常伴三尖瓣隔瓣叶裂缺。左心室血液部分分流入右心房，从右心房流入右心室，使肺血流量增多，可发生肺动脉高压，故其病理生理变化与心房间隔缺损相仿。缺损小者多无症状，缺损大者可能在婴儿期中发生心力衰竭。在胸骨左缘第 2、3 肋间有时还可能在第 4 肋间听到 3～4 级吹风样全收缩期杂音，伴有震颤，肺动脉瓣区第二心音亢进并分裂。X 线和心电图表现类似心房间隔缺损，但可有左心室增大。超声心动图可见收缩期血流从左心室至右心房分流。心导管检查示右心房水平有左至右分流，但左、右心房压有差别，说明左、右心房之间并无沟通。选择性左心室造影显示左心室显影的同时，增大的右心房同时显影，可以明确诊断。本病预后与心室间隔缺损相似。治疗是在学龄前进行直视下修补手术，通过切开右心房的途径进入，并对有畸形的三尖瓣同时予以修补。

（三）冠状动静脉瘘和其他冠状动脉畸形（coronary arteriovenous fistula and other coronary arterial anomaly）
冠状动静脉瘘是冠状动脉和冠状静脉的沟通。此时冠状动脉的血液直接流入心腔或冠状静脉，相当于在右心房水平产生左至右分流，同时由于这部分血液不流经心肌，可引起部分心肌缺血。患者多无症状或有心悸、胸痛等。常由于胸前有连续性杂音而被发现，杂音所在部位视分流部位而不同，易被误诊为动脉导管未闭，但由于心肌收缩对瘘管的压缩作用，该杂音在舒张期较收缩期响。此外，该病患者周围动脉体征不明显。X 线检查可能见肺血管影增加。心电图多无变化，少数可能有心肌缺血表现或见左心室或右心室肥大。心导管检查发现在右心房水平有左至右分流，但由于分流量较小往往由选择性指示剂稀释曲线测定才能查出。选择性升主动脉或冠状动脉造影可显示瘘的所在部位。预后一般较好，但也可能发生心肌缺血或心力衰竭。治疗是施行手术结扎，或经心导管行瘘管封堵。

其他冠状动脉畸形还有冠状动脉右心室瘘、冠状动脉右心房瘘、冠状动脉肺动脉瘘、冠状动脉起源于肺动脉等。

左至右分流的先天性心脏血管病中不常见的还有：主动脉-肺动脉间隔缺损，心房心室联合缺损，心室间隔缺损伴动脉导管未闭等。

第四节　右至左分流的先天性心脏血管病

一、法洛四联症

法洛四联症（tetralogy of Fallot）是联合的先天性心脏血管畸形，包括肺动脉口狭窄、心室间隔缺损、主动脉右位（骑跨于缺损的心室间隔上）和右心室肥大四种情况，其中主要的是心室间隔缺损和肺动脉口狭窄。本病是最常见的发绀型先天性心脏血管病。

【病理解剖】

本病的心室间隔缺损位于右心室间隔的膜部。肺动脉口狭窄可能为瓣膜、右心室漏斗部或肺动脉型，而以右心室漏斗部型居多。主动脉根部右移，骑跨在有缺损的心室间隔之上，故与左、右心室均有直接相连。右心室壁显著肥厚。本病合并有卵圆孔未闭或心房间隔缺损时称为法洛五联症，其临床表现与法洛四联症相仿。本病还可合并右位心、双侧上腔静脉、动脉导管未闭、部分性肺静脉畸形引流、房室共道永存、三尖瓣关闭不全等。

【病理生理】

由于肺动脉口狭窄造成血流入肺的障碍，右心室排出的血液大部分经由心室间隔缺损进入骑跨的主动脉，肺部血流减少，而动静脉血在主动脉处混合被送达身体各部，造成动脉血氧饱和度显著降低，出现发绀并继发红细胞增多症。肺动脉口狭窄程度轻的患者，在心室水平可有双向性的分流。右心室压力增高，其收缩压与左心室和主动脉的收缩压相等，右心房压亦增高，肺动脉压则降低（图 16-11-37）。

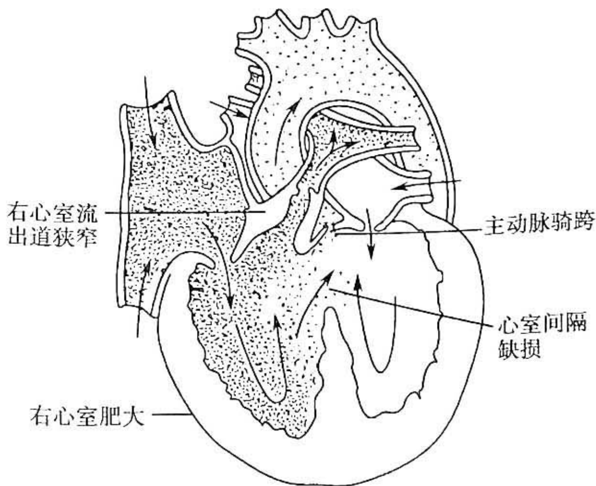


图 16-11-37　法洛四联症解剖生理示意

图示肺动脉口狭窄主要为漏斗部型，同时肺总动脉也狭小，主动脉骑跨在有心室间隔缺损的两心室之上。右心室的静脉血（密集黑点）排入肺动脉受阻，乃大量排入左心室和主动脉，使主动脉和左心室混入静脉血（稀疏黑点）

【临床表现】

（一）症状　主要是自幼出现进行性发绀和呼吸困难，哭闹时更甚，伴有杵状指（趾）和红细胞增多。病孩易感乏力，劳累后的呼吸困难与乏力常使病孩采取下蹲位休息，部分病孩由于严重的缺氧而引起晕厥发作，甚至有癫痫抽搐。

（二）体征　可见发育较差，胸前部可能隆起，有发绀与杵状指（趾）。胸骨左缘第 2、3 肋间有收缩期吹风样喷射性杂音，可伴有震颤。此杂音为肺动脉口狭窄所致，肺动脉口狭窄严重者此杂音几乎消失而可出现连续性杂音，为支气管血管与肺血管间的侧支循环或合并的未闭动脉导管所引起。肺动脉瓣区第二心音减弱并分裂，但亦可能呈单一而响亮的声音（由主动脉瓣区第二心音传导过来）。心浊音界可无增大或略增大。心前区可有抬举性搏动。

【辅助检查】

（一）X 线检查　肺野异常清晰，肺动脉总干弧不明显或凹入，右心室增大，心尖向上翘起，在后前位片上心脏阴影呈木鞋状。近 1/4 的患者可见右位主动脉弓（图 16-11-38）。



图 16-11-38　法洛四联症的 X 线正位片

（二）心电图检查　心电图示右心室肥大和劳损，右侧心前区各导联的 R 波明显增高，T 波倒置。部分患者标准导联和右侧心前区导联中 P 波高而尖，示右心房肥大。心电轴右偏（图 16-11-39）。

（三）超声心动图检查　见主动脉根部扩大，其位置前移并骑跨在心室间隔上，主动脉前壁与心室间隔间的连续

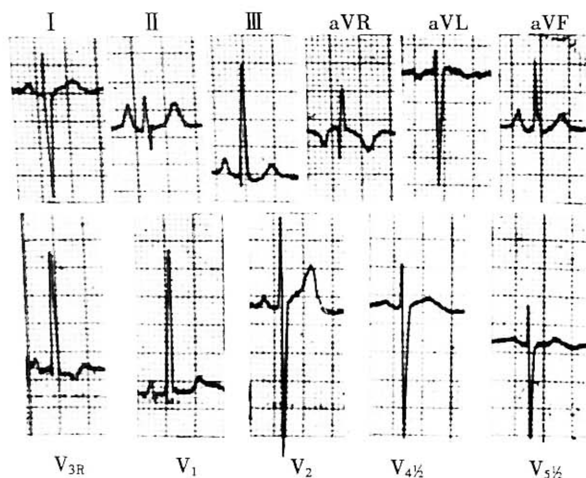


图 16-11-39　法洛四联症的心电图

图示电轴右偏，V_{3R}和 V_1 导联 R 波极高，V_4、V_5 导联 S 波极深，有显著的右心室肥大及不完全性右束支传导阻滞。Ⅱ及 aVF 导联 P 波高而尖，aVR 导联 P 波深倒置，示有右心房肥大。注意 V_4、V_5 导联均用减半电压记录

性中断，该处室间隔回声失落，而主动脉后壁与二尖瓣则保持连续，右心室肥厚，其流出道、肺动脉瓣或肺动脉内径狭窄（图 16-11-40）。

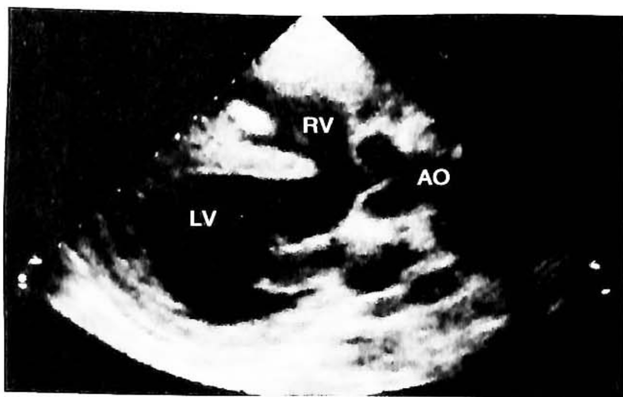


图 16-11-40　法洛四联症的左心长轴切面二维超声心动图表现

图示室间隔的连续性中断，主动脉根部扩大，骑跨在心室间隔上

AO：主动脉；RV：右心室；LV：左心室

（四）磁共振断层显像　显示扩大的升主动脉骑跨于心室间隔之上，而心室间隔有缺损，肺动脉总干小，右心室漏斗部狭窄，肺动脉瓣环亦可见狭窄。

（五）心脏导管检查　右心导管检查可发现肺动脉口狭窄引起的右心室与肺动脉间收缩压阶差，心导管可能由右心室直接进入主动脉，动脉血氧饱和度降低至 89%以下。心室间隔缺损较大的患者，主动脉、左心室与右心室的收缩压相等。通过右心导管分别向右心房、右心室和肺动脉注射指示剂，在周围动脉记录指示剂稀释曲线，有助于判定右至左分流的部位。

（六）选择性心血管造影　通过右心导管向右心室注射对比剂，可见主动脉与肺动脉同时显影，并可了解肺动脉口狭窄属瓣膜型、漏斗部型还是肺动脉型，此外，还有可能见到对比剂经心室间隔缺损进入左心室（图 16-11-41）。



图 16-11-41　法洛四联症的选择性右心室造影正位片

图示右心室显影的同时，肺动脉和主动脉均显影，右心室流出道狭窄

（七）血常规检查　红细胞计数、血红蛋白含量和血细胞比容均显著增高。

【诊断与鉴别诊断】

本病临床表现较具特征性，一般不难诊断，但需与其他有发绀的先天性心脏血管病相鉴别。

（一）肺动脉口狭窄合并心房间隔缺损伴右至左分流（法洛三联症）　本病发绀出现较晚。胸骨左缘第 2 肋间的收缩期杂音较响，占时较长，肺动脉瓣区第二心音减轻、分裂。X 线片上见心脏阴影增大较显著，肺动脉总干弧明显凸出。心电图中右心室劳损的表现较明显。超声心动图检查、右心导管检查或选择性心血管造影发现肺动脉口狭窄属瓣膜型，右至左分流水平在心房部位，可以确立诊断。

（二）艾森门格综合征　心室间隔缺损、心房间隔缺损、主动脉-肺动脉间隔缺损或动脉导管未闭的患者发生严重肺动脉高压时，使左至右分流转变为右至左分流，形成艾森门格综合征。本综合征发绀出现晚；肺动脉瓣区有收缩喷射音和收缩期吹风样杂音，第二心音亢进并可分裂，可有吹风样舒张期杂音；X 线检查可见肺动脉总干弧明显凸出，肺门血管影粗大而肺野血管影细小；超声心动图检查或右心导管检查发现肺动脉高压和相应的心脏畸形，可资鉴别。

（三）大血管错位　完全性大血管错位时肺动脉源出自左心室，而主动脉源出自右心室，常伴有心房或心室间隔缺损或动脉导管未闭，患者出生时即有发绀，需与本病相鉴

别(参见下文“完全性大血管错位”)。不完全性大血管错位中右心室双出口患者的主动脉和肺动脉均从右心室发出，常伴心室间隔缺损，超声心动图和选择性右心室造影可确立诊断。

(四) 动脉干永存　动脉干永存时只有一组半月瓣，跨于两心室之上，肺动脉和头臂动脉均由此动脉干发出，常伴有心室间隔缺损。法洛四联症患者中如肺动脉口病变严重，形成肺动脉和肺动脉瓣闭锁时，其表现与动脉干永存类似称为假性动脉干永存。须注意两者的鉴别。对此，超声心动图和选择性右心室造影很有帮助。

【预后】

本病预后差。死亡原因包括并发心力衰竭、脑血管意外、感染性心内膜炎、脑脓肿、肺部感染等。

【治疗】

本病的手术治疗有姑息性和纠治性两种：

(一) 分流手术　在体循环与肺循环之间造成分流，以增加肺循环的血流量，使氧合血液得以增加。本手术并不改变心脏本身的畸形，是姑息性手术，但可为将来的纠治性手术创造条件。

(二) 直视下手术　在体外循环的条件下切开心脏修补心室间隔缺损，切开狭窄的肺动脉瓣或肺动脉，切除右心室漏斗部的狭窄，是彻底纠正本病畸形的方法，疗效好，宜在5～8岁后施行，症状严重者3岁后即可施行。

二、埃勃斯坦畸形

埃勃斯坦畸形(Ebstein's anomaly)，亦称三尖瓣下移畸形。是一种少见的先天性畸形。本病三尖瓣向右心室移位，主要是隔瓣叶和后瓣叶下移，常附着于近心尖的右心室壁而非三尖瓣的纤维环部位，前瓣叶的位置多正常，因而右心室被分为两个腔。畸形瓣膜以上的心室腔壁薄，与右心房连成一大心腔，是为“心房化的右心室”，其功能与右心房相同；畸形瓣膜以下的心腔包括心尖和流出道为“功能性右心室”，起平常右心室相同的作用，但心腔相对地较小。常伴有心房间隔缺损、心室间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉口狭窄或闭锁。可发生右心房压增高，此时如有心房间隔缺损或卵圆孔未闭，则可导致右至左分流而出现发绀(图16-11-42)。

症状轻重不一，包括心悸、气喘、乏力、头昏和右心衰竭等，约50%的患者有发绀，约20%的患者有阵发性心动过速史。体征示心脏浊音界明显增大，而心前区搏动微弱，心前区可听到3、4个心音，第一心音可分裂，第二心音分裂而肺动脉瓣成分减轻，常有心房音。胸骨左下缘可有收缩期吹风样和舒张期隆隆样杂音。肝脏可肿大并有收缩期搏动。

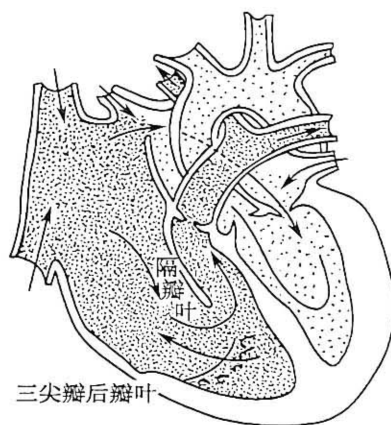


图 16-11-42　埃勃斯坦畸形解剖生理示意

图示三尖瓣后瓣叶和隔瓣叶下移至右心室，部分右心室心房化，右心房增大，三尖瓣关闭不全，右心房压力增高。在有心房间隔缺损或未闭卵圆孔的情况下，右心房的静脉血(密集黑点)可进入左心房与动脉血混合(稀疏黑点)流入左心室和主动脉，有时左心房的动脉血亦可进入右心房

X线片示心影增大常呈球形，搏动弱，右心房可甚大，肺血管影正常或减少。心电图示右心房肥大，完全性或不全性右束支传导阻滞，PR间期可延长，胸导联R波电压低，V_1～V_4有ST段和T波改变等，约10%～25%的患者有B型预激综合征。超声心动图示三尖瓣隔瓣叶和后瓣叶下移，前瓣叶大，关闭延迟且动作异常，右心房巨大(因包括心房化的右心室)(图16-11-43)。磁共振断层显像见巨大的右心房、三尖瓣瓣叶下移和右心室流入道的心房化(图16-11-44)。右心导管检查和指示剂稀释曲线测定示右心房腔甚大，压力增高，压力曲线的a波和v波均高大，心导管顶端要在心尖或流出道处才能记录到右心室型的压力曲线；在心房水平可发现右至左的分流；在心房化的右心室内可测到心房型的压力曲线，而同时测得的心腔内心电图则为右心室型的心电图(图16-11-45)。

本病有发绀者需与三尖瓣闭锁和其他发绀型先天性心血管病相鉴别，无发绀者需与心肌病和心包积液等相鉴别。

本病轻型者预后较好，心脏显著增大者预后差，70%的患者在20岁前由于右心衰竭或肺部感染而死亡。

治疗可行上腔静脉与右肺动脉吻合术、三尖瓣修补或人造瓣膜替换术，以后者效果最好。心脏增大、发绀或症状明显者为手术的指征。

三、完全性和其他类型大血管错位

由于发育畸形而引起大血管间解剖关系的变化，都可称为大血管错位(transposition of great vessels)，包括完全性大血管错位、纠正型大血管错位、右心室双出口、大血管错位伴

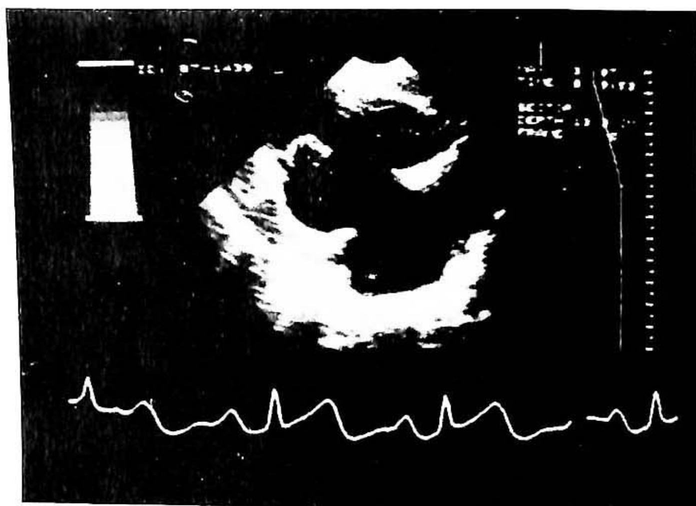




图 16-11-43　埃勃斯坦畸形二维超声心动图右心室流入道切面像

图示三尖瓣后瓣叶下移

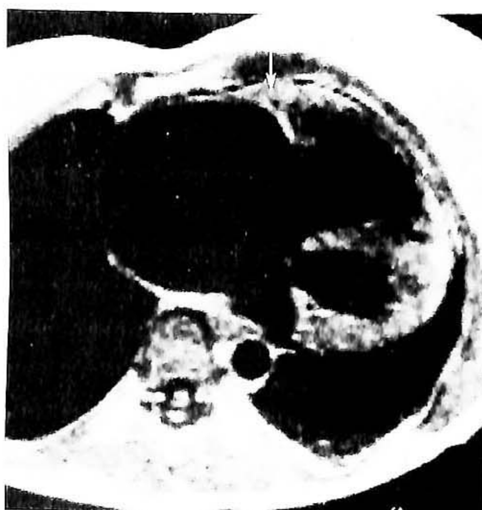


图 16-11-44　埃勃斯坦畸形的心脏横面磁共振显像

图示右心房明显增大，箭头所指处为房室沟

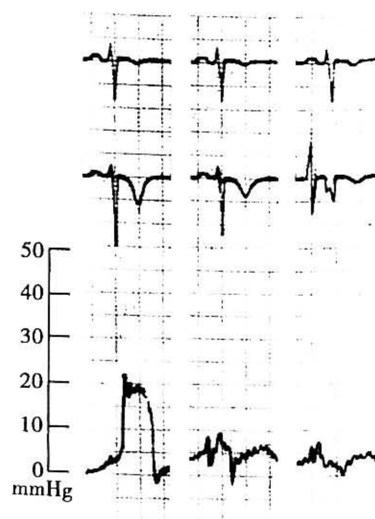


图 16-11-45　埃勃斯坦畸形的右心房、室腔内心电图和压力曲线记录

图中第一行为体表心电图，第二行为心腔内心电图，第三行为腔内压力曲线记录（记录片速 25mm/s）。图示由左至右第一排为右心室腔记录，腔内心电图 A 波小、QRS 波为 rS 型、T 波倒置为右心室腔内心电图波型，腔内压力曲线呈高原型为典型右心室压力曲线。第二排为"心房化的右心室"腔记录，腔内心电图为右心室心电图波型，腔内压力曲线由 a、v 波和 x、y 倾斜所构成，为典型右心房压力曲线。第三排为右心房腔记录，腔内心电图 A 波大正负双向，QRS 波为 QS 型、T 波倒置为右心房腔内心电图波型，腔内压力曲线为右心房型压力曲线

单心室等，其中以完全性大血管错位最为常见（图 16-11-46）。

（一）完全性大血管错位（complete transposition of great vessels）　亦称右型大血管错位（D-transposition），此时主动脉自右心室发出，而肺动脉自左心室发出，主动脉位于肺动脉的前右。常伴有心房间隔缺损、心室间隔缺损、动脉导管未闭、肺动脉口狭窄、主动脉口狭窄、房室共道永存、三尖瓣闭锁等。大血管的完全错位，使从周围静脉回流的未氧合血，到右心房和右心室后不经肺而直接射入主动脉；从肺静脉回流的氧合血到左心房和左心室后，再射入肺动脉回到肺。大小循环之间互不沟通，患者将无法生存。心房间隔缺损、心室间隔缺损和动脉导管未闭等畸形的合并存在，足以沟通此两循环，但周围动脉的血氧含量仍低，其病理生理的改变取决于这些沟通的大小和是否同时有肺动脉口狭窄。病孩出生后即有发绀、婴儿期喂食困难，体重增长慢，气喘、咳嗽，易患呼吸道感染，常在四个月内出现心力衰竭。伴有动脉导管未闭的患者，下半身发绀较轻，杵状指（趾）常在半岁后才出现。心浊音界增大。合并心室间隔缺损者，胸骨左缘特别是第 3 肋间有全收缩期吹风样杂音，常有奔马律。合并肺动脉瓣狭窄者，则心底部有收缩期吹风样喷射性杂音。

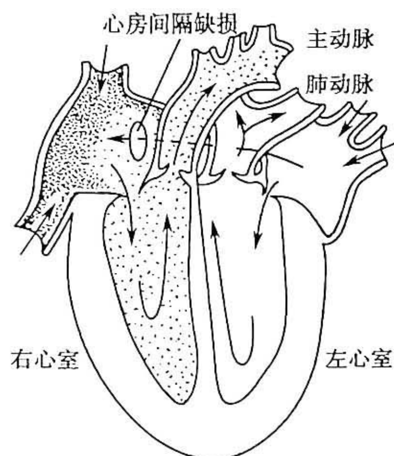


图 16-11-46　完全性大血管错位的解剖生理示意

图示主动脉向前移位于右心室之上，肺总动脉向后移位于左心室之上。右心房的静脉血(密集黑点)流入右心室和主动脉，供应全身后，回流到腔静脉又返回右心房。肺静脉的动脉血(无黑点)流入左心房、左心室和肺动脉，在肺与氧结合后，又回流到肺静脉。此两循环之间依靠心房间隔缺损来沟通，使右心房、右心室和主动脉得以混入动脉血(稀疏黑点)

X线片见肺血管影增加(合并肺动脉口狭窄者例外)，心底部血管影较窄，肺动脉总干弧消失，主动脉影小(侧位见升主动脉向前移位)，左、右心室和右心房增大，左心缘长而向外侧凸，使心影如斜置的鸡卵，其尖端向左下方。体、肺循环间沟通小者，心电图常示右心室和右心房肥大，沟通大者常示双侧心室肥大。超声心动图示在同一探测部位中，同时能测到主动脉瓣和肺动脉瓣两种回声。磁共振断层显像横面示主动脉向前向右移位，矢面示主动脉在前从形态为右心室的心腔发出，而肺动脉在后从形态为左心室的心腔发出。右心导管检查示右心室压力增高，收缩压与主动脉收缩压相等，心导管可从右心室进入主动脉，也可能通过合并存在的沟通而得以进入所有四个心腔和两根大血管。血液分流情况随合并存在的沟通情况而异。选择性右心室造影，可见主动脉同时显影。

本病预后差，平均在出生后 3～19 个月内死亡，只有少数能存活至 20～30 岁。手术治疗需分两步进行，婴儿期先行闭胸式或开胸式的心房间隔缺损成形术，在心房间隔上造孔，增加两循环之间的沟通使病婴能生存。待成长至 2～3 岁时，施行直视下纠治术。

(二) 纠正型大血管错位(corrected transposition of great vessels)　亦称左型大血管错位(L-transposition)，主动脉位于肺动脉的前左，在大血管错位的同时有心室和房室瓣的转位，由于心室的转位从功能上纠正了错位的大血管引起的血流异常。即周围静脉血回流到左心室(执行右心室的功能)喷入肺动脉；肺静脉血回流到右心室(执行左心室的功能)射入主动脉。患者无须依靠其他先天性的缺损来维持生命，多无症状，也无发绀，其本身无须治疗。但本病常合并其他畸形并引起相应的病理生理变化，需加以处理(图 16-11-47)。

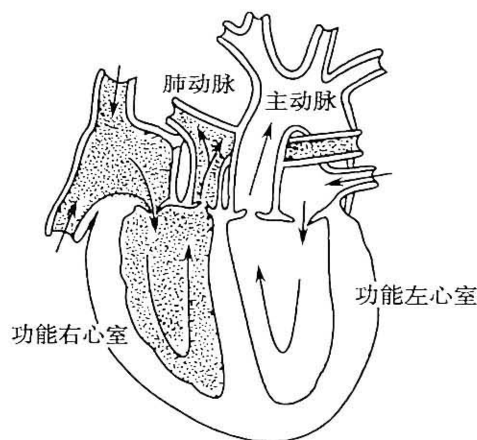


图 16-11-47　纠正型大血管错位的解剖生理示意

主动脉向前移位于右心室，但右心室转向左侧并接受左心房来的动脉血(功能左心室)；肺总动脉向后移位于左心室，但左心室转向右侧并接受右心房来的静脉血(功能右心室)。大血管虽然错位，但由于心室转位而得到纠正，心脏大血管内血流情况和正常时相同

(三) 右心室双出口(double outlet right ventricle)　由于大血管错位不够完全，以致主动脉和肺动脉都从右心室发出，或肺动脉骑跨在左、右心室之上；常同时伴有心室间隔缺损等畸形。病孩出生后即有发绀。预后差。选择性右心室造影可明确诊断。婴儿期可行姑息性手术，2 岁以后行纠治手术(图 16-11-48)。

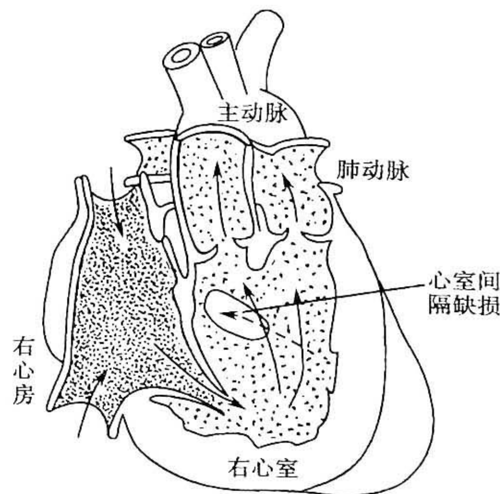


图 16-11-48　不完全性大血管错位(右心室双出口伴心室间隔缺损)的解剖生理示意

主动脉向前移位于右心室之上，肺总动脉向后移但仍源出于右心室，形成右心室双出口。右心房的静脉血(密集黑点)流入右心室后被同时送到主动脉和肺总动脉。心室间隔缺损的存在，使左心室的动脉血得以混入右心室中，从而也进入主动脉和肺总动脉(稀疏黑点)

(四) 大血管错位伴单心室(transposition with single ventricle)　这是左型或右型大血管错位伴有单心室畸形；

除非有严重的肺动脉口狭窄，否则发绀不太严重。常同时伴有其他先天性畸形。预后差。右心导管检查和选择性右心室造影，可明确诊断。可行姑息性或纠治手术。

四、完全性肺静脉畸形引流

完全性肺静脉畸形引流(total anomalous pulmonary venous drainage)，是肺静脉分别或总汇成一支后，引流到左无名静脉、上腔静脉、右心房、左侧上腔静脉、冠状静脉窦、奇静脉或门静脉等处，而非引流入左心房。由于右心房同时接受来自肺静脉和腔静脉的血液，血量将大增，而左心房将无血，患者将无法生存。但此类患者均有心房间隔缺损或卵圆孔未闭，使混合于右心房的氧合和未氧合血液得以流入左心房，从而进入体循环动脉，供应身体各部。完全性肺静脉畸形引流到膈以下的静脉者，常易发生阻塞，导致肺静脉淤血，因而引起肺动脉高压(图 16-11-49)。

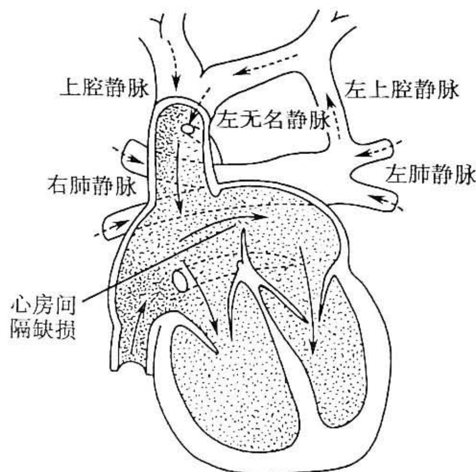


图 16-11-49　完全性肺静脉畸形引流的解剖生理示意
图示所有肺静脉的动脉血汇流至永存的左上腔静脉，经左无名静脉进入上腔静脉，与来自上、下腔静脉的静脉血(密集黑点)混合，从右心房流入右心室(稀疏黑点)，并经心房间隔缺损流入左心房、左心室。图中未绘出主动脉和肺动脉，虚线箭头表示未剖开的血管内血流方向

患者有发绀、进行性呼吸困难、乏力、发育不良，可出现右心衰竭。体检可无特异性杂音或胸骨左缘第 2 肋间有收缩期吹风样喷射性杂音，肺动脉瓣区第二心音分裂并亢进，胸骨左下缘可能有舒张期隆隆样杂音，在相当于畸形引流部位的胸壁上可听到连续性血管杂音。心浊音界增大，心前区可有抬举性搏动，杵状指(趾)一般较轻。X 线片示肺血管影增多，肺动脉总干弧凸出，右心室、右心房增大，畸形引流入左上腔静脉的患者，上纵隔阴影增宽，整个心影呈“8”字形。心电图检查示右心室和右心房肥大。超声心动图可显示位于左心房后的畸形肺总静脉。右心导管检查示右心房压力增高，其血氧含量亦高，肺血流量和肺动脉压力增高，周围动脉



图 16-11-50　完全性肺静脉畸形引流右心导管检查的 X 线正位片
图示心导管从右大隐静脉送入，经下腔静脉进入右心房，再经上腔静脉、左无名静脉、左侧上腔静脉而入右肺静脉。图示心影呈“8”字形

血氧含量低，心导管可进入畸形引流的肺静脉(图 16-11-50)。

选择性肺动脉造影可显影肺静脉，从而显示其畸形引流的情况。

本病预后差，患者多在婴儿期死亡。偶有存活到青年期者。治疗主要是施行手术将畸形引流的肺静脉(肺总静脉)改道，使回流到左心房，手术宜及早在婴幼儿期施行。

五、动脉干永存

动脉干永存(persistent truncus arteriosus)是由于球嵴

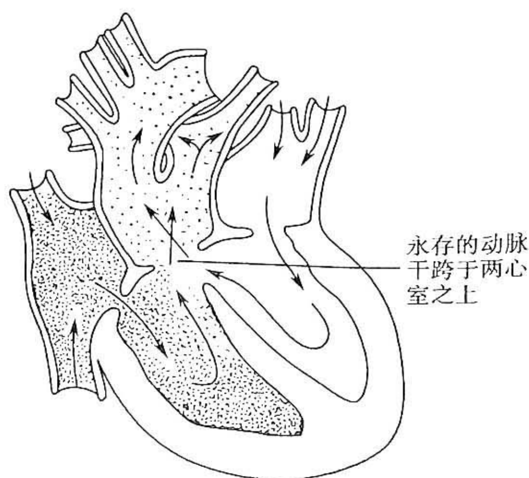


图 16-11-51　动脉干永存的解剖生理示意
图示主、肺动脉隔完全缺如，只有一个半月瓣跨于两心室之上，同时有心室间隔缺损。来自右心室的静脉血(密集黑点)和来自左心室的动脉血(无黑点)混合进入动脉干再流入主动脉和肺动脉(稀疏黑点)

与球间隔发育缺陷，未能将原始动脉干分隔成主动脉和肺动脉，而留下共同的动脉干。永存的动脉干只有一组半月瓣，跨于两心室之上。从升部发出左、右肺动脉，从远端再发出头臂动脉，常同时有心室间隔缺损，可合并右位主动脉弓、单心室、主动脉弓闭锁或左侧上腔静脉永存。周围静脉血进入右心房、右心室后射入动脉干，肺血流量大增，其血流动力变化为大量左至右分流和较少量的右至左分流（图16-11-51、图16-11-52）。

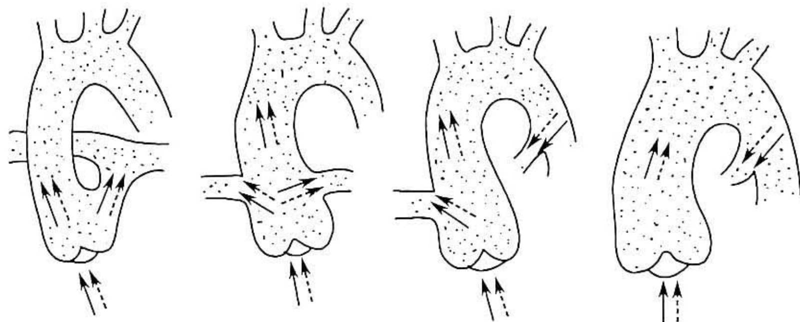


图 16-11-52　动脉干永存四种类型的解剖生理示意

图中实线箭头表示来自左心室的血液，虚线箭头表示来自右心室的血液。动、静脉血混合于动脉干（稀疏黑点）进入体循环和肺循环

患者有气喘、乏力、早期发生心力衰竭和肺动脉高压。可并发肺炎、感染性心内膜炎和脑脓肿等。发绀于出生后即有，胸骨左缘第3、4肋间有全收缩期吹风样杂音偶伴震颤，并可有叹气样舒张期杂音（主动脉反流），胸骨左缘第2、3肋间可有收缩喷射音，第二心音增强并呈单一性。心尖可有舒张期杂音（相对性二尖瓣狭窄），胸骨右缘第2肋间可有收缩期杂音（动脉干口相对狭窄）。

X线片示左、右心室增大，肺血管影增多，肺动脉总干弧不见，"主动脉"影增宽而搏动强，可能见到左肺动脉位置靠近主动脉弓的水平，或见右位主动脉弓。心电图示左、右心室肥大和左心房肥大。超声心动图可显示心室间隔之上骑跨一个扩大的主动脉根，但只见"主动脉"而不见"肺动脉瓣"的回声。磁共振断层显像示扩大的动脉干骑跨在心室间隔之上。心导管检查和选择性指示剂稀释曲线测定示右心室压力增高，其收缩压等于周围动脉收缩压，右心室流出道血氧含量高，在大动脉水平有右至左分流，心导管可从右心室进入头臂动脉。选择性右心室造影显示一个动脉干，一组半月瓣和从动脉干分出的肺动脉。

本病预后差，多在出生后一年内死亡，存活至成年者极少。

有心力衰竭或临床情况恶化的婴儿，可施行肺动脉环扎术以减少肺动脉血流。在儿童期可考虑行纠治术，包括修补心室间隔缺损、右心室流出道成形、在右心室流出道与肺动脉之间移植带有主动脉瓣的一段同种异体主动脉或带有人造瓣膜的人造血管，建立分开的肺血流。

六、艾森门格综合征

艾森门格复合病（Eisenmenger's complex）一词，以往曾用以称一种复合的先天性心脏血管畸形，包括心室间隔缺损、主动脉右位、右心室肥大而肺动脉正常或扩大者。患者有发绀。本病与法洛四联症不同之处在于并无肺动脉口狭窄。自心脏导管检查在临床上广泛应用以来，通过对先天性心脏血管病的血流动力学研究，艾森门格综合征（Eisenmenger's syndrome）一词多用以指心室间隔缺损合并肺动脉显著高压伴右至左分流的患者。推而广之，心房间隔缺损、动脉导管未闭、主动脉-肺动脉间隔缺损等发生肺动脉显著高压而右至左分流时，都可有类似的临床表现，亦可以归入本综合征的范畴。因此本综合征可以称为肺动脉高压性右至左分流综合征。

【病理解剖】

原有的心室间隔缺损、心房间隔缺损、主动脉-肺动脉间隔缺损或未闭的动脉导管均颇大，右心房和右心室增大，肺动脉总干和主要分支扩大，而肺小动脉可有闭塞性病变。

【病理生理】

本综合征原有的左至右分流流量均颇大，及至肺动脉压逐渐增高，右心室和右心房压也逐渐增高，达到一定程度时，就使原来的左至右分流转变为右至左分流而出现发绀。此种情况发生在心室间隔缺损时多在20岁以后，发生在心房间隔缺损、动脉导管未闭时也多在青年期后。

【临床表现】

轻至中度发绀，于劳累后加重，原有动脉导管未闭者下半身发绀较上半身明显，逐渐出现杵状指（趾）。气急、乏力、头晕，以后可发生右心衰竭。体征示心脏浊音界增大，心前区有抬举性搏动，原有左至右分流时的杂音消失（动脉导管未闭连续性杂音的舒张期部分消失）或减轻（心室间隔缺损的收缩期杂音减轻），肺动脉瓣区出现收缩喷射音和收

缩期吹风样喷射性杂音；第二心音亢进并可分裂，以后可有叹气样舒张期杂音（相对性肺动脉瓣关闭不全），胸骨左下缘可有收缩期吹风样反流性杂音（相对性三尖瓣关闭不全）。

【辅助检查】

X线片示右心室、右心房增大，肺动脉总干弧及左、右肺动脉均扩大，肺野轻度充血或不充血而血管变细，原有动脉导管未闭或主动脉-肺动脉间隔缺损者左心室增大，原有心室间隔缺损者左心室可增大（图16-11-53）。

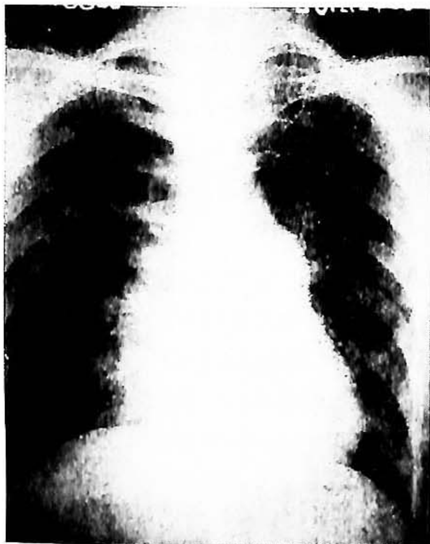


图16-11-53 艾森门格综合征的X线正位片

图示右心室增大，肺动脉总干弧明显膨出，肺门血管影增多，肺野血管影少，患者原有心室间隔缺损

心电图示右心室肥大及劳损，右心房肥大。超声心动图检查和磁共振断层显像可发现缺损所在部位。右心导管检查示肺动脉压显著增高和动脉血氧饱和度降低。此外，右心室、右心房和肺动脉水平有右至左或双向分流，心导管可从该部位进入左侧心脏的相应心腔。选择性指示剂稀释曲线测定、超声心动图造影法或选择性心血管造影有助于确定右至左分流的所在部位。其中心血管造影对本综合征患者有一定的危险性，宜尽可能避免。

【鉴别诊断】

需与其他有发绀的先天性心脏血管病，特别是法洛四联症（参见本节“法洛四联症”）相鉴别。

【预后】

本综合征一般已不宜行手术治疗或介入治疗以纠正其原有的畸形。治疗主要是针对肺动脉高压（参见本篇第十二章第三节“肺动脉高压”）及其引起的心力衰竭和防治肺部感染。原为动脉导管未闭的患者，如发绀不太重，可先试行阻断未闭动脉导管，观察肺动脉压，如肺动脉压下降，还可考虑施行未闭动脉导管的切断缝合或介入封堵术。原为心室间隔缺损的患者，有人主张施行间隔缺损处活瓣手术。原为心房间隔缺损的患者则不宜手术。近年有人提出如无禁忌，估计其一年存活率低于50%的患者，可考虑心肺移植或肺移植同时纠治心脏畸形的手术。

七、其他右至左分流的先天性心脏病

较不常见的右至左分流的先天性心脏血管病还有：

（一）法洛三联症（trilogy of fallot） 即肺动脉口狭窄合并心房间隔缺损（或卵圆孔未闭）右至左分流。在肺动脉口狭窄很显著的患者，右心室血液排入肺动脉有困难，右心室压力增高，右心房压力亦逐渐增高。当右心房压力超过左心房压力时，右心房内血液将经心房间隔缺损（或将卵圆孔再行打开）流入左心房而出现发绀。本病发绀出现晚，在儿童期甚至成年才出现。在未出现发绀之前其临床表现与单纯性肺动脉口狭窄相似，出现发绀后则与法洛四联症相似。症状有发育差、气急、乏力、胸痛、头昏、晕厥、偶有下蹲习惯，可出现右心衰竭。体征主要为胸骨左缘第2肋间有极响的喷射性收缩期杂音，伴有震颤；肺动脉瓣区第二心音减轻并分裂；有杵状指（趾）。X线片示右心室和右心房增大，肺动脉总干弧明显凸出，肺门血管影小，肺野血管纹细。心电图示右心房肥大，右心室肥大和劳损。超声心动图显示肺动脉口的畸形情况，心房间隔的缺损和心房水平的右至左分流的血流情况。本病预后较差，易发生心力衰竭而死亡，可并发感染性心内膜炎、脑脓肿和肺部感染。治疗主要为直视下纠治，扩张狭窄的瓣膜和切除肥厚的心肌（常有继发性的右心室流出道肥厚）以及修补心房间隔缺损。

（二）肺动静脉瘘（pulmonary arteriovenous fistula） 为肺动脉和肺静脉间的异常直接沟通，此时肺血管曲张或形成海绵状血管瘤，多为先天性畸形，偶亦可由后天性的肺部病变（如炎症）引起。多见于青年男性，可为单个或多发性。肺动脉血不经过肺泡的氧合而直接流入肺静脉，产生右至左分流。右至左分流量少者无症状，多者有发绀、气急、心悸、胸痛、咯血、头昏、晕厥、抽搐等。心脏浊音界可增大，动静脉瘘所在的相应部位处胸壁上听到连续性血管杂音，皮肤或黏膜可能有血管瘤。X线检查示肺部有单个或多个分叶结节状搏动性阴影与肺血管影相连接，可有左心室增大。心电图可无异常变化或有左心室肥大。心导管检查除见右至左分流外，可无其他发现。肺动脉造影能清楚显示此动静脉瘘。预后视病变范围和严重程度而定。切除有动静脉瘘的肺叶或肺段为本病的治疗措施。

（三）单心房（single atrium）和单心室（single ventricle） 单心房患者心房间隔完全缺失，形成一房两室的三腔心。

其病理生理与大型心房间隔缺损相似，但在心房水平有不同程度的右至左分流，较早发生肺动脉高压。临床表现与大型心房间隔缺损相似，但有轻度发绀和杵状指(趾)，心尖区可有全收缩期杂音(二尖瓣裂缺所致)。X线表现也与心房间隔大缺损相似。心电图表现与房室共道永存患者类似，常出现房室交界性心律。超声心动图显示心房间隔完全缺失和在心房水平有双向分流。磁共振断层显像可见一房二室的三腔心像。本病预后与大型心房间隔缺损相似。治疗是手术重建心房间隔。

单心室患者心室间隔完全缺失，形成两房一室的三腔心，常伴有大血管错位、肺动脉口狭窄等畸形。其病理生理与大型心室间隔缺损相似，但在心室水平有右至左分流，肺血流量增多；有肺动脉口狭窄者则右至左分流显著，肺血流量不增多或减少。临床表现与大型心室间隔缺损相似，同时有肺动脉口狭窄者有明显发绀类似法洛四联症；同时有大血管错位而无肺动脉口狭窄者发绀不太明显，心底部和心前区有收缩期杂音，第二心音响。X线示心影增大，其左缘中部可见局部隆起。可有大血管错位的变化和肺血流增多，但有肺动脉口狭窄者肺血流不增多或减少。心电图变化较多可出现右心房或左心房肥大，右心室或左心室肥大。超声心动图和磁共振断层显像可显示心室间隔的缺失。本病预后差，常由于合并其他畸形在婴儿期死亡，偶可存活至成年。治疗在于手术重建心室间隔，并同时纠治其他合并存在的畸形。

参考文献

1. 陈灏珠. 实用心脏病学. 第4版. 上海：上海科学技术出版社，2007.

2. 舒先红，潘翠珍. 超声心动图在先天性心脏病介入治疗中的应用. 诊断学理论与实践，2008，7(2)：135-138.

3. Daxin Zhou，Wenzhi Pan，Lihua Guan，et al. Transcatheter Closure of Perimembranous and Intracristal Ventricular Septal Defects With the SHSMA Occluder. Catheterization and Cardiovascular Interventions，2012，79：666-674.

4. Baumgartner H，Bonhoeffer P，Degroot NMS，et al. ESC guideline for the management of grown-up congenital heart disease (new version 2010)，Eur Heart J，2010，31：2915-2957.

5. Goldman L，Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24th ed. Philadelphia，Pa：Saunders Elsevier，2011.

第十二章　肺源性心脏病

樊　冰

肺源性心脏病(cor pulmonale)目前为止还没有统一的定义，较为认可的是将其定义为：肺部结构和(或)功能性疾病导致肺动脉高压，后者致右心室肥大，最终发展为右心衰竭。在肺源性心脏病形成前，患者都有肺动脉高压。按病程的缓急，肺源性心脏病可分为急性和慢性两类。

第一节　急性肺源性心脏病

急性肺源性心脏病(acute cor pulmonale)是由于内源性或外源性栓子堵塞肺动脉或其分支使肺循环阻力增加，心排血量降低，引起右心室急剧扩张和急性右心功能衰竭的临床病理生理综合征。

【病因】

引起急性肺源性心脏病的肺动脉栓塞(pulmonary embolism，PE)主要由右心或周围静脉内血栓脱落所形成。栓子可来自：①右心房[如有心力衰竭和(或)心房颤动时]、右心室(如心肌梗死波及右心室心内膜下引起附壁血栓时)、肺动脉瓣或三尖瓣(如发生心内膜炎时)；②周围静脉，绝大多数见于下肢和盆腔深静脉。常见的诱因包括：久病或手术后长期卧床、静脉曲张、右心衰竭、静脉内插管、红细胞增多症、血小板增多症、抗凝血酶的缺乏、口服避孕药等引起的高凝状态所致血流淤滞，创伤、外科手术、静脉炎后等致静脉管壁损伤均易致血栓形成。在我国，血栓性静脉炎和静脉曲张是下肢深静脉血栓形成的最主要原因。

【病理解剖和病理生理】

静脉血栓脱落后，可通过静脉系统到达肺循环，如果栓子为大块型，可以停留在肺总动脉分叉处，形成鞍形栓子或分别阻塞左、右肺动脉。右心室扩大，其心肌及左心室心

肌，尤其是心内膜下心肌，可能因休克或冠状动脉反射性痉挛引起严重缺氧而常有灶性坏死。小的栓子位于肺动脉分支可致肺梗死（pulmonary infarction），多发生在下叶，尤其在肋膈角附近，常呈楔形。

肺血管阻塞的程度和潜在的心肺疾病，很可能是决定最终是否发生右心功能不全的最重要的因素。阻塞越重，肺动脉压力越高。缩血管物质的释放（例如5-羟色胺）反射性引起肺动脉收缩，导致低氧血症。肺动脉压力突然升高，使右心室后负荷急剧增加，右心室扩张，室壁张力增加，继而功能不全。右心室扩张，室间隔向左心室移动，由于因心包的限制而出现的心腔充盈不足，加上有心室收缩功能不全，可使右心室排血量减少，从而进一步降低左心室的前负荷。左心室前负荷的降低亦可使室间隔移向左心室，左心室充盈不足排血量减少，体循环血流量和压力均降低，冠状血管灌注受到潜在危机而引起心肌缺血。

总之，肺栓塞后可导致下述病理生理改变：①由于肺血管阻塞，神经体液因素或肺动脉压力感受器的作用，引起肺血管阻力增加；②肺血管阻塞，肺泡死腔增加，使气体交换受损，肺泡通气减少导致低氧血症，从而使V/Q单位降低，血液由右向左分流，气体交换面积减少，使二氧化碳的运输受影响；③刺激性受体反射性兴奋导致过度换气；④支气管收缩，气道阻力增加；⑤肺水肿、肺出血、肺泡表面活性物质减少，肺顺应性降低。

【临床表现】

（一）症状　起病急骤，有呼吸困难、胸痛、窒息感。重者有烦躁不安、出冷汗、神志障碍、晕厥、发绀、休克等。可迅速死亡，亦可表现为猝死（sudden death）。如能度过低血压阶段，可出现肺动脉压增高和心力衰竭。亦可有剧烈咳嗽、咯血、中度发热等。然而，临床表现有典型肺梗死三联症者（呼吸困难、胸痛及咯血）不足1/3。

（二）体征　常见呼吸急促、肤色苍白或发绀，脉细速、血压低或测不到，心率增快等。心底部肺动脉段浊音可增宽，可伴明显搏动。肺动脉瓣区第二心音亢进、分裂，有响亮收缩期喷射性杂音伴震颤，也可有高频舒张期杂音。三尖瓣区可有反流性全收缩期杂音。可出现阵发性心动过速、心房扑动或颤动等心律失常。右心室负荷剧增时，可有右心衰竭体征出现。气管有时向患侧移位，肺部可闻及哮鸣音和干湿啰音，也可有肺血管杂音，并随吸气而增强，此外还有胸膜摩擦音等。

（三）辅助检查

1. 血液检查　白细胞可正常或增高，血沉可增快，血清肌钙蛋白、乳酸脱氢酶、肌酸磷酸激酶（CK）主要是（CK-MB、血清胆红素常正常或轻度增高。血浆D-二聚体（肺交联纤维蛋白特异的降解产物）增高，如小于500μg/L提示无肺栓塞存在。动脉血气分析动脉氧分压可降低，但肺泡-动脉氧离曲线正常者，不能排除急性PE的诊断。因此，当怀疑PE时，进行动脉血气分析并非诊断所必需。

2. 心电图检查　心电图不仅有助于除外急性心肌梗死，而且可对某些大块肺栓塞者做出快速鉴别，此类患者的心电图上存在右心室劳损的表现。发生大块肺栓塞的患者可出现窦性心动过速、不完全或完全性右束支阻滞、或出现SⅠ-QⅢ-TⅢ（Ⅰ导联S波深，Ⅲ导联Q波显著和T波倒置）的表现，也可表现为正常的心电图。上述变化多为一过性的，动态观察有助于对本病的诊断。

3. 胸部X线检查　急性肺源性心脏病本身X线表现的特异性不强：①栓塞部位肺血减少（Westermark征），上腔静脉影扩大，肺门动脉扩张，右肺下动脉横径可增宽，也可正常或变细；②肺梗死时可发现肺周围浸润性阴影，形状不一，常累及肋膈角，患侧膈肌抬高，呼吸轻度减弱及少量至中量胸腔积液；③心影可向两侧扩大。

4. CT扫描　多排CT扫描和肺动脉增强扫描，似乎可以取代肺动脉造影，成为诊断肺栓塞影像学上的金标准。CT可显示肺栓塞的部位、形态、范围和栓塞的肺动脉，表现为肺动脉内的充盈缺损或出现缺支、截断现象。

5. 磁共振成像（MRI）　常规采用自旋回波和梯度回波脉冲序列扫描，对肺总动脉和左、右肺动脉主干的栓塞诊断有一定价值。但是，由于MRI对中央型肺栓塞诊断的敏感性与特异性均低于多排CT。因此，在没有CT设备时，MRI可以作为二线检查方法用于诊断。

6. 选择性肺动脉造影　是诊断肺栓塞最可靠的方法，如今已很少进行。这是因为新一代的多排CT扫描仪解决了大多数诊断上遇到的难题。然而，选择性肺动脉造影仍适用于准备进行介入治疗的患者，如导管介导的溶栓，吸出性栓子切除术，机械性血栓粉碎等。肺动脉造影检查有一定危险性，特别是并发肺动脉高压的患者应谨慎使用。

7. 超声心动图　经胸超声心动图适用于肺动脉总干及其左右分支的栓塞。表现为右心室扩大，室壁不同步活动，右心室运动减弱，肺动脉增宽等。经食管二维超声心动图可见右心室或肺动脉内游浮血栓，血管腔内超声检查则可能更为清晰。

8. 放射性核素肺扫描　^{99m}Tc-标记聚合人血清白蛋白（MAA）肺灌注扫描是安全、无创及有价值的肺栓塞诊断方法。典型所见是呈肺段分布的灌注缺损，不呈肺段性分布者诊断价值受限。肺灌注扫描的假阳性率较高，为减少假阳性可做肺通气扫描以提高诊断的准确性。

【诊断】

本类疾病由于诊断困难，易被漏诊或误诊，非常重要的是提高对肺栓塞的诊断意识。若患者出现突发"原因不明"的气短，特别是劳力性呼吸困难，窒息、心悸、发绀、剧烈胸痛、晕厥和休克，尤其发生在长期卧床或手术后，应考虑肺动脉大块栓塞引起急性肺源性心脏病的可能；如发生体温升高，心悸、胸痛和血性胸腔积液，则应考虑肺梗死的可能。

结合相关检查有助于诊断。诊断仍不明确时可行选择性肺动脉造影。本病需与其他原因引起的休克和心力衰竭，尤其是急性心肌梗死及心包压塞等相鉴别。

【治疗】

绝大多数的肺栓塞都是可以治疗的。其治疗措施随临床类型而不同。近年来肺栓塞的治疗研究进展迅速，治疗更趋规范化。接受治疗的患者病死率为5%～8%，不治疗者为25%～30%。

大块肺动脉栓塞引起急性肺源性心脏病时，必须紧急处理以挽救生命。治疗措施包括：①一般处理：密切监测呼吸、心率、血压、心电图及血气等变化。使患者安静，绝对卧床2～3周，已采取了有效抗凝治疗者卧床时间可适当缩短。吸氧，保持大便通畅，勿用力排便，应用抗生素控制下肢血栓性静脉炎和预防肺栓塞并发感染。②急救处理：合并休克者，可用多巴胺20～40mg、多巴酚丁胺5～15μg/(kg·min)加入5%葡萄糖溶液250～500ml中静脉滴注，并迅速纠正引起低血压的心律失常，如心房扑动、心房颤动等。胸痛重者可用罂粟碱30～60mg皮下注射或派替啶50mg或吗啡5mg皮下注射以止痛及解痉。心力衰竭时按常规处理。溶栓主要用于2周内的新鲜血栓栓塞，愈早愈好，两周以上也可能有效。指征包括：①大块肺栓塞（超过2个肺叶血管）；②肺栓塞伴休克；③原有心肺疾病的次大块肺栓塞引起循环衰竭患者。常用溶栓药物有链激酶(SK)、尿激酶(UK)、重组组织型纤溶酶原激活剂(rt-PA)，溶栓治疗结束后继以肝素或华法林抗凝治疗（参见第十七篇第十一章第二节“急性肺血栓栓塞症”）。

外科疗法：①去栓术，即在呼吸机和体外循环支持下的急诊去栓手术，再度成为一种成功、有效的治疗手段。主要是对于发生大块肺栓塞，或中等大小肺栓塞但有溶栓禁忌的，以及需要进行右心房血块切除或关闭卵圆孔的患者；②植入下腔静脉滤网，其主要指征为：较多的出血而无法抗凝治疗；正规的抗凝治疗无法预防肺栓塞的复发。

介入治疗：置入心导管粉碎或吸出栓子，同时可局部行溶栓治疗，本治疗不宜用于有卵圆孔未闭的患者，以免栓子脱落流入左心，引起体循环栓塞。

【预后和预防】

大多数肺动脉栓塞经正确治疗后预后良好。近年，随着溶栓治疗与去栓术的开展，可使大部分患者恢复。然而，进一步提高肺栓塞的诊断意识，减少误诊和漏诊，是改善患者预后的关键。

肺栓塞的预防主要防止栓子进入肺动脉，其中以防止静脉血栓形成和脱落最为重要。对下肢静脉炎、静脉曲张应及时彻底治疗，采用手术、药物以及物理等方法，必要时植入下腔静脉滤网，防止下肢静脉血栓形成和脱落导致肺栓塞。避免长期卧床或下肢固定姿势不活动，鼓励手术后早期下床活动，促进血液循环。对慢性心肺疾病或肿瘤患者，要提高可能并发肺栓塞的警惕性，高危患者可用肝素和（或）阿司匹林等药物抗凝、抗血小板治疗。

第二节 慢性肺源性心脏病

慢性肺源性心脏病(chronic cor pulmonale)简称肺源性心脏病，是指由肺组织、胸廓或肺动脉系统病变引起的肺动脉高压，伴或不伴有右心衰竭的一类疾病。

肺源性心脏病在我国是常见病、多发病，平均患病率为0.48%，病死率在15%左右。我国北部及中部地区15岁以上人口患病率为3%，估计全国有2500万人罹患此病，与吸烟密切相关。但约有30%为非吸烟人群，而且以农村女性多见，个体易感因素、遗传、气道高反应性、环境因素、职业粉尘和化学物质、空气污染等与本病的发病密切相关。

【病因】

影响支气管-肺为主的疾病，主要包括：①阻塞性肺疾病：COPD（慢性阻塞性支气管炎、肺气肿及其相关疾病）、支气管哮喘（可逆性气道阻塞）、肺囊泡化纤维化，支气管扩张，细支气管炎等，其中在我国80%～90%的慢性肺源性心脏病病因为COPD；②限制性肺疾病：神经肌肉疾病，脊柱后侧突，肺结核后遗症，肉瘤样病，肺尖症，药物相关性肺疾病，过敏性肺泡炎，结缔组织病，特发性肺间质纤维化，明确病因引起的肺间质纤维化，肺纤维化合并肺气肿等；③“中枢”性呼吸功能不全：中枢性肺泡通气不足，肥胖-低通气综合征（以往称为Pickwickian综合征），睡眠呼吸暂停综合征等。

【病理解剖】

慢性阻塞性肺病常反复发作支气管周围炎及肺炎，炎症可累及邻近肺小动脉，使腔壁增厚、狭窄或纤维化，肺细动脉Ⅰ及Ⅲ型胶原增多；此外可有非特异性肺血管炎，肺血管内血栓形成等。最后致右心室肥大、室壁增厚、心腔扩张、肺动脉圆锥膨隆、心肌纤维肥大、萎缩、间质水肿，灶型坏死，坏死灶后为纤维组织所替代。部分患者可合并冠状动脉粥样硬化性病变。

【发病机制】

肺的功能和结构改变致肺动脉高压(pulmonary arterial hypertension，PAH)是导致肺源性心脏病的先决条件。

在新的肺动脉高压诊断分组中，肺源性心脏病与肺动脉高压第三组相关[即呼吸系统疾病和（或）低氧血症相关性肺动脉高压]，且必须和特发性肺动脉高压(idiopathic pulmonary arterial hypertension，IPAH)及临界性肺动脉高压（第一组），肺静脉高压（第二组）以及血栓栓塞性肺动脉高压（第四组）区别开来。

慢性呼吸系统疾病，尤其是COPD并发肺动脉高压通常定义为平均肺动脉压力（pulmonary artery mean pressure，PAP）＞20mmHg，与IPAH定义（PAP＞25mmHg）稍有不同。

（一）血流动力学改变　由于肺动脉高压是导致肺源性心脏病的先决条件，肺源性心脏病的发病机制首先是肺动脉高压的发病机制。慢性肺疾病时，许多原因可引起肺血管阻力增加。目前认为至少在COPD、脊柱后侧突和肥胖-低通气综合征中，引起肺血管阻力增加的最常见的原因为肺泡通气不足。在间质性肺疾病中，肺血管阻力增加是由解剖因素（肺纤维化造成的肺组织破坏和肺血管床的丢失）和生理因素（肺泡低氧）共同决定的。

低氧作用于肺血管平滑肌细胞膜上的离子通道，引起钙内流增加和钾通道活性阻抑；刺激血管内皮细胞，使内皮衍生的收缩因子如内皮素-Ⅰ合成增加而内皮衍生的舒张因子，如一氧化氮和降钙素产生和释放减少；某些血管活性物质如血栓素A_2、血管紧张素Ⅱ、血小板激活因子及肿瘤坏死因子等形成和释放均促使肺血管收缩。缺氧又使肺血管内皮生长释放因子分泌增加，使血管平滑肌增殖，肺血管顺应性下降，管腔变窄，血管阻力增加。慢性炎症使肺血管数量减少，肺微动脉中原位血栓形成，均更加重了肺动脉高压。

（二）呼吸功能改变　由于支气管及肺泡病变造成阻塞性通气功能障碍。限制性肺部疾病或胸部活动受限制可出现限制性通气功能障碍，使肺活量、残气量和肺总量减低。

（三）心脏负荷增加，心肌功能抑制　肺源性心脏病由于心肌氧张力减低，红细胞增多和肺血管分流，使左、右心室尤其是右心室负荷增加，右心室扩大，右心室排血不完全，最后产生右心衰竭。

（四）多脏器损害　肺源性心脏病可引起多脏器衰竭，这与炎症介质的释放，抗原抗体复合物形成，激活补体、释出C3等活性物质有关。

【临床表现】

本病病程进展缓慢，可分为代偿与失代偿两个阶段。

（一）功能代偿期　患者都有慢性咳嗽、咳痰或哮喘史，逐步出现乏力、呼吸困难。体检示明显肺气肿表现，包括桶状胸、肺部叩诊呈过度清音、肝浊音上界下降、心浊音界缩小甚至消失。听诊呼吸音低，可有干湿啰音，心音轻，有时只能在剑突下听到。肺动脉区第二心音亢进，剑突下有明显心脏冲动，是病变累及心脏的主要表现。颈静脉可有轻度怒张，但静脉压并不明显增高。

（二）功能失代偿期　肺组织损害严重引起缺氧、二氧化碳潴留，可导致呼吸和（或）心力衰竭。

1. 呼吸衰竭　多见于急性呼吸道感染后。缺氧早期主要表现为发绀、心悸和胸闷等。病变进一步发展时发生低氧血症，可出现各种精神神经障碍症状，称为肺性脑病（参见第十七篇第十八章“呼吸衰竭”）。

2. 心力衰竭　亦多发生在急性呼吸道感染后，因此常合并有呼吸衰竭，以右心衰竭为主，可出现各种心律失常（参见本篇第二章“心功能不全”）。

此外，由于肺源性心脏病是以心、肺病变为基础的多脏器受损害的疾病，在重症患者中，可有肾功能不全、弥散性血管内凝血、肾上腺皮质功能减退所致面颊色素沉着等表现。

【辅助检查】

（一）血液检查　红细胞计数和血红蛋白增高，血细胞比容正常或偏高，全血黏稠度、血浆黏稠度和血小板黏附率及聚集率常增高，红细胞电泳时间延长，血沉一般偏快；动脉血氧饱和度常低于正常，二氧化碳分压高于正常，以呼吸衰竭时显著。在心力衰竭期，可有丙氨酸氨基转移酶和血浆尿素氮、肌酐、血及尿β_2微球蛋白（β_2-M）增高等肝肾功能受损表现。合并呼吸道感染时，可有白细胞计数增高。

（二）痰细菌培养　旨在指导抗生素的应用。

（三）X线检查　诊断标准：①右肺下动脉横径≥15mm；②肺动脉中度凸出或其高度≥3mm；③右心室增大。通常分为三型：①正常型：心肺无异常表现；②间质型：非血管性纹理增多、粗乱，多见于肺下野或中下野，或兼有一定程度的肺气肿；③肺气肿型：表现为肺过度膨胀，肺血管纹理自中或内带变细、移位变形，有肺大泡或不规则局限透明区，但这些影像学改变的敏感性与特异性均较差。

（四）心电图检查　通过心电图发现右心室肥大具有较高的特异性，但其敏感性较差。心电图常表现为右心房和右心室增大，ST段与T波改变和各种心律失常。

（五）超声心动图　超声心动图诊断肺动脉高压的敏感性较差，但诊断右心室肥大的特异性高。常表现为右心房和右心室增大，左心室内径正常或缩小，室间隔增厚。通过测量三尖瓣反流速度，用Bernoulli公式可得到右心室收缩压。

（六）肺功能检查　在心肺功能衰竭期不宜进行本检查，症状缓解期中可考虑测定。患者均有通气和换气功能障碍。表现为时间肺活量及最大通气量减低，残气量增加。

（七）磁共振检查　磁共振（MRI）检查能帮助诊断肺动脉高压以及右心室结构和功能的改变，尤其是增强MRI能提供良好的右心室图像，但磁共振检查不常规用于怀疑合并肺动脉高压的呼吸系统疾病患者，因为在COPD患者中，肺部过度充气会遮挡心脏图像。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　本病由慢性广泛性肺、胸部疾病发展而来，呼吸和循环系统的症状常混杂出现，故早期诊断比较困难。一般认为凡有慢性广泛性肺、胸部疾病患者，一旦发现有肺动脉高压、右心室增大而同时排除了引起右心增大的其他心脏疾病可能时，即可诊断为本病。肺动脉高压和右

心室增大是肺源性心脏病早期诊断的关键。

（二）鉴别诊断　①冠状动脉粥样硬化性心脏病：慢性肺源性心脏病和冠状动脉粥样硬化性心脏病（冠心病）均多见于老年人，且均可有心脏扩大、心律失常及心力衰竭，少数患者心电图的胸导联上可出现Q波。但前者无典型心绞痛或心肌梗死的表现，其酷似心肌梗死的图形多发生于急性发作期严重右心衰竭时，随病情好转，酷似心肌梗死的图形可很快消失。②风湿性心瓣膜病：慢性肺源性心脏病的右房室瓣关闭不全与风湿性心瓣膜病的右房室瓣病变易混淆，但依据病史及临床表现，结合X线、心电图、超声心动图、血气分析等检查所见，不难鉴别。③其他：原发性心肌病（有心脏增大、心力衰竭以及房室瓣相对关闭不全所致杂音）、缩窄性心包炎（有颈静脉怒张、肝大、水肿、腹水及心电图低电压）及发绀型先天性心脏病伴胸廓畸形时，均需与慢性肺源性心脏病相鉴别。一般通过病史、X线、心电图及超声心动图检查等进行鉴别诊断。

【并发症】

最常见为酸碱平衡失调和电解质紊乱。其他尚有上消化道出血和休克，其次为肝、肾功能损害及肺性脑病，少见的有自发性气胸、弥散性血管内凝血等。

【治疗】

肺源性心脏病是原发于重症胸、肺、肺血管基础疾病的晚期并发症，其中81.8%的患者由慢性支气管炎、支气管哮喘并发肺气肿发展而来，因此积极防治这些疾病是避免肺源性心脏病发生的根本措施。应讲究卫生、戒烟和增强体质，提高全身抵抗力，减少感冒和各种呼吸道疾病的发生。对已发生肺源性心脏病的患者，应针对缓解期和急性期分别加以处理。呼吸道感染是发生呼吸衰竭的常见诱因，故需要积极予以控制。

（一）缓解期治疗　是防止肺源性心脏病发展的关键。可采用：①冷水擦身和膈式呼吸及缩唇呼气以改善肺脏通气等耐寒及康复锻炼；②镇咳、祛痰、平喘和抗感染等对症治疗；③提高机体免疫力药物，如核酸酪素注射液皮下或肌内注射，或核酸酪素口服液10ml/支，3次/日，36个月为一疗程。气管炎菌苗皮下注射、卡介苗素注射液肌内注射等；④长期氧疗可以明显改善有缺氧状态的慢性肺源性心脏病患者的生存率；⑤中医中药治疗，宜扶正固本、活血化瘀，以提高机体抵抗力，改善肺循环情况。对缓解期的患者进行康复治疗及开展家庭病床工作能明显降低急性期的发作。

（二）急性期治疗

1. 控制呼吸道感染　呼吸道感染是发生呼吸衰竭和心力衰竭的常见诱因，故需积极应用药物予以控制。目前主张联合用药。宜根据痰培养和致病菌对药物敏感的测定选用，但不要受痰菌药物试验的约束。可考虑经验性抗菌药物治疗。急性发作的COPD分为单纯型、复杂型和慢性化脓型三型，其中单纯型推荐的经验性治疗抗菌药物是阿莫西林、多西环素、复方磺胺甲噁唑；复杂型推荐的是喹诺酮类、β_2内酰胺酶抑制剂复方制剂、第2代或第3代头孢菌素、新大环内酯类；慢性化脓型推荐的是环丙沙星、其他静脉用抗假单胞菌抗生素（哌拉西林钠、头孢他啶、头孢吡肟、碳青霉烯类、氨基糖苷类）。除全身用药外，尚可局部雾化吸入或气管内滴注药物。长期应用抗生素要防止真菌感染。一旦真菌已成为肺部感染的主要病原菌，应调整或停用抗生素，给予抗真菌治疗。

2. 改善呼吸功能，抢救呼吸衰竭　采取综合措施，包括缓解支气管痉挛、清除痰液、畅通呼吸道，可用盐酸氨溴索15mg，2次/日，雾化吸入；或60mg，口服2次/日，静脉滴注。持续低浓度给氧，应用呼吸兴奋剂，Bipap正压通气等，必要时施行气管切开、气管插管和机械呼吸器治疗等。

3. 控制心力衰竭　轻度心力衰竭给予吸氧，改善呼吸功能，控制呼吸道感染后，症状即可减轻或消失。较重者需要加用以下药物予以控制。

（1）利尿药：一般以间隙、小量呋塞米及螺内酯交替使用为妥，目的为降低心脏前、后负荷，增加心排血量，降低心腔充填压，减轻呼吸困难。使用时应注意到可引起血液浓缩，使痰液黏稠，加重气道阻塞；电解质紊乱尤其是低钾、低氯、低镁和碱中毒，诱致难治性水肿和心律失常。若需长时间使用利尿药，可合用有保钾作用血管紧张素转换酶抑制剂，如卡托普利、培哚普利、福辛普利等，以避免肾素分泌增加、血管痉挛，增强利尿作用。

（2）洋地黄类：在呼吸功能未改善前，洋地黄类药物疗效差，且慢性肺源性心脏病患者肝、肾功能差，因此用量宜小，否则极易发生毒性反应，出现心律失常。急性加重期以静脉注射毛花丙苷（西地兰）或毒毛旋花子苷K为宜，见效快，可避免在体内蓄积，若心力衰竭已纠正，可改用地高辛维持。

（3）血管扩张剂：除减轻心脏的前、后负荷，还可扩张肺血管，降低肺动脉压。全身性血管扩张药大多对肺血管也有扩张作用，如直接扩张血管平滑肌药物肼苯哒嗪、钙通道阻断药硝苯地平、α受体阻断药酚妥拉明、ACEI卡托普利以及β受体激动药、茶碱类、依前列醇等，均可不同程度的降低肺动脉压力。但应注意这些药物对心排血量及动脉血压的影响，应从小剂量开始。慢性肺源性心脏病是以右心病变为主的全心病变，可发生右心衰竭、急性肺水肿或全心衰竭。而且心力衰竭往往与呼吸衰竭并存。因此，治疗心力衰竭前应先治疗呼吸衰竭，一般随着呼吸功能的改善、急性增高的肺动脉压可随之下降，右心室负担减轻，轻症心力衰竭患者可得到纠正。

4. 控制心律失常　除常规处理外，需注意治疗病因，包括控制感染、纠正缺氧、纠正酸碱和电解质平衡失调等。病因消除后心律失常往往会自行消失。此外，应用抗心律失常药物时还要注意避免应用普萘洛尔等β受体阻断药，

以免引起气管痉挛。

5. 应用肾上腺皮质激素　在有效控制感染的情况下，短期大剂量应用肾上腺皮质激素，对抢救早期呼吸衰竭和心力衰竭有一定作用。通常用氢化可的松 100～300mg 或地塞米松 10～20mg 加于 5%葡萄糖溶液 500ml 中静脉滴注，每日一次，后者亦可静脉推注，病情好转后 2～3 天停用。如胃肠道出血、肾上腺皮质激素的使用应十分慎重。

6. 并发症的处理　及时治疗并发症，如酸碱平衡失调和电解质紊乱、消化道出血、休克、弥散性血管内凝血等。

【预后和预防】

本病常年存在，但多在冬季由于呼吸道感染而导致呼吸衰竭和心力衰竭，病死率较高。1973 年前肺源性心脏病住院病死率在 30%左右，1983 年已下降到 15%以下，目前仍在 10%～15%，这与肺源性心脏病发病高峰年龄向高龄推移、多脏器合并症、感染菌群的改变等多因素有关，主要死因依次为肺性脑病、呼吸衰竭、心力衰竭、休克、消化道出血、弥散性血管内凝血、全身衰竭等。本病病程中多数环节是可逆的，因此需要积极控制感染、宣传戒烟、治理环境污染，这些对保护肺源性心脏病者的肺功能有着重要意义。对已发生肺源性心脏病的患者，应针对病情加以处理，通过适当治疗，心肺功能都可有一定程度的恢复。

参考文献

1. 陈灏珠. 实用心脏病学. 第 4 版. 上海：上海科学技术出版社，2007.

2. Shujaat A，Minkin R，Eden E. Pulmonary hypertension and chronic cor pulmonale in COPD. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis，2007，2：273-282.

3. Weitzenblum E，Chaouat A. Cor pulmonale. Chronic Respiratory Disease，2009，6：177-185.

4. Laura C，Price S，John Wort，et al. Inflammation in Pulmonary Arterial Hypertension. Chest，2012，141：210-221.

5. Man JP，Sin DD，Ignaszewski A，et al. The complex relationship between ischemic heart disease and COPD exacerbations. Chest，2012，141：837-838.

第三节　肺动脉高压

周达新

肺动脉高压（pulmonary arterial hypertension，PAH）是以肺血管阻力进行性升高为主要特征，进而右心室肥厚扩张的一类恶性心脏血管性疾病，其发病率、致残率及病死率高，可致难治性右心衰竭。

【分类】

2008 年第 4 届世界肺高血压会议（在美国加州的 Dana Point 市举行）修订的临床诊断分类见表 16-12-1，并继续采用特发性肺动脉高压（idiopathic pulmonary arterial hypertension，IPAH）取代原发性肺动脉高压一词。会议采用的肺动脉高压诊断标准为在海平面的情况下，用右心导管测量：静息状态中，肺动脉平均压≥25mmHg（正常应为 8～20mmHg）。

欧洲心脏病学会（ESC）2009 年制定右心导管术评估肺动脉高压的血流动力学标准见表 16-12-2，超声心动图诊断肺动脉高压的参考标准见表 16-12-3。

肺动脉高压高危人群：①结缔组织病患者；②先天性心脏病患者；③特发性肺动脉高压患者及家族性肺动脉高压患者的直系亲属；④肝硬化患者；⑤溶血性贫血患者；⑥服用减肥药人群；⑦HIV 感染患者；⑧遗传性出血性毛细血管扩张症患者及亲属；⑨既往有静脉血栓栓塞史患者；⑩血吸虫感染过的患者。

【病因和发病机制】

肺血管重构，肺动脉压力、肺血管阻力升高和右心肥厚、右心衰竭为 IPAH 主要的病理生理特征。

（一）肺血管内皮功能紊乱　血浆 von Willebrand 因子抗原水平是血管内皮细胞功能紊乱的一个标记物，在 IPAH 患者中其水平明显高于继发性肺动脉高压患者。

（二）遗传学机制　基因突变是部分西方白种人群家族性肺动脉高压（FPPH）的致病基因，在至少 26%的特发性 PH 人群中也发现有此基因突变。其特征性的遗传学表现为常染色体显性遗传，外显率逐渐降低或不完全，还有遗传早现现象，即 IPAH 患者的后代发病会逐渐提前，且能见隔代遗传现象。

（三）血管壁平滑肌细胞钾离子通道　K^+ 通道是高度选择性的、允许 K^+ 跨膜转运的一种蛋白通道，共有四种 K^+ 通道，研究证实 IPAH 患者肺动脉平滑肌细胞存在钾通道功能障碍。

（四）免疫学机制　一部分 IPAH 患者有雷诺现象，而且抗核抗体及抗 Ku 抗体阳性。另外，在红斑狼疮、硬皮病、免疫性甲状腺炎等免疫性疾病患者中肺动脉高压发生率很高，这都提示 IPAH 患者免疫系统可能有问题，部分 IPAH 患者的 HLAⅡ型自身抗体阳性也支持这个假设。

（五）肺血管重构　血管重构分两个内容：①实质细胞即内皮细胞和平滑肌细胞的增殖和凋亡及功能改变，使生长因子、血管活性物质合成减少；②血管间质的改变，包括胶原、弹性蛋白的表达变化及基质金属蛋白酶（MMP）活性的变化，使血管僵硬度增加，弹性下降。

（六）原位血栓形成　IPAH 死亡病例尸检中发现，56 位患者中有 22 位有广泛的微血栓形成。血栓形成及血小板功能紊乱与 IPAH 的发生密切相关。肺血栓的形成与肺血流状态、炎症反应、凝血及纤溶功能异常有关。

上述各种机制和因素可能互相影响、共同参与了 IPAH 的发病。

表 16-12-1　肺动脉高压的临床诊断分类(2008 年第 4 届世界肺高血压会议修订)

1. 肺动脉高压
1.1　特发性肺动脉高压
1.2　遗传性肺动脉高压
1.2.1　*BMPR2* 基因突变
1.2.2　ALK1、转化生长因子基因突变
1.2.3　未知基因突变
1.3　药物和毒素所致
1.4　相关因素所致肺动脉高压
1.4.1　结缔组织病
1.4.2　HIV 感染
1.4.3　门静脉高压
1.4.4　先天性心血管病
1.4.5　血吸虫病
1.4.6　慢性溶血性贫血
1.5　新生儿持续性肺动脉高压
1'静脉闭塞性疾病和(或)肺毛细血管血管瘤样病变

2. 左心疾病相关性肺动脉高压
2.1　收缩功能障碍
2.2　舒张功能障碍
2.3　心脏瓣膜病

3. 与呼吸系统疾病和(或)缺氧相关的肺动脉高压
3.1　慢性阻塞性肺疾病
3.2　间质性肺疾病
3.3　其他同时存在限制性和阻塞性通气功能障碍的肺疾病
3.4　睡眠呼吸障碍
3.5　肺泡低通气综合征
3.6　肺泡-毛细血管发育不良

4. 慢性血栓栓塞性肺高压(CTEPH)

5. 未明确的多种因素所致肺高压
5.1　血液学疾病:骨髓增生性疾病、脾切除术
5.2　全身性疾病:肺朗罕细胞瘤、类肉瘤样病、组织细胞增多症:淋巴管肌瘤病、多发性神经瘤、血管炎
5.3　代谢障碍:糖原累积症、戈谢病、甲状腺疾病
5.4　先天性心脏病不同于系统性肺分流术
5.5　其他:肿瘤性阻塞、纤维性纵隔炎、长期透析的慢性肾衰竭

表 16-12-2　ESC 2009 年右心导管评估肺动脉高压的血流动力学标准[*]

定　义	特　点	临床分类
肺动脉高压(PAH)	肺动脉平均压≥25mmHg	所有类型的肺动脉高压
毛细血管前肺动脉高压	肺动脉平均压≥25mmHg 肺动脉楔压(PCWP)≤15mmHg 心排血量正常或者减少[**]	动脉型肺动脉高压 肺部疾病所致的肺动脉高压 慢性血栓栓塞性肺动脉高压 原因不明或者多因素所致的肺动脉高压
毛细血管后肺动脉高压	肺动脉平均压≥25mmHg PCWP>15mmHg 心排血量正常或减少[**] 跨肺压≤12mmHg 跨肺压>12mmHg	左心疾病相关性肺动脉高压

注:跨肺压＝平均肺动脉压－平均肺动脉楔压;[*]:在静息状态下测得的值;[**]:在运动功能亢进如体肺分流(仅在肺循环)、贫血、甲状腺功能亢进等条件下,可以出现高的心排血量

表 16-12-3　ESC 2009 年推荐的超声心动图诊断肺动脉高压的参考标准

排除肺动脉高压
三尖瓣反流速率≤2.8m/s,肺动脉收缩压≤36mmHg,无其他超声心动图参数支持肺动脉高压
可疑肺动脉高压
三尖瓣反流速率≤2.8m/s,肺动脉收缩压≤36mmHg,有其他超声心动图参数支持肺动脉高压
三尖瓣反流速率 2.9～3.4m/s,肺动脉收缩压 37～50mmHg,伴或不伴有其他超声心动图参数支持肺动脉高压
肺动脉高压可能性较大
三尖瓣反流速率>3.4m/s,肺动脉收缩压>50mmHg,伴或不伴有其他超声心动图参数支持肺动脉高压
运动多普勒超声心动图不推荐用于肺动脉高压的筛查

【临床表现】

(一) 症状　所有类型的肺动脉高压的症状都十分相似。肺动脉高压本身没有特异性临床表现,最常见的首发症状是活动后气短,晕厥或眩晕,胸痛,咯血等。患者首次出现症状的时间距离确诊为肺动脉高压的时间与其预后明确相关。根据 WHO 1998 年制定的 NYHA 心功能分级进行修订的肺动脉高压患者心功能分级如表 16-12-4。一些临床症状和化验指标与患者的预后密切相关,2009 年 ESC 指南将这些临床因素归类为评价肺动脉高压预后的指标(表 16-12-5)。

表 16-12-4　WHO 1998 年制定的肺动脉高压心功能分级

Ⅰ级	患者有肺动脉高压但是无体力活动受限。一般的体力活动不会引起呼吸困难、疲乏、胸痛或近乎晕厥
Ⅱ级	患者有肺动脉高压伴体力活动轻度受限。在静息状态下无不适,但是一般的体力活动即可造成患者呼吸困难、疲乏、胸痛或近乎晕厥
Ⅲ级	患者有肺动脉高压伴体力活动严重受限。在静息状态下无不适,低于正常体力活动量即可造成患者呼吸困难、疲乏、胸痛或近乎晕厥
Ⅳ级	患者有肺动脉高压且无法从事任何体力活动。该级患者表现有右心衰竭的体征,即使在静息状态下也可以表现有呼吸困难和(或)乏力。任何体力活动都会增加患者的不适

表 16-12-5　ESC 2009 年指南评价肺动脉高压预后的指标

提示预后较好	影响预后的因素	提示预后较差
无	右心衰竭的临床证据	有
慢	症状出现的快慢	快
无	晕厥	有
Ⅰ、Ⅱ	WHO 功能分级	Ⅳ
较长(>500m)	6 分钟步行试验	较短(<300m)
最大氧耗量>15ml/(min·kg)	心肺运动试验	最大氧耗量<12ml/(min·kg)
正常或接近正常	血浆 BNP/NT-proBNP 水平	很高或持续上升
无心包积液、TAPSE>2.0cm	超声心动图指标	有心包积液、TAPSE<1.5cm
RAP<8mmHg 且 CI≥2.5L/(min·m^2)	血流动力学参数	RAP>15mmHg 或 CI≤2.0L/(min·m^2)

注:BNP:脑钠肽;CI:心指数;RAP:右心房压力;TAPSE:三尖瓣瓣环收缩期偏移

1. 气促　最常见,标志右心功能不全的出现。有些患者出现活动后气促,甚至进餐时或进餐后出现气促。严重的肺动脉高压患者出现高枕卧位,甚至端坐呼吸,这是左心衰的经典症状,可能与左心室受到右心室的压迫变小、舒张功能减退有关。

2. 胸痛　约 1/3 肺动脉高压患者出现此症状。

3. 头晕或晕厥　多为活动时发生,儿童多见。在应用扩血管药物降低全身血压后会更明显。运动时不能提供额外心排血量时,出现劳力性晕厥。晕厥或眩晕的出现,标志患者心排血量明显下降。

4. 慢性疲劳　为非特异性症状，但常见。

5. 水肿　右心衰竭的表现。踝部和腿部水肿常见。严重肺动脉高压患者可有颈部和腹部饱满感，食欲减退，肝淤血，可能出现胸水和腹水。

6. 抑郁　疲乏可能导致抑郁，有些药物，或者肺动脉高压疾病本身引起抑郁。

7. 干咳　比较常见，可能痰中带血(咯血)。

8. 雷诺现象(Raynaud's phenomenon)　遇冷时手指变紫，这在结缔组织疾病相关的肺动脉高压患者中常见，但许多特发性肺动脉高压的患者也有该症状。

9. 其他　口唇和指甲发绀；体重减轻；脱发；月经不规则甚至停经。

(二) 体格检查　肺动脉高压的体征多与右心衰竭有关，常见有发绀，颈静脉充盈或怒张，肺动脉瓣区第二心音亢进，由于肺动脉瓣开放突然受阻出现的收缩早期喷射性喀喇音，血液反流通过三尖瓣引起的收缩期杂音，右心室肥厚导致胸骨左侧出现明显抬举性搏动，第三心音出现代表右心室舒张充盈压增高及右心功能不全，38%的患者可闻及第四心音奔马律，右心室充盈压升高可出现颈部巨大"a"波等。可出现腹水，下肢水肿。

颈静脉检查还有助于判断右心房压力：患者采取45°坐位，量取颈静脉搏动最高点位置到胸骨柄之间的距离，用厘米表示，再加上5cm(代表右心房到胸骨柄的距离)即为估测的右心房压力。右心房压力是判断患者预后的重要参数。

【辅助检查】

(一) 心电图　肺动脉高压特征性的心电图改变有：①电轴右偏；②Ⅰ导联出现s波；③右心室肥厚高电压，右胸导联可出现ST-T波低平或倒置。其发生机制是由于肺动脉高压造成右心室肥厚，心包心肌张力增加影响心肌供血，肺动脉阻力增加越高，时间越短，心电图反映心肌缺血的敏感性越高。

(二) 胸部X线片　肺总动脉及肺门动脉扩张，伴外周肺血管稀疏("截断现象")。还可发现原发性肺部疾病，胸膜疾病，心包钙化，或者心内分流性畸形，因为后者可出现肺血增多。

(三) 超声心动图　是筛选肺动脉高压最重要的无创检查，2009年ESC推荐的诊断肺动脉高压的参考标准见表16-12-3。

(四) 右心导管检查　右心导管检查，是诊断和评价肺动脉高压的金标准。可提供右心室和肺动脉的血流动力学情况，排除左-右心内分流和其他严重的左心疾病，以帮助查找PAH的原因，可行急性血管扩张试验。测定的项目包括：心率、右心房压力、肺动脉压(收缩压、舒张压、平均压)、肺毛细血管楔压、心排血量、血压、肺血管阻力和体循环阻力、动脉及混合静脉血氧饱和度平均右心房压力升高和心指数降低是PAH患者生存的重要的预测指标。

急性药物试验是选择出适合长期钙通道阻断药(CCB)治疗患者的重要手段，ESC推荐使用的药物见表16-12-6。

表16-12-6　ESC指南急性血管反应试验应用方案

药物	给药方法	半衰期	剂量范围(起始剂量～最大量)	增量方法	每次增加剂量所需时间
依前列醇	静脉	3min	2～12ng/(kg·min)	2ng/(kg·min)	10min
腺苷	静脉	5～10s	50～350μg/(kg·min)	50μg/(kg·min)	2min
NO	吸入	15～30s	10～20ppm	可以使用单一剂量	5min

停止急性血管反应试验的指征：①体循环收缩压下降超过30%或低于85mmHg；②心率增加超过40%或大于100次/分；③心率低于60次/分并出现体循环低血压症状；④发生不可耐受的不良反应；⑤肺动脉压下降达到目标值；⑥血管扩张剂已应用至最大剂量。

急性血管反应实验的阳性标准：ESC于2004年制定的急性敏感标准是：①mPAP达到≤40mmHg；②mPAP至少下降10mmHg；③同时CO增加或不变。

钙通道阻断药不能作为急性血管反应试验的药物。它对体循环的扩张作用强于对肺血管的作用，如果患者肺血管阻力固定，心排血量不能增加，可导致严重的低血压，急性血管扩张试验阳性或合并高血压的患者方可应用钙通道阻断药。

(五) 肺功能评价　所有肺动脉高压患者应行肺功能检查，了解有无通气障碍。

(六) 睡眠监测　约有15%阻塞性睡眠障碍的患者会合并肺动脉高压，必要时可对肺动脉高压患者进行睡眠监测。

(七) 胸部CT　可了解有无肺间质病变，肺及胸腔有无占位；肺动脉内有无占位，血管壁有无增厚及充盈缺损性改变。主肺动脉及左右肺动脉有无淋巴结挤压等。一般对于肺动脉高压患者，需要完成CT肺动脉造影，这样大多数慢性血栓栓塞性肺动脉高压患者可以获得明确诊断而避免肺动脉造影。

(八) 肺动脉造影　指征：①临床怀疑有血栓栓塞性肺动脉高压而无创检查不能提供充分证据；②临床考虑为中心型慢性血栓栓塞性肺动脉高压(CTEPH)而有手术指征，术前需完成肺动脉造影以指导手术；③临床诊断患者为肺

16

血管炎，需要了解患者肺血管受累程度。

（九）6分钟步行距离试验(6-minute walk test) 是评价慢性心衰患者心功能的重要指标。

6分钟步行试验结果的判定：6分钟步行的距离越长提示患者的运动耐量越大，心功能越好。步行距离为150～425米时，其与运动峰氧耗量的相关性最好。1993年Bittner根据病情将6分钟步行试验的结果分为4级(表16-12-7)，这种测试结果分级与NYHA分级正好相反，即级别越低，心功能越差。

表 16-12-7 6分钟步行试验结果的分级

分级	距离(m)
Ⅰ级	<300m
Ⅱ级	300～375m
Ⅲ级	375～450m
Ⅳ级	>450m

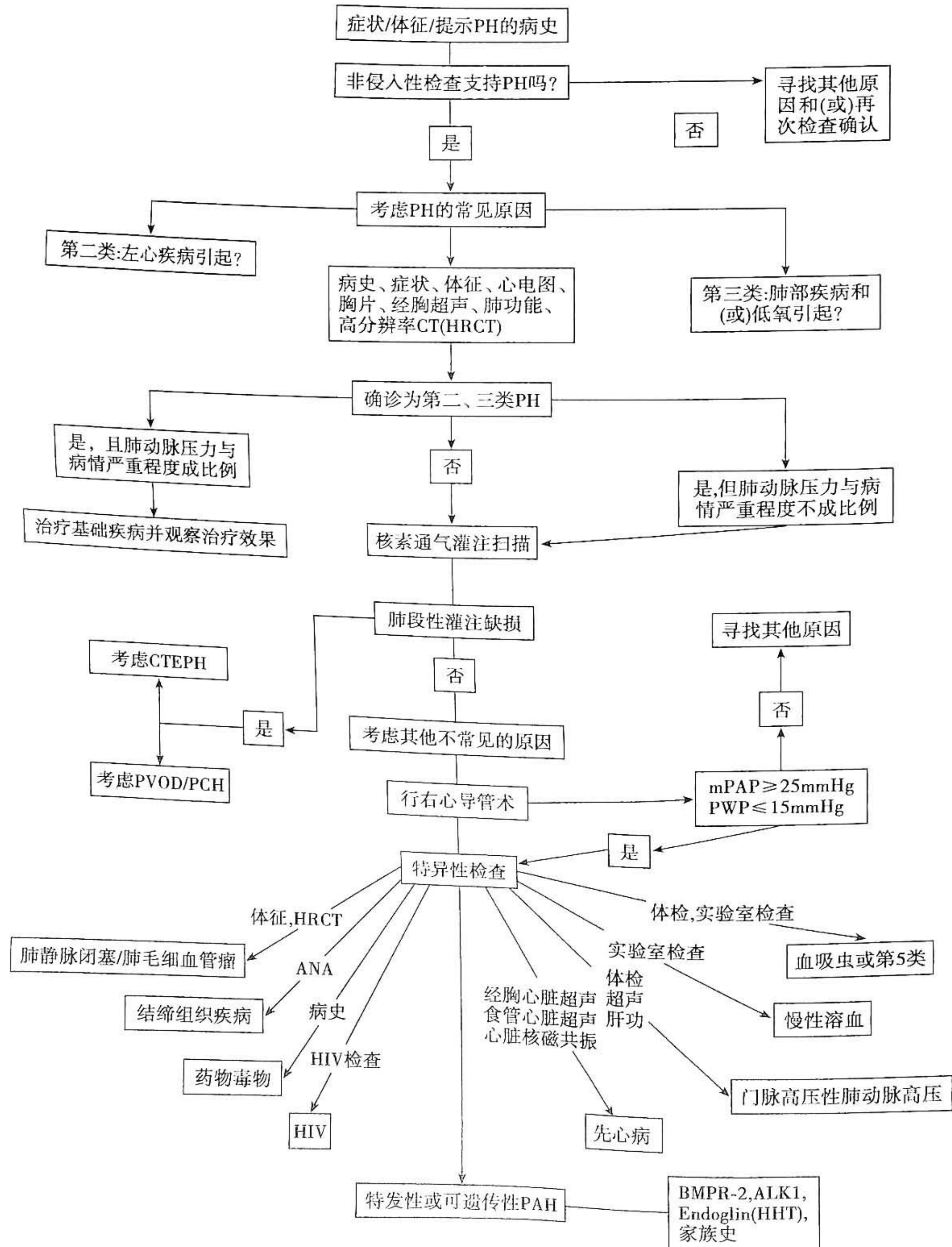


图 16-12-1 肺动脉高压诊断流程

【诊断与鉴别诊断】

（一）早期筛查　肺动脉高压与多种疾病相关。结缔组织病、先天性心脏病、溶血性贫血、HIV 感染、遗传性出血性毛细血管扩张症、肝硬化、服用减肥药患者和特发性肺动脉高压，以及家族性肺动脉高压患者的亲属等，均是肺动脉高压危险人群。这类患者应定期进行超声心动图的筛查，必要时进行右心导管检查。

（二）肺动脉高压诊断流程　见图 16-12-1。

（三）鉴别诊断

1. 慢性血栓栓塞性肺动脉高压　常有下肢深静脉血栓形成（DVT）征象。①超声心动图：能除外左心功能不全、瓣膜病以及房室间隔缺损所致的肺动脉高压；②肺通气/灌注（V/Q）显像：在肺动脉慢性血栓栓塞时呈某一区域的放射活性减弱，急性栓塞呈现完整的灌注缺损；③胸部 CT 检查：可发现右心室增大、肺动脉扩张、中心肺动脉内栓子、肺实质病变（肺梗死）。CT 肺动脉造影：可发现肺动脉内栓子，但是完全机化的栓子则可能为阴性。中心肺动脉内栓子也见于特发性肺动脉高压和其他一些慢性肺部疾病；④肺动脉造影和血流动力学检查：CTEPH 由于血栓机化和再通，其肺动脉造影发现与急性肺血栓栓塞者不同，可呈现：杯口状充盈缺损；肺动脉呈网状或条索状狭窄；血管内膜不规则；肺动脉突然狭窄；主、叶、段肺动脉起始部完全阻塞；⑤导管检查用于确定肺动脉高压程度，慢性血栓栓塞的有无及程度，手术可能性，并排除其他诊断。

2. 肺血管炎　常引起肺血管广泛狭窄甚至闭塞而导致肺动脉高压，临床上表现为胸闷、气短和咯血等，胸部 X 线表现为肺纹理局限性稀疏，放射性核素肺通气/灌注显像也呈肺段缺损，易误诊为肺栓塞。必要时行肺血管增强 CT 和肺血管造影：可见肺血管多发狭窄、扭曲、管腔变细和扩张并存，管壁增厚，管腔呈鼠尾状改变，可伴发肺动脉继发血栓形成。

3. 结缔组织疾病（CTD）相关肺动脉高压　女性多见，系统性红斑狼疮和混合性组织病以青年为主，原发性干燥综合征和皮肌炎以中年为主，性别、年龄分布符合 CTD 的基本特点，这些特点有助于与其他类型 PAH 相鉴别。

4. 特发性肺动脉扩张（IDPA）　病因尚不清楚，该病的右心室压力和肺动脉压正常可资鉴别。

5. 肺间质病变　为进行性呼吸困难，干咳伴有发绀，可有杵状指，大多数患者双下肺可闻及爆破音。X 线表现为肺间质病变。

【治疗】

肺动脉高压的治疗流程参见图 16-12-2。2009 年 ESC 对一般治疗和支持治疗的建议分别见表 16-12-8 和表 16-12-9。

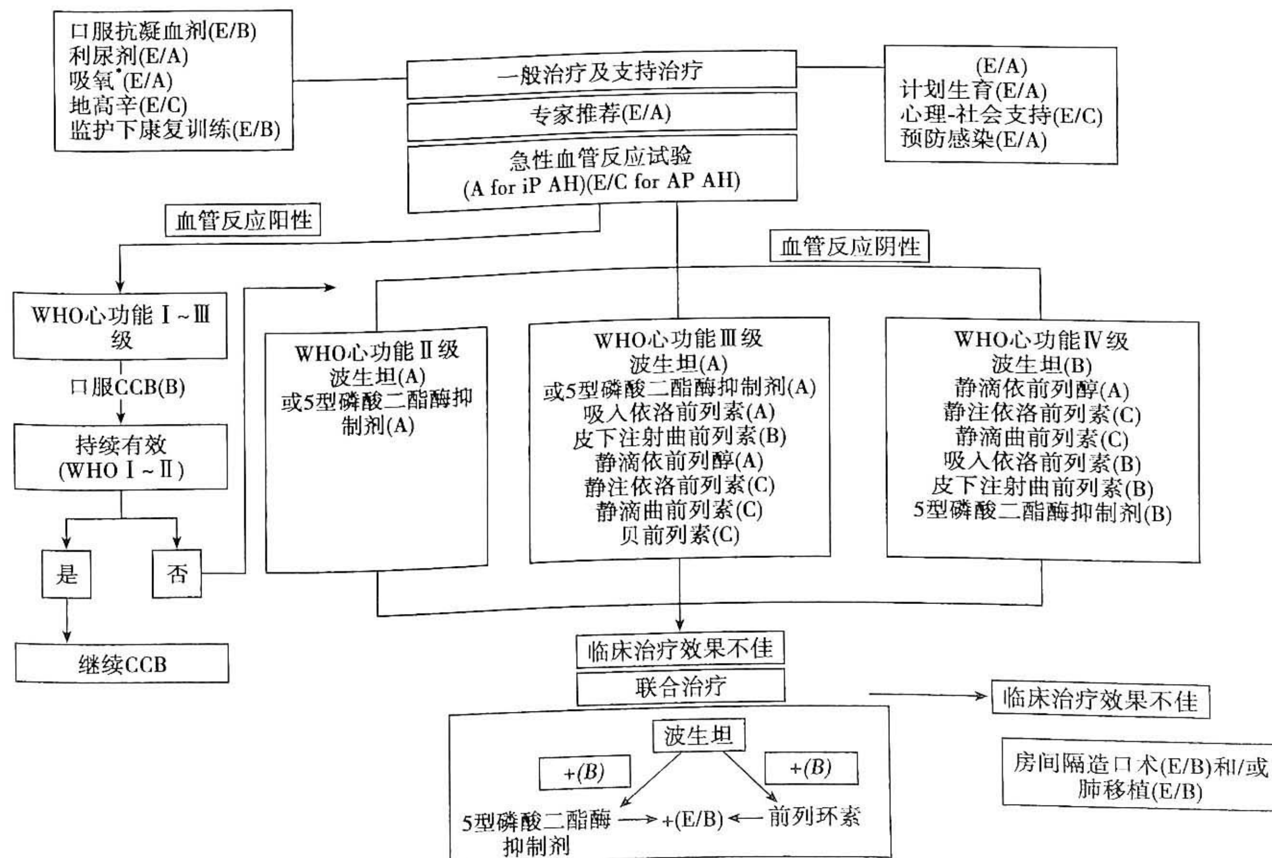


图 16-12-2　肺动脉高压治疗流程

表 16-12-8　ESC 2009 年指南对一般治疗的建议

	分类	证据水平
PAH 患者避免受孕	Ⅰ	C
PAH 患者接受疫苗注射以预防流感和肺炎	Ⅰ	C
身体恢复期的 PAH 患者应该在监督下行运动康复治疗	Ⅱa	C
应该对 PAH 患者进行社会心理学关怀	Ⅱa	C
WHO 功能分级为Ⅲ、Ⅳ级以及动脉血氧持续低于 8kPa(60mmHg)的 PAH 患者，在乘坐飞机时应该注意吸氧	Ⅱa	C
对于择期手术的患者，如果可能应该避免全身麻醉改用硬膜外麻醉	Ⅱa	C
PAH 患者应该避免导致患者不适的过度体力活动	Ⅲ	C

表 16-12-9　ESC 2009 年指南支持治疗的建议

	分类	证据水平
对于有右心衰竭和水肿征象的 PAH 患者，应该给予利尿药	Ⅰ	C
对于动脉血氧分压持续低于 8kPa(60mmHg)的 PAH 患者，应该给予患者长期持续性氧疗	Ⅰ	C
对于特发性肺动脉高压、遗传性肺动脉高压及食欲抑制剂相关性肺动脉高压的患者，应该给予口服抗凝剂的治疗	Ⅱa	C
对于相关性肺动脉高压的患者也可以考虑给予抗凝剂治疗	Ⅱb	C
伴有快速房性心律失常的 PAH 患者，应该给予地高辛治疗以减慢心室率	Ⅱb	C

（一）肺动脉高压的传统治疗　传统内科治疗主要包括吸氧、利尿药、地高辛和华法林抗凝等。主要是针对右心功能不全和肺动脉原位血栓形成。外科治疗则主要为先天性心脏病患者进行封堵、修补或矫治术。

1. 氧疗　肺动脉高压患者吸氧治疗的指征是血氧饱和度低于 90%；先天性体-肺分流性心脏病相关肺动脉高压则无此限制。

2. 利尿药　对于合并右心功能不全的肺动脉高压患者，初始治疗应给予利尿药。期间应密切监测血钾，使血钾维持在正常水平。

3. 地高辛　心排血量低于 4L/min，或者心指数低于 2.5L/(min・m²)是应用地高辛的绝对指征；另外，右心室明显扩张、基础心率大于 100 次/分、心室率偏快的心房颤动等均是应用地高辛的指征。

4. 华法林　为了对抗肺动脉原位血栓形成，一般使 INR 控制在 1.6～2.5 之间。

5. 多巴胺　是重度右心衰竭（心功能Ⅳ级）和急性右心衰竭患者首选的正性肌力药物，一般起始剂量为 2～5μg/(kg・min)，可逐渐加量到 10～15μg/(kg・min)甚至更高。

（二）肺血管扩张剂　PAH 都有两大特征：肺血管收缩和肺血管结构的改变，PAH 的早期，肺血管痉挛，功能性为主，结构变化相对不明显，随着疾病的进展，结构变化成分占的比例逐渐增加，扩血管药物对肺动脉扩张效应逐渐降低。

血管扩张剂是治疗肺动脉高压的一类重要药物，能降低肺动脉压力，改善患者血流动力学及肺的通气/灌流比的匹配，提高肺动脉高压患者的生活质量，运动耐力以及存活率。其理论基础是肺动脉高压时存在肺动脉的痉挛，但肺静脉高压患者，它引起肺动脉扩张导致肺血流量增加和肺水肿。由慢性肺部疾病或间质性肺部疾病引起的低氧性肺高压患者，禁用此类药，因为它可致肺通气血流比值失调而加重低氧血症。

当前主要的肺血管扩张剂主要有：钙通道阻断药；前列环素类药物；内皮素受体拮抗药；磷酸二酯酶抑制剂；一氧化氮。在有力的药物治疗失败后，对于重度 PAH 的确定治疗就是肺移植。而在未被治疗的肺动脉高压患者中，诊断后的平均生存期是 2.8 年。

1. 钙通道阻断药（CCB）　20 世纪 80 年代早期到 20 世纪 90 年代中期，CCB 是治疗肺动脉高压的唯一药物，但直到经过了Ⅰ期、Ⅱ期的 Flolan 试验，1995 年 CCB 才被美国 FDA 批准治疗肺动脉高压。至今 CCB 仍是用于治疗轻度功能性 PAH 患者的一线用药。

CCB 可使肺动脉压力持续下降，肺血管阻力减小，心排血量增加，但最多只有 20% 的 PAH 的患者对 CCB 有反应。急性血管扩张试验阳性 PAH 患者，长期用 CCB 治疗的患者 5 年生存率为 97%，而急性血管扩张试验阴性患者 5 年生存率为 35%。因此，急性血管扩张试验阳性患者才

可以用CCB治疗。

2. 前列环素类药物

(1) 依前列环素(epoprostenol):长期静脉用依前列环素在纽约心脏学会(NYHA)心功能分级为Ⅲ～Ⅳ级的大多数PAH患者中可改善其活动能力、血流动力学及生存率,目前被认为是重度PAH治疗的金标准方法。

(2) 曲前列环素(treprostinil):曲前列环素是一种长效稳定的前列环素PGI2类似物,作用持续时间为3小时。用于皮下注射用药治疗PAH,静脉注射曲前列环素在不能耐受皮下注射用药的NYHA心功能Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ级PAH患者中使用。

(3) 伊洛前列环素(iloprost):伊洛前列环素化学性质稳定,可以通过口服、静脉、吸入给药,其血浆半衰期是20～25分钟。伊洛前列环素单次吸入后持续时间约60分钟,作用时间短,每天必须吸入6～9次。不良反应有咳嗽和全身血管扩张的相关症状。

伊洛前列环素是通过雾化吸入直接作用于肺部治疗PAH的前列环素PGI2类似物。经雾化吸入伊洛前列环素治疗后肺动脉高压的患者两年生存率为91%,而未治疗的对照人群预期生存率为63%。

(4) 贝前列环素(beraprost):口服贝前列环素能选择性地扩张PAH患者的肺血管,有研究提示其可改善患者活动能力与症状。

3. 内皮素受体拮抗药

(1) 波生坦(bosentan):波生坦是口服双重内皮素受体拮抗药。研究表明波生坦能改善NYHA分级为Ⅲ和Ⅳ级有症状的特发性或结缔组织病相关肺动脉高压患者的症状、活动耐力、血流动力学指标和临床恶化的风险,目前已被推荐用于NYHA分级为Ⅲ和Ⅳ级的肺动脉高压患者。常用初始剂量为62.5mg,每日2次。4周后增量至125mg,每日2次;或250mg,每日2次,至少服药16周。有临床试验发现波生坦有较强的肝脏毒性作用,服用该药的患者有较高的肝功能异常发生率,血浆中转氨酶浓度升高,用药期间应密切监测肝功能。

(2) 安贝生坦(ambrisentan):是一种高选择性内皮素受体拮抗药,每日口服一次,可提高6分钟步行距离,延缓临床恶化时间,常见的不良反应是外周水肿、头痛和鼻出血,可用于长期治疗,它可以显著改善mPAP、PVR、心指数等指标,且其改善程度与6分钟步行距离有关,一年生存率为95%,其中93%的患者继续安贝生坦单药治疗,两年后,6分钟步行距离平均增长25m。

4. 5型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制剂

(1) 西地那非(sidenafil):是具有口服活性的选择性环磷酸鸟苷(cGMP)-PDE-5的抑制剂,通过增加细胞内cGMP浓度使平滑肌细胞松弛、增殖受抑制而发挥药理作用。研究表明其治疗肺动脉高压患者的临床效果显著,20～80mg每日三次均能改善心肺血流动力学状态和运动耐量,且副作用发生率很低(如头痛、鼻腔充血和视力异常)。

(2) 伐地那非(vardenafil):伐地那非是一种更为高效、半衰期更长的PDE-5抑制剂,其作用是西地那非的10倍。长期口服伐地那非能降低PH患者的PVR,改善活动耐量。

(3) 他达那非(tadalafil):他达那非是一种选择性cGMP-PDE-5抑制剂,可以有效提高PAH患者的运动耐量,延后临床恶化时间,提高生命质量。

5. 一氧化氮(NO)　NO通过激活鸟苷酸环化酶(cGMP),增加cGMP的生成而直接舒张血管平滑肌,同时能抑制平滑肌细胞增殖。

INO(吸入一氧化氮)是第一个被FDA批准的选择性肺血管扩张剂,用于治疗新生儿持续性肺高压,需机械通气的低氧性呼吸衰竭。但是NO治疗有潜在毒性及产生毒性代谢产物。

6. 药物联合治疗　联合应用不同的药物取得最佳临床疗效是治疗PAH的新观点。联合应用作用机制不同的药物,可以增强肺动脉高压的治疗效果,如在口服、吸入或静脉注射前列环素类似物的同时,给予西地那非或波生坦可以产生更好的疗效。

(三) 心房间隔造口术　充分使用上述内科治疗之后,患者仍无明显好转,即可推荐患者进行房间隔造口术。

(四) 肺移植　单侧肺移植、双肺移植、活体肺叶移植及心肺移植已在国外成熟应用于肺动脉高压患者的治疗,主要指征:已充分内科治疗而无明显疗效的患者。肺移植技术明显延长了这些患者的寿命并提高了其生活质量,患者可以停止使用治疗肺动脉高压的药物。

(五) 基因治疗　国外有成功报道,但是距离临床推广使用尚远。

参考文献

1. Safdar Z. Targeted Oral Therapies in the Treatment of Pulmonary Arterial Hypertensionsa. Clin Drug Investig, 2010, 30: 811-826.

2. Langleben D. Endothelin receptor antagonists in the treatment of pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med, 2007, 28:117-121.

3. Galiè N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled Trials in pulmonary arterial hypertension. Eur Heart J, 2009, 30:394-403.

4. Robyn J, Barst J, Gibbs SR, et al. Updated Evidence-Based Treatment Algorithm in Pulmonary Arterial Hypertension. J Am Coll Cardiol, 2012, 54:78-84.

5. Torres F. Systematic review of randomized, double blind clinical trials of oral agents conducted in patients with pulmonary arterial hypertension. Int J Clin Pract, 2007, 61:1756-1765.

第十三章　感染性心内膜炎

杨茗　何梅先

感染性心内膜炎(infective endocarditis,IE)指因细菌、真菌和其他病原微生物(如病毒、立克次体、衣原体、支原体、螺旋体等)直接感染而产生心瓣膜或心室壁内膜的炎症,有别于由于风湿热、类风湿、系统性红斑狼疮等所致的非感染性心内膜炎。

近年来随着抗生素广泛应用和病原微生物的变化,本病临床表现变得不典型。由于人口老年化流行情况也发生了变化,发生感染性心内膜炎的平均年龄有所增加,大于40岁的患者明显增加。且发病率随年龄增长而增长,在70～80岁时达最高,男女的比例约为2∶1,女性患者预后较差。

葡萄球菌感染位居首位,草绿色链球菌感染已退至第二位,再次为肠球菌。由于对本病的警惕性提高和积极防治,使本病的发生率有所降低。随着内外科治疗水平的提高,初发IE患者的存活率有了明显的提高。风湿性心脏瓣膜病所占比例降低,退行性瓣膜病变以及静脉药物滥用已替代了风湿性心脏病,成为感染性心内膜炎最常见的致病因素。心血管疾病介入性检查和治疗的日益增多、心脏瓣膜置换术和各种呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道内镜检查等诊断技术的应用,使医源性获得性IE越发常见。

因细菌感染而产生的动脉内膜炎,如未闭动脉导管所并发的细菌性动脉内膜炎,通常亦包括在本病的范围内。

【病因】

本病多见于器质性心脏病的患者。大量研究证实了血流动力学因素、机械因素造成心内膜的原始损伤、非细菌性血栓性心内膜炎、暂时性菌血症以及血液中致病微生物的数量、毒力、侵袭性和黏附于黏膜的能力均与IE的发病有关。

各种先天性心脏病中,动脉导管未闭、室间隔缺损、法洛四联症最常发生。在单个瓣膜病变中,二叶式主动脉瓣狭窄最易发生,瓣膜脱垂(主动脉瓣、二尖瓣)也易患本病。长时间接受经静脉治疗、静脉注射麻醉药成瘾、由药物或疾病引起免疫功能抑制的患者、人工瓣膜置换术后的IE和心脏起搏器IE也有增多。在发达国家,二尖瓣脱垂是IE最常见的原因。肥厚型心肌病、冠心病罹患本病者也有报道。

急性IE常因化脓性细菌侵入心内膜引起,多由毒力较强的病原体感染所致。几乎所有已知的致病微生物都可引起本病,同一病原体可产生急性病程,也可产生亚急性病程。

近年来,由于广谱抗生素的普遍和过度使用,致病菌种也发生改变,过去罕见的耐药微生物病例增加。尽管目前草绿色链球菌心内膜炎的比例有所下降,但链球菌包括各种不同类型的变异体以及葡萄球菌仍是最常见、毒性最强的致病菌。金黄色葡萄球菌(金葡菌)、肠球菌、表皮葡萄球菌(表皮葡菌)、革兰阴性菌或真菌的比例明显增高,厌氧菌、放线菌、李斯特菌偶见,两种细菌的混合感染时有发现。葡萄球菌感染是医源性和静脉内药物滥用者的IE最主要的原因。心脏起搏器IE多为表皮葡菌和金葡菌感染。真菌尤多见于心脏手术和静脉注射麻醉药物成瘾者中,长期应用抗生素或激素、免疫抑制剂、静脉导管输给高营养液等均可增加真菌感染的机会,其中以念珠菌属、曲霉菌属和组织胞浆菌属较多见。

在心瓣膜病损、先天性心血管畸形或后天性动静脉瘘的病变处,存在着异常的血液压力阶差,引起局部心内膜的内皮受损,可形成非细菌性血栓性心内膜炎,涡流可使细菌沉淀于低压腔室的近端、血液异常流出处受损的心内膜上,使之转为IE。正常人血液中可有少数细菌自口腔、鼻咽部、牙龈、检查操作或手术等伤口侵入引起菌血症,大多为暂时的,很快被机体清除,临床意义不大。但反复的暂时性菌血症使机体产生循环抗体,尤其是凝集素,它可促使少量的病原体聚集成团,易黏附在血小板-纤维素血栓上面引起感染。也有人认为由于某些革兰阳性致病菌,如肠球菌、金葡菌,表皮葡菌等,均有一种表面成分与心内膜细胞表面的受体起反应而引起内膜的炎症。血小板、血浆蛋白及血管内皮细胞与病原体间通过复杂的相互作用共同导致IE的发生。最近的研究表明可能一些免疫因子尤其是针对内皮细胞的抗体,亦可能导致内皮细胞的损伤,参与IE的发病。

Q 热 IE 近年来引起人们的关注。Q 热是由贝纳柯克斯体引起的感染性疾病，贝纳柯克斯体专门感染单核或吞噬细胞，慢性 Q 热患者常表现为心内膜炎的症状，此类患者的单核或吞噬细胞的杀菌能力减低，不能有效地清除病原体。

此外，污染的人造瓣膜、缝合材料、器械和手是引起人造瓣膜心内膜炎的重要原因。病原体从感染的胸部创口、尿路和各种动静脉插管、气管切开、术后肺炎等进入体内形成菌血症，同时血液经过体外循环转流后吞噬作用被破坏，减弱了机体对病原体的清除能力也是原因之一。

【病理】

基本病理变化为在心瓣膜表面附着由血小板、纤维蛋白、红细胞、白细胞和感染病原体沉着而组成的赘生物。后者可延伸至腱索、乳头肌和室壁内膜。赘生物下的心内膜有炎症反应和灶性坏死。以后可发生机化、玻璃样变或钙化，最后被内皮上皮化。但部分的赘生物愈合程度不一，有些愈合后还可复发，重新形成病灶。病变严重者，心瓣膜可形成深度溃疡，甚至发生穿孔。偶见乳头肌和腱索断裂。本病的赘生物较风湿性心内膜炎所产生者大而脆，容易碎落成感染栓子，随循环血流播散到身体各部产生栓塞，以脑、脾、肾和肢体动脉为多，引起相应脏器的梗死或脓肿。栓塞阻碍血流，或破坏血管壁，引起囊性扩张形成细菌性动脉瘤，常为致命的并发症。如脑部的动脉滋养血管栓塞而产生动脉瘤，往往可突然破裂而引起脑室内或蛛网膜下腔出血导致死亡。

本病常有微栓或免疫机制引起的小血管炎，如皮肤黏膜瘀点，指甲下出血，Osler 结和 Janeway 损害等。感染病原体和体内产生相应的抗体结合成免疫复合物，沉着于肾小球的基底膜上，引起局灶性、弥漫性或膜性增殖性肾小球肾炎，后者可致肾功能衰竭。

【分类】

2009 年欧洲心脏病学会(ESC)公布了新版 IE 预防、诊断与治疗指南，摒弃了沿用多年的急性、亚急性和慢性心内膜炎的分类方法，提出 IE 新的分类方法：

（一）根据感染的部位和是否存在心内异物分类

1. 左心自体瓣膜 IE

2. 左心人工瓣膜 IE(prosthetic valve endocarditis, PVE)　早期人工瓣膜 IE：瓣膜置换术后＜1 年发生，晚期人工瓣膜 IE：瓣膜置换术后＞1 年发生。

3. 右心 IE

4. 器械相关性 IE　发生在起搏器或除颤器导线上的 IE，伴或不伴有瓣膜受累。

（二）根据感染来源分类

1. 医疗相关性 IE

（1）院内感染：患者在入院 48 小时以后出现 IE 相关的症状和体征。

（2）非院内感染：患者在入院 48 小时以内出现 IE 相关的症状和体征；IE 发病前 30 天内接受家庭护理或静脉治疗、血透或静脉化疗；IE 发病前 90 天内入住急诊监护室或护理院或长期住监护室。

2. 社区获得性 IE　患者入院 48 小时内出现 IE 相关症状和体征但不符合医疗相关性标准。

3. 经静脉吸毒者的 IE　没有其他感染来源的静脉吸毒者。

有以下情况者可认为属于活动性 IE：①患者持续性发热且血培养多次阳性；②手术时发现活动性炎症病变；③患者仍在接受抗生素治疗；④有活动性 IE 的组织病理学证据。

IE 的再发有两种情况：①复发：首次发病后＜6 个月由同一微生物引起 IE 再次发作；②再感染：不同微生物引起的感染或首次发病后＞6 个月由同一微生物引起 IE 再次发作。

【临床表现】

（一）发热　发热最常见，热型以不规则者为最多，可为间歇型或弛张型，伴有畏寒和出汗，高毒力的金葡菌或真菌等细菌，常以高热、寒战、全身毒血症症状明显，低毒力的细菌，很少有寒战，体温大多在 37.5～39℃之间，也可仅为低热。约 3%～15%患者体温正常或低于正常，多见于老年伴有栓塞或真菌性动脉瘤破裂引起脑出血和蛛网膜下腔出血以及严重心力衰竭、尿毒症和少数凝固酶阴性链球菌感染的自体瓣膜心内膜炎的患者，此外未确诊本病前已应用过抗生素、退热药、激素者也可暂不发热。

（二）贫血　贫血是常见的症状之一，70%～90%的患者有进行性贫血，有时可达严重程度。主要与感染抑制骨髓相关。

（三）疼痛　疼痛是另一常见表现，关节痛、低位背痛和肌痛初期时较常见，主要累及腓肠肌和股部肌肉，踝、腕等关节，也可多部位关节受累。病程较长者常有全身疼痛。若有严重的骨痛，应考虑可能由于骨膜炎、骨膜下出血或栓塞、栓塞性动脉瘤压迫骨部或骨血管动脉瘤引起。

（四）心脏杂音的改变　由于心瓣膜和腱索的急剧损害，在短期内出现高调的杂音或原有的杂音性质迅速改变，后者多见于急性自体瓣膜心内膜炎患者，约 15%患者开始时无心脏杂音，而在治疗期间出现杂音，少数患者直至治疗后 2～3 个月才出现杂音，偶见治愈后多年一直无杂音出现者。2/3 的右侧心脏心内膜炎，特别是侵犯三尖瓣者，赘生物增殖于心室壁的心内膜以及赘生物增殖于主动脉粥样硬化斑块上时，也可无杂音，但后者罕见。老年人心脏杂音可不明显，而表现为神经、精神改变、心力衰竭或低血压，易发生神经系统的并发症和肾功能不全。

（五）皮肤黏膜损害　皮肤和黏膜瘀点、甲床下出血、

Osler结、Janeway损害及杵状指(趾)等皮损近年来发生率均有较明显下降。瘀点常成群也可个别出现,其发生率已由应用抗生素前的85%下降到10%～40%。多见于眼睑结合膜、口腔黏膜、胸前和手足背皮肤,持续数天,消失后再现,其中心可发白。全身性紫癜偶可发生。甲床下出血的特征为线状,远端不到达甲床前边缘,可有压痛。Osler结的发生率已由过去50%下降至7%～20%,呈紫或红色,稍高于皮面,直径小约1～2mm,大者可达5～15mm,多发生于手指或足趾末端的掌面,大小鱼际或足底可有压痛,常持续4～5天才消退。Osler结并非本病所特有,在系统性红斑性狼疮、伤寒、淋巴瘤中亦可出现。Janeway损害为出现在手掌和足底小的直径1～4mm无痛的出血性或红斑性损害,为化脓性栓塞引起。杵状指(趾)现已很少见。少数患者可有视网膜病变,表现为椭圆形黄斑出血伴中央发白,有时眼底仅见圆形白点称为Roth点。但此种表现也可以出现在胶原性疾病和血液病以及严重贫血者。脾常有轻至中度肿大,软可有压痛。脾肿大的发生率已较前明显减少。其发生与病程长短直接相关,急性IE时少见。

【并发症】

(一)充血性心力衰竭和心律失常 心力衰竭是本病常见的并发症。早期不发生,以后瓣膜被破坏、穿孔,以及其支持结构如乳头肌、腱索等受损,发生瓣膜功能不全,或使原有的功能不全加重,产生心力衰竭。感染影响心肌,如心肌炎症、局部脓肿、大量微栓子落入心肌血管,或较大的栓子进入冠状动脉引起心肌梗死等均可引起心力衰竭。其他少见的心力衰竭原因为大的左向右分流,如感染的Valsalva窦瘤破裂或室间隔被脓肿穿破。心力衰竭是本病的首要致死原因。当感染累及心肌、侵犯传导组织时,可致心律失常。多数为室性过早搏动,少数发生心房颤动。主动脉瓣的心内膜炎或主动脉窦的细菌性动脉瘤,其病灶可侵袭到房室束或压迫心室间隔引起房室传导阻滞和束支传导阻滞。

(二)栓塞现象 是仅次于心力衰竭的常见并发症。发生率为15%～35%。受损瓣膜上的赘生物被内皮细胞完全覆盖需6个月,故栓塞可在发热开始后数天起至数月内发生。早期出现栓塞者大多起病急,病情凶险。栓塞最常见部位是脑、肾、脾和冠状动脉。心肌、肾和脾栓塞不易察觉,多于尸检中发现。较大的脾栓塞可突然发生左上腹或左肩部疼痛,少量左侧胸水和脾肿大,并有发热和脾区摩擦音。偶可因脾破裂而引起腹腔内出血或腹膜炎和膈下脓肿。肾栓塞时可有腰痛或腹痛、血尿或菌尿,但较小的栓塞不一定引起症状,尿检查变化亦不多,易被漏诊。脑栓塞的发生率约30%,好发于大脑中动脉及其分支,常致偏瘫。肺栓塞多见于右侧心脏心内膜炎,如果左侧心瓣膜上的赘生物小于未闭的卵圆孔时,则可到达肺部造成肺梗死,较小的肺梗死可无明显症状。冠状动脉栓塞可引起突发胸痛、心肌缺血或梗死、休克、心力衰竭、严重的心律失常甚至猝死。肠系膜动脉栓塞可引起腹痛、肠梗阻、粪隐血阳性或便血。四肢动脉栓塞可引起肢体疼痛、软弱、苍白而冷、发绀甚至坏死。中心视网膜动脉栓塞可引起突然失明。本病痊愈后1～2年内仍有发生栓塞的可能,并不一定就是复发,需密切观察。

(三)心脏内的其他并发症 心肌脓肿常见于金葡菌和肠球菌感染,特别是凝固酶阳性的葡萄球菌。可为多发性或单个大脓肿。心肌脓肿的直接播散或主动脉瓣环脓肿破入心包可引起化脓性心包炎、心肌瘘管或心脏穿孔。二尖瓣脓肿和继发于主动脉瓣感染的室间隔上部脓肿,均可累及房室结和希氏束,引起房室传导阻滞或束支传导阻滞,宜及时作外科手术切除和修补。细菌毒素损害或免疫复合物的作用可致心肌炎。免疫反应、充血性心力衰竭可引起非化脓性心包炎。

(四)细菌性动脉瘤 以真菌性动脉瘤最为常见。主要常发生于主动脉窦,其次为脑动脉、已结扎的动脉导管、腹部血管、肺动脉、冠状动脉等。不压迫邻近组织的动脉瘤本身几乎无症状,可在破裂后出现临床症状。不能缓解的局限性头痛提示脑部有动脉瘤,局部压痛或有搏动性包块提示该处有动脉瘤存在。

(五)神经精神方面的并发症 发生率约10%～15%,多见于金葡菌引起者。临床表现有头痛、精神错乱、恶心、失眠、眩晕等中毒症状;脑部血管感染性栓塞引起的一系列症状,以及由于脑神经和脊髓或周围神经损害引起的偏瘫、截瘫、失语、定向障碍、共济失调等运动、感觉障碍和周围神经病变。

其他并发症还有免疫复合物引起的局灶性肾炎和慢性增殖性肾小球肾炎,较少引起氮质血症。

【常见的临床类型】

(一)人工瓣膜感染性心内膜炎(PVE) PVE的发病率在发达国家中占10%～20%,较其他类型心脏手术者高2～3倍,瓣膜置换术后6个月内是IE的高危险期(特别在最初的5～6周)。在双瓣膜置换术后较单个瓣膜置换术后高,主动脉瓣的手术较二尖瓣的手术高。术前已有自然瓣膜心内膜炎者,发生率增加5倍。人工机械瓣和生物瓣PVE的发生率相同,但前者早期发生率高于后者。PVE的病死率较高,约50%,早期高于后期。前者病原体主要为葡萄球菌(包括表皮葡菌、金葡菌)、类白喉杆菌、其他革兰阴性杆菌、真菌也较常见。自从术前预防性给予抗生素治疗后,发生率有所下降。后者感染为社会获得性,因此与自然瓣心内膜炎相似,主要由各种链球菌(以草绿色链球菌为主)、肠球菌、金葡菌引起,其中表皮葡菌比早期PVE的表皮葡菌对抗生素敏感。真菌、革兰阴性杆菌、类白喉杆菌也非少见。

临床表现与天然瓣膜心内膜炎相似。约50%患者出

现反流性杂音。人工生物瓣PVE主要由于瓣叶被破坏，引起反流，很少发生瓣环脓肿。而机械瓣的感染主要在瓣环附着处，引起瓣环和瓣膜缝线脱落裂开，形成瓣周漏而出现反流和溶血，使贫血加重，瓣环的弥漫性感染甚至使人工瓣膜完全撕脱。当形成瓣环脓肿时，容易扩展至邻近心脏组织，出现与自然瓣心内膜炎相似的心脏并发症。PVE的其他并发症也与自然瓣心内膜炎相似。人工瓣膜关闭音强度减弱、X线透视见到人工瓣膜的异常摆动和移位，其角度大于7°～10°，以及瓣环裂开所致的双影征(Stinson's sign)或二维超声心动图发现赘生物的存在都有助于诊断。血培养常阳性。若多次血培养阴性，须警惕真菌或立克次体感染及生长缓慢的类白喉杆菌感染的可能。PVE的致病菌常来自医院，故容易具有耐药性。

(二) 右侧心脏IE 见于左向右分流的各种先天性心脏病，如室间隔缺损，法洛四联症，主动脉窦瘤破裂，马方综合征等，其中室间隔缺损最为多见；接受心脏创伤性检查、人工心脏起搏器、心脏转复除颤器等电极植入、先天性心脏病封堵术后、静脉置管以及慢性透析等。赘生物多位于三尖瓣、右心室壁或肺动脉瓣以及起搏导线上。

临床表现常为赘生物碎落造成肺动脉栓塞，引起肺部炎症、肺动脉分支败血症性动脉炎和细菌性肺梗死。金葡菌引起者，梗死部位可转变为肺脓肿。累及肺部为该类患者的特征，临床上常见症状为咳嗽、多痰、咯血、胸膜炎性胸痛、气急和呼吸困难。可有三尖瓣关闭不全的杂音，此收缩期杂音短促且轻，很柔和，易与呼吸性噪音混淆或被误认为血流性杂音，但深吸气时杂音强度增加则高度提示有三尖瓣反流存在。累及肺动脉瓣者可听到肺动脉瓣反流所致的舒张中期杂音。心脏扩大或右心衰竭不常见。有肺栓塞者胸部X线表现为两肺多发性片段状阴影。多排螺旋CT肺动脉显像常为确诊肺栓塞的手段。肺脓肿或坏死性肺炎还可导致脓气胸。超声心动图检查尤其是经食管检查可检出瓣膜上和起搏器电极导线上的赘生物。死因主要为反复发作的败血症性肺动脉栓塞引起的呼吸窘迫综合征、不能控制的败血症、严重右心衰竭和左侧瓣膜同时受累。

(三) 静脉注射药物成瘾者的IE 吸毒已成为世界性问题，在美国约25%的IE患者为这些静脉注射药物成瘾者(intravenous drug abuse，IVDA)。劣质的药品，不洁的注射用水、注射用具和配制过程，长期的反复多次注入含颗粒物质并污染的细菌液体，可引起三尖瓣内膜的损伤和感染，从而引起IE。也可单独累及二尖瓣、主动脉瓣和同时累及左右心侧心瓣膜(铜绿假单胞菌所致)。部分患者为避免住院而静脉滥用抗生素可引起耐药菌性心内膜炎，如耐青霉素的金葡菌和铜绿假单胞菌性心内膜炎，约在8%的患者中可分离到一个以上的致病菌。由多个致病菌引起的IE患者，约70%是IVDA。与IVDA相关的IE预后良好，死亡率总共不到10%。这可能是由于三尖瓣病的预后较左心瓣膜病要好，以及IVDA的年龄比其他患者年龄小。多种致病菌和铜绿假单胞菌性心内膜炎的预后很差。

(四) IE的复发与再感染 复发是指抗生素治疗结束后6个月内由同一微生物引起或治疗时期感染征象或血培养再现阳性，复发率约5%～8%。早期复发多在3个月以内。可能由于深藏在赘生物内的细菌不易杀尽、治疗前已有较长的病程或先前的抗生素治疗不够充分，增加了细菌的抗药性和有严重的并发症，如脑、肺的栓塞等之故。亦可能由于广谱抗生素应用出现双重感染。在最初发作治愈6个月以后，IE所有的心脏表现和同一微生物阳性血培养再现称为再感染或由不同的细菌或真菌引起者。再感染的病死率高于初发者。

【不同病原菌IE的特点】

(一) 葡萄球菌性IE 起病多数急骤，病情险恶，通常由耐青霉素酶的金黄色葡萄球菌引起，多呈急性型，仅少数为亚急性型由表皮葡萄球菌引起。较易侵袭正常的心脏，常引起严重和迅速的瓣膜损害，造成主动脉瓣和二尖瓣反流。多个器官和组织的转移性感染和脓肿的出现，在诊断中有重要意义。

(二) 肠球菌性IE 多见于前列腺和泌尿生殖道感染的患者，它对心脏瓣膜的破坏性大，多有明显的杂音，但常以亚急性的形式出现。

(三) 革兰阴性细菌性IE 革兰阴性菌是肠道和咽部常居菌群，可引起亚急性型IE，主要为铜绿假单胞菌、肠杆菌、嗜血杆菌、放线杆菌等。临床特点为赘生物大，全身栓塞发生率高。

(四) 真菌性IE 约50%发生于心脏手术后，也见于长时间静脉内应用广谱抗生素、激素、免疫抑制剂或给予肠外营养者。致病菌多为白色念珠菌、组织胞浆菌属和曲霉菌属等。真菌性心内膜炎多起病急骤，栓塞的发生率很高。赘生物大而脆，容易脱落，造成股动脉、髂动脉等较大动脉的栓塞。发生在右侧心脏的心内膜炎可以引起真菌性肺栓塞。巨大赘生物若阻塞瓣膜口，形成瓣膜口狭窄，可出现严重的血流动力障碍。可出现皮下损害，如组织胞浆菌感染者可出现皮肤溃疡，口腔和鼻部黏膜的损害，若进行组织学检查，常有重要的诊断价值。曲霉菌属的感染，尚可引起弥散性血管内凝血。

【辅助检查】

(一) 血培养 约75%～85%患者血培养阳性。阳性血培养是诊断本病的最直接的证据，而且还可以随访菌血症是否持续。急性患者宜在应用抗生素前1～2小时内抽取2～3个血标本，亚急性者在应用抗生素前24小时采集3～4个血标本。先前应用过抗生素的患者应至少每天抽取血培养共3天，以期提高阳性率。取血时间以寒战或体温骤升时为佳，每次取血10～15ml并更换静脉穿刺的部位，皮肤严格消毒。应用抗生素治疗的患者，取血量不宜过多，

避免血液中过多的抗生素不能被培养基稀释，影响细菌的生长。要求常规作需氧和厌氧菌培养。在人工瓣膜置换，较长时间留置静脉插管、导尿管，有药瘾者，应加做真菌培养。如血培养阴性患者，更应加强对真菌的培养。观察时间至少2周，当培养结果阴性时应保持到3周，确诊必须2次以上血培养阳性。动脉血培养阳性率并不高于静脉血。罕见情况下，血培养阴性患者，骨髓培养可阳性。阳性者应作各种抗生素单独或联合的药物敏感试验，以便指导治疗。

（二）常规临床检验　红细胞和血红蛋白降低。偶可有溶血现象。白细胞计数在无并发症的患者可正常或轻度增高，有时可见到核左移。红细胞沉降率大多增快。半数以上患者可出现蛋白尿和镜下血尿。在并发急性肾小球肾炎、间质性肾炎或大的肾梗死时，可出现肉眼血尿、脓尿以及血尿素氮和肌酐增高。肠球菌性和金葡菌性心内膜炎常可导致菌尿症，因此作尿培养也有助于诊断。

（三）心电图检查　一般无特异性。在并发栓塞性心肌梗死、心包炎时可显示特征性改变。在伴有室间隔脓肿或瓣环脓肿时可出现不全性或完全性房室传导阻滞、束支传导阻滞或室性期前收缩。颅内菌性动脉瘤破裂，可出现“神经源性”的T波改变。

（四）放射影像学检查　胸部X线检查仅对并发症如心力衰竭、肺梗死的诊断有帮助，发现人工瓣膜有异常摇动或移位时，提示可能合并感染性心内膜炎。螺旋CT或磁共振显像（MRI）对怀疑肺栓塞或有较大的主动脉瓣周脓肿患者有助于诊断。

（五）超声心动图检查　能探测到赘生物所在部位、大小、数目和形态，对血培养阴性患者的检查很有诊断价值。经食管超声心动图（transesophageal echocardiogram，TEE）检查显著地优于经胸壁超声心动图检查（TTE），检出率达90%，能检出直径在2mm以上的赘生物。超声心动图还有助于诊断原有的心脏和瓣膜病变，能探测瓣膜破坏的情况，了解人工机械瓣膜或生物瓣的状况，各种化脓性心内并发症，以及瓣膜反流的严重程度和左心室功能，可作为判断预后和确定是否需要手术的参考。

超声心动图检查适应证：①一旦怀疑患者有IE可能，首选TTE，应尽早检查（Ⅰ类推荐，B级证据）；②高度怀疑IE而TTE正常时，推荐TEE（Ⅰ类推荐，B级证据）；③TTE/TEE阴性但临床仍高度怀疑IE者，应在7～10天后再行TTE/TEE检查（Ⅰ类推荐，B级证据）；④IE治疗中一旦怀疑出现新并发症（新杂音、栓塞、持续发热、心力衰竭、脓肿、房室传导阻滞），应立即重复TTE/TEE检查（Ⅰ类推荐，B级证据）；⑤抗生素治疗结束时，推荐TTE检查以评价心脏和瓣膜的形态学及功能（Ⅰ类推荐，C级证据）。诊断IE的超声心动图主要标准是：赘生物、脓肿、人工瓣膜裂开（瓣周漏伴或不伴瓣膜的摇摆运动）。

（六）血清免疫学检查　常显示免疫功能的应激和炎症反应。约有90%患者的循环免疫复合物（CIC）阳性，且常在10μg/ml以上，比无IE的败血症患者高，具有鉴别诊断的价值。其他检查尚有真菌感染时的沉淀抗体测定、凝集素反应和补体结合试验。金黄色葡萄球菌的胞壁酸抗体测定等。

【诊断与鉴别诊断】

由于本病的“经典”临床表现已不常见，有些症状和体征在病程晚期才出现，患者多曾接受过抗生素治疗和细菌学检查技术上的受限，给早期诊断带来困难。主张对患有瓣膜病、先天性心血管畸形、人工瓣膜置换术和安置心脏起搏器的患者，有不明原因发热达1周以上，应怀疑本病的可能，并立即作血培养，如兼有贫血、周围栓塞现象和杂音出现，应考虑本病的诊断。临床上反复短期使用抗生素，发热时常反复，尤在有瓣膜杂音的患者，应警惕本病的可能。

对不能解释的贫血，顽固性心力衰竭，卒中，瘫痪，周围动脉栓塞，人工瓣瓣口的进行性阻塞和瓣膜的移位、撕脱等均应注意有否本病存在。在肺炎反复发作，继而肝大，轻度黄疸，最后出现进行性肾功能衰竭的患者，即使无心脏杂音，亦应考虑有右侧心脏IE的可能。

1994年Durack等将Beth Israel标准中重要的诊断依据和经胸、经食管超声所见相结合提出了一个新的标准（Duke标准）。Duke诊断标准的特异性达99%，敏感性为80%左右。以后又有包括Duke大学的许多学者提出了修改的建议（表16-13-1、表16-13-2）。目前我国尚无类似诊断标准。

表16-13-1　感染性心内膜炎Duke诊断标准

确定为感染性心内膜炎
病理学标准：
（1）微生物：由赘生物、栓塞性赘生物或心内脓肿进行培养或组织学证实有细菌或
（2）病理改变：组织病理证实赘生物或心内脓肿有活动性心内膜炎改变
临床标准：有2项主要标准，或1项主要标准+3项次要标准，或5项次要标准
可能为感染性心内膜炎
1项主要标准+1项次要标准或3项次要标准：有心内膜炎的表现，但不明确，且又不能排除
排除感染性心内膜炎
心内膜炎的表现符合其他疾病的诊断，或抗生素治疗≤4天而“心内膜炎”症状完全消失者，或抗生素治疗≤4天内，手术或活检没有发现感染性心内膜炎证据

表 16-13-2　感染性心内膜炎临床诊断标准

主要标准
1. 感染性心内膜炎血培养阳性
   A. 两次不同时间血培养标本出现同一典型的致感染性心内膜炎微生物
      (1) 草绿色链球菌*、牛链球菌、HACEK 属，或
      (2) 社区获得性金葡菌或肠球菌而无原发感染灶，或
   B. 与感染性心内膜炎相一致的微生物血培养持续阳性，包括
      (1) 两次至少间隔＞12 小时的血培养阳性，或
      (2) 所有 3 次，或≥4 次血培养中的大多数(首次和最后一次血培养时间间隔≥1 小时)
2. 心内膜受累的证据(符合以下至少一项标准)
   A. 感染性心内膜炎超声心动图阳性表现，包括：
      (1) 在瓣膜或其支持结构上，或瓣膜反流路径上，或在医源性植入装置上出现可移动的物质而不能用其他解剖上的原因解释
      (2) 脓肿
      (3) 人工瓣的新的部分裂开
   B. 新出现瓣膜反流(增强或改变了原来不明显的杂音)

次要标准
1. 易患因素　既往有心脏病史或静脉药物成瘾者
2. 发热　体温≥38℃
3. 血管征象　主要动脉栓塞、脓毒性肺梗死、真菌性动脉瘤、颅内出血、结膜出血、Janeway 结
4. 免疫系统表现　肾小球肾炎、Osler 结、Roth 点、类风湿因子等阳性
5. 微生物学证据　血培养阳性但不符合上述主要标准†，或与感染性心内膜炎相符的致病菌的血清学检查
6. 超声心动图表现　发现符合感染性心内膜炎表现，但不具备上述主要标准

* 包括营养变异菌株

† 不包括凝固酶阴性葡萄球菌和不引起心内膜炎细菌的 1 次培养阳性者

以发热为主要表现而心脏体征轻微者须与伤寒、结核、上呼吸道感染、肿瘤、胶原组织疾病等鉴别。以神经或精神症状为主要表现者，在老年人中应注意与脑动脉硬化所致脑血栓形成、脑出血及精神改变相鉴别。在风湿性心脏病基础上发生本病，经足量抗生素治疗而热不退，心力衰竭不见好转，应怀疑合并风湿活动的可能。发热、心脏杂音、栓塞表现亦须与心房黏液瘤相鉴别。

【治疗】

及早治疗可以提高治愈率，但在应用抗生素治疗前应抽取足够的血培养，根据病情的轻重推迟抗生素治疗几小时乃至 1～2 天，并不影响本病的治愈率和预后。而明确病原体，采用最有效的抗生素是治愈本病最根本的因素。

本病的治疗经历了两次大的进展。一是抗生素的应用，二是外科手术的治疗。

(一) 药物治疗　抗生素治疗是治疗本病最主要的手段。大量的临床研究资料表明抗生素治疗 4～6 周可以使本病死亡率减少 30%～50%。即使选用了外科手术治疗，在手术前使用有效的抗生素治疗可以最大限度地减少感染的扩散。因此正确选择有效的抗生素非常重要。抗生素治疗的疗程要足够长，剂量要足够大，选择的抗生素要考虑对病原体敏感性、感染瓣膜的类型及患者个体特征(如对药物的变态反应等)等因素。

一般选择大剂量的青霉素类、链霉素、头孢菌素类等杀菌剂，并维持血中有效杀菌浓度。它们能达到根治瓣膜的感染、减少复发的危险。抑菌剂和杀菌剂的联合应用有时可获得良好的疗效，疗效取决于致病菌对抗生素的敏感度。若血培养阳性，可根据药敏选择药物。有条件时可在试管内测定患者血清中抗生素的最小杀菌浓度，一般在给药后 1 小时抽血，然后按照杀菌剂的血清稀释水平至少 1：8 时测定的最小杀菌浓度给予抗生素。

对疑似本病的患者，在连续送血培养后，立即静脉给予青霉素 G 600 万～1800 万 U/d，并与氨基糖苷类抗生素合用。若治疗 3 天发热不退，应加大青霉素 G 剂量至 2000 万 U 以上静脉滴注，如疗效良好，可维持 6 周。应用大剂量青霉素 G 时，应注意脑脊液中的浓度，过高时可致神经毒性表现，如肌阵挛、反射亢进、惊厥和昏迷。此时，需注意与本病的神经系统表现相鉴别，以免误诊为本病的进一步发展而增加抗生素剂量，造成死亡。如疗效欠佳宜改用其他抗生素，如半合成青霉素。苯唑西林(oxacillin)，阿莫西林(羟氨苄青霉素，amoxycillin)，哌拉西林(氧哌嗪青霉素，piperacillin)等，6～12g/d，静脉给予；头孢噻吩(cephalothin) 6～12g/d 或万古霉素(vancomycin)2～3g/d 等。以后若血培养获得阳性，可根据细菌的药敏适当调整抗生素的种类和剂量。为提高治愈率，一般主张静脉或肌内间歇注射，后者引起局部疼痛，常使患者不能接受。因此，亦可将青霉素

G钾盐日间作缓慢静脉滴注（青霉素G钾盐每100万U含钾1.5mmol/L，当予以极大剂量时应警惕高钾的发生），同时辅以夜间肌注。

最近报道揭示越来越多的血培养获得的草绿色链球菌对青霉素耐药，对青霉素敏感的绿色链球菌可选用青霉素或头孢曲松（ceftriaxone），对青霉素敏感性差者宜加用氨基糖苷类抗生素，如庆大霉素（gentamycin）12万～24万U/d；妥布霉素（tobramycin）3～5mg/(kg·d)或阿米卡星（丁胺卡那霉素）1g/d。青霉素是属细胞壁抑制剂类，和氨基糖苷类药物合用，比单独应用青霉素更有效。

肠球菌引起者对青霉素G的敏感性较差，需用2000万～3000万U/d。因而宜首选氨苄西林（氨苄青霉素，ampicillin）6～12g/d或万古霉素和氨基糖苷类抗生素联合应用，疗程6周。对万古霉素耐药的菌株，可选用替考拉宁。新药奎奴普丁（quinupristin）、达福普汀（dalfopristin）、利奈唑胺（linezolid）、达托霉素（daptomycin）。

金黄色葡萄球菌引起者若非耐青霉素酶的菌株，仍选用青霉素G治疗，1000万～2000万U/d和氨基糖苷类联合应用。耐青霉素酶菌株所致者可选用第一代头孢菌素类和各种抗青霉素酶的青霉素，如苯唑西林（oxacillin）等。甲氧西林耐药菌株（MRSA）所致者应选用万古霉素、利福平及磷霉素联合，万古霉素无效时应改为替考拉宁。治疗过程中应仔细地检查是否有必须处理的转移病灶或脓肿，避免细菌从这些病灶再度引起心脏病变处的种植。表皮葡萄球菌也有不同耐药性，可参照金葡菌进行治疗。

革兰阴性杆菌引起者病死率较高，但在本病较少见。一般以β内酰胺类和氨基糖苷类药物联合应用。可根据药敏选用第三代头孢菌素，如头孢哌酮（先锋必，cefoperazone）4～8g/d，头孢噻肟（cefotaxime）6～12g/d；头孢曲松（菌必治，ceftriaxone）2～4g/d。也可用氨苄青霉素和氨基糖苷类联合应用。

铜绿假单胞菌引起者可选用大剂量妥布霉素[8mg/(kg·d)，每日一次肌肉或静脉给药]，保持峰浓度和谷浓度分别在15～20μg/ml和<2μg/ml，联合足量的广谱的青霉素[例如：替卡西林（ticarcillin）、哌拉西林（piperacillin）、阿洛西林（azlocillin）]、头孢他啶（ceftazidime）、头孢吡肟（cefepime）或亚胺培南（imipenem）至少6～8周。

沙雷菌属引起者可用第三代头孢菌素加上氨基糖苷类药物。厌氧菌感染可用0.5%甲硝唑（metronidazole，灭滴灵）1.5～2g/d，分3次静脉滴注，或头孢西丁（cefoxitin）4～8g/d。也可选用头孢哌酮（对厌氧菌属中的弱拟杆菌无效）。

肺炎链球菌心内膜炎，青霉素MIC≤1.0，可以静脉应用青霉素（400万U，每4小时1次）、头孢曲松（2g/d）或者头孢噻肟（cefotaxime）（2g，每天2次）。青霉素MIC≥2.0的菌株所致感染应当用万古霉素。在确定菌株对青霉素的敏感性之前，治疗药物应当包括万古霉素及头孢曲松，尤其是怀疑并发脑膜炎者。

真菌引起者病死率高达80%～100%，药物治愈极为罕见，应在抗真菌治疗期间早期手术切除受累的瓣膜组织，尤其是真菌性的PVE，且术后继续抗真菌治疗才有可能提供治愈的机会。药物治疗以两性霉素B（amphotericin B）为优，0.1mg/(kg·d)开始，逐步增加至1mg/(kg·d)，总剂量1.5～3g。两性霉素B的毒性较大，可引起发热、头痛、胃肠道反应、血栓性静脉炎和肾功能损害以及神经和精神方面的改变。氟康唑（fluconazole）和氟胞嘧啶（5-FC，flurocytosine）是毒性较低的抗真菌药物，单独使用仅有抑菌作用，如与两性霉素B合并应用，可增强杀真菌作用，减少两性霉素B的用量。5-FC用量为150mg/(kg·d)，氟康唑用量为200～400mg/d，均静脉滴注。

立克次体心内膜炎可选用四环素2g/d静脉给药，治疗6周。对临床高度怀疑本病，而血培养反复阴性者，可凭经验按肠球菌及金葡菌感染，选用大剂量青霉素和氨基糖苷类药物治疗2周，同时作血培养和血清学检查，除外真菌、支原体、立克次体引起的感染。若无效，改用其他杀菌剂药物，如万古霉素和头孢菌素。

IE复发时，应再治疗，且疗程宜适当延长。

（二）手术治疗 尽管抗生素治疗方案已使本病预后改观，但手术治疗去除感染组织恢复瓣膜功能或置换瓣膜，可使死亡率进一步下降，尤其在伴有心力衰竭者中，死亡率降低更为明显。正确判断外科手术的安全性和最佳手术时机，需要心脏内科、外科以及感染科医师共同作出选择。早期手术的适应证是：心力衰竭、感染不能控制（真菌性和抗生素耐药的革兰阴性杆菌心内膜炎）、预防栓塞。早期手术可分为急诊（24小时内）、次急诊（几天内）和择期手术（抗生素治疗1～2周后）。

PVE病死率较自然瓣膜心内膜炎为高。单用抗生素治疗的PVE死亡率为60%，采用抗生素加人工瓣膜再手术可使死亡率降至40%左右。早期PVE致病菌大多侵袭力强，一般主张早期手术。后期PVE大多为链球菌引起，宜药物治疗为主。真菌性PVE内科药物治疗仅作为外科紧急再换瓣术的辅助手段，应早期作再换瓣术。耐药的革兰阴性杆菌PVE亦宜早期手术治疗。其他如瓣膜功能失调所致中、重度心力衰竭，瓣膜破坏严重的瓣周漏或生物瓣膜的撕裂及瓣膜狭窄，和新的传导阻滞出现、顽固性感染、反复周围栓塞，都应考虑更换感染的人工瓣。为了降低感染活动期间手术后的残余感染率，术后应持续使用抗生素4～6周。

心脏起搏器IE主张手术取出感染的电极导线（少数使用牵引的方法有效），术前尽可能延长抗生素治疗的时间。总死亡率约24%。

绝大多数右侧心脏IE的药物治疗可有效，同时由于右心室对三尖瓣和肺动脉瓣的功能不全有较好的耐受性，一般不考虑手术治疗。对内科治疗无效、进行性心力衰竭和伴有铜绿假单胞菌和真菌感染者常须外科手术，将三尖瓣

切除或置换。

急性IE发生心功能不全时其手术时机应取决于心功能的严重程度，心功能Ⅲ或Ⅳ级、肾功能不全、年迈的患者预后差。

【预防】

由于急性IE的高度危险性使其预防显得尤为重要。恰当的预防性应用抗生素应该基于IE的高危患者以及损伤性操作的相关菌血症的危险分级。

新近认为IE与暴露于与日常活动相关的菌血症更有关系，而不源于牙科、胃肠道以及泌尿道操作所致的菌血症。预防措施仅可防止极少部分患者发生IE，且抗生素相关的不良反应的风险大于预防性应用抗生素的益处。强调保持良好的口腔健康和卫生的重要性，且在施行有创性操作或插入静脉导管时必须严格灭菌操作降低引发的菌血症比预防应用抗生素来降低IE的风险更为重要。只有在IE的高危患者，例如：以往有IE史者；伴狭窄或反流的获得性心脏瓣膜病者；瓣膜置换者；先天性结构性心脏病；心肌病等，给予抗生素预防措施才是合理的（表16-13-3）。高危患者如接受牙科操作时（表16-13-4），主要针对口腔链球菌，推荐操作开始前30～60分钟使用一次抗生素：阿莫西林或氨苄西林，成人2g，儿童50mg/kg口服或静脉给药。对上述药物过敏者，可用克林霉素，成人600mg，儿童20mg/kg，口服或静脉滴注。

表16-13-3　极高危患者进行高危操作时推荐抗生素预防IE的心脏情况

推　荐	推荐级别	证据水平
抗生素预防只考虑用于以下IE发生危险最高的患者： 1. 人工瓣膜或心脏瓣膜修复采用人工材料的患者 2. 既往有IE病史的患者 3. 先天性心脏病的患者　①发绀型先天性心脏病，未经手术修复或有残留缺损，姑息性分流或通道；②先天性心脏病采用人工材料（经手术植入或经皮导管技术植入）完全修复后6个月内；③人工材料和装置的植入部位持续存在残留缺损	Ⅱa	C
其他瓣膜病或先天性心脏病患者不再推荐使用抗生素预防	Ⅲ	C

表16-13-4　极高危患者根据操作类型的危险程度推荐抗生素预防IE

推　荐	推荐类别	证据水平
牙科操作：		
1. 仅在下列情况下考虑使用抗生素预防　涉及齿龈或牙根尖周围组织的手术或需要口腔黏膜穿孔的操作	Ⅱa	C
2. 以下情况不推荐使用抗生素预防　非感染组织的局部麻醉注射，拆线，牙的X线检查，放置或调整可移动的义齿修复或正牙的器具或支架，乳牙脱落或嘴唇及口腔黏膜损伤后也不推荐抗生素预防	Ⅲ	C
呼吸道操作：抗生素预防不推荐用于呼吸道操作，包括支气管镜或喉镜检查，经鼻或气管内插管	Ⅲ	C
胃肠道或泌尿生殖器操作：抗生素预防不推荐用于胃镜、肠镜、膀胱镜或经食管超声心动图检查	Ⅲ	C
皮肤和软组织：抗生素预防不推荐用于任何皮肤和软组织操作	Ⅲ	C

参考文献

1. Tleyjeh IM, Abdel-Latif A, Rahbi H, et al. A systematic review of population-based studies of infective endocarditis. Chest, 2007, 132: 1025-1035.

2. Stokes T, Richev R, Wrayon D. Guideline development group. Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. Heart, 2008, 94: 930-931.

3. Nishimura RA, Carabello BA, Faxon DP, et al. ACC/AHA 2008 guideline update on valvular heart disease: Foucsed update on infective endocarditis. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. Circulation, 2008, 118: 887-896.

4. Habic G. Guideline on the preventions, diagnosis, and treatment of infective endocarditis (new version 2009) European Heart Journal, 2009, 30: 2369-2413.

5. Cosgrove SE, Vigliani GA, Fowler VG, et al. Initial low dose gentamicin for Staphylococcus aureus bacteremia and endocarditis is nephrotoxic. Clin Infect Dis, 2009, 48: 713-721.

第十四章 心 肌 炎

陈瑞珍 杨英珍

心肌炎是由各种病原菌感染引发心肌细胞、心内膜、心外膜的炎症反应。心肌炎的组织病理学改变可呈局限性或弥散性，故心肌炎的临床症状与体征不具特异性，其病原学证据常常依赖于心外发现，尸解组织中病原学检测最为特异。

第一节 病毒性心肌炎

病毒性心肌炎(viral myocarditis，VMC)系由病毒感染所致的局限性或弥散性心肌炎性病变。大多数可以自愈，部分可迁延而遗留有各种心律失常，少数可演变为扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy，DCM)，导致心力衰竭甚至心源性猝死。

【流行病学】

VMC可发生在婴幼儿到老年人各个年龄段，以儿童和40岁以下的成年人居多，35%的患者在10～30岁。一般认为男性略高于女性。发病一般以夏季最多，可能与肠道病毒的流行多见于夏秋季有关。但在卫生条件较差，气候温湿地区常有肠道病毒感染流行，季节性则不明显。多为散发，少数有小范围暴发流行。我国湖北、云南等地曾发生小范围VMC暴发流行，其时发病率为26.8%～50%，病死率高达23.6%。国外文献报道，急性病毒感染者中VMC发病率为1%～5%，暴发时发病率可达50%。

【病原学】

几乎所有的人类病毒感染均可累及心脏，引起VMC，其中以柯萨奇B组病毒最常见；人类腺病毒也被认为是重要病毒之一；巨细胞病毒、疱疹病毒、EB病毒、流感和副流感病毒、微小病毒及腮腺炎病毒也占少量比例。此外，丙型肝炎病毒及HIV的感染与心肌疾病的发生也有关联。

【发病机制】

VMC的发病机制目前仍不十分清楚，大多数研究认为急性期嗜心肌病毒的直接损伤及随后发生的免疫损伤是VMC发生发展的主要机制。

（一）病毒的直接作用 病毒经肠道或呼吸道感染后，可经血液进入心肌，急性期病毒大量在宿主心肌细胞中复制，直接导致心肌细胞损伤、坏死和凋亡。

（二）病毒介导的免疫损伤作用 病毒感染形成抗病毒免疫在清除病毒的同时本身也损伤了心肌细胞，但毕竟清除了病毒，终止了病毒对心肌的损害，从而使绝大部分心肌组织得以保存，故大部分急性VMC具有自限性。然而，当病毒与心肌组织存在共同的抗原或免疫介导的心肌细胞损害，使一些自身抗原如心肌肌凝蛋白暴露或释放时，通过激活自身反应T细胞和诱导抗心肌自身抗体产生，致心肌组织慢性持续损伤形成慢性心肌炎，甚至演变成DCM。

【病理】

病变较重者肉眼见心肌松弛，呈灰色或黄色，心腔扩大。病变较轻者在大体检查时无发现，仅在显微镜下表现为心肌纤维之间与血管四周的结缔组织中单核细胞浸润。心肌细胞可有变性、溶解或坏死。病变如在心包下则可合并心包炎，成为病毒性心包心肌炎。病变可涉及心肌与间质，也可涉及心脏的起搏与传导系统，成为心律失常的发病基础。病毒的毒力越强，病变范围越广。

【临床表现】

取决于病变的广泛程度与部位。轻者几无症状，重者可至猝死。

（一）症状 多数患者在发病前有发热、全身酸痛、咽痛、腹泻等症状。患者常诉胸闷、心前区隐痛、心悸、乏力、恶心、头晕等。临床上诊断的VMC 90%左右以心律失常为主诉或首见症状，其中少数患者可由此而发生晕厥或阿-斯综合征。极少数患者起病后发展迅速，出现心力衰竭或心源性休克。

（二）体征

1. 心脏增大 轻者心界不增大，也可暂时性心界增

大，不久即恢复。心脏增大显著者反映心肌炎症范围广泛而病变严重。

2. 心率改变　心率增速与体温不相称，或心率异常缓慢，均为 VMC 的可疑征象。

3. 心音改变　心尖区第一心音可减低或分裂。心音呈胎心样。心包摩擦音反映有心包炎存在。

4. 杂音　心尖区可能有收缩期吹风样杂音或舒张期杂音，前者为发热、贫血、心腔扩大所致，后者因左心室扩大造成的相对性二尖瓣狭窄。杂音响度都不超过 3 级，病情好转后可消失。

5. 心律失常　各种心律失常都可出现，以房性与室性期前收缩最常见，其次为房室传导阻滞；此外，心房颤动、病态窦房结综合征均可出现。心律失常是造成猝死的原因之一。

6. 心力衰竭　重症弥漫性 VMC 患者可出现急性心力衰竭，属于心肌泵血功能衰竭，左右心同时发生衰竭，引起心排血量过低，故除一般心力衰竭表现外，易合并心源性休克。

【辅助检查】

（一）血液检查　白细胞计数可升高，急性期血沉可增速，部分患者血清心肌标志物增高，反映心肌坏死。各种测定项目中以心肌肌钙蛋白 I 或 T(cTnI/cTnT)、心肌肌酸激酶同工酶(CK-MB)的定量测定增高最有诊断价值。

（二）心电图

1. ST-T 变化　T 波低平或倒置常见，ST 段可有轻度移位。

2. 心律失常　除窦性心动过速与窦性心动过缓外，异位心律与传导阻滞常见。房性、室性、房室交界性期前收缩均可出现，约 2/3 患者以室性期前收缩为主要表现。大多数期前收缩无固定的联律间距，部分符合并行收缩，可能来自局灶性病变。期前收缩可为单源性，也可为多源性。室上性或室性心动过速比较少见，但室性心动过速的发生有可能引起晕厥。心房颤动与扑动也可见。心室颤动较少见，为猝死的原因。一至三度窦房、房室传导阻滞，束支或分支传导阻滞都可出现。上述各种心律失常可合并出现。心律失常多见于急性期，在恢复期消失，也可随瘢痕形成而造成持久性的心律失常。

（三）超声心动图　左心室扩张多不明显，可有收缩或舒张功能异常、节段性及区域性室壁运动异常、心肌回声反射增强和不均匀、右心室扩张及运动异常。

（四）X 线检查　局灶性 VMC 无异常变化。弥漫性 VMC 或合并心包炎的患者心影增大，严重者可见肺淤血或肺水肿。

（五）核素心肌灌注显像　由于 VMC 病变心肌摄取核素的能力下降，^{99m}Tc-MIBI 心肌灌注显像可显示心肌的血流灌注情况及心肌受损部位、程度。

（六）磁共振成像(MRI)　心肌炎时磁共振成像 T_2 加权图主要表现为局灶性信号增高，提示心肌组织内炎症病灶和水肿，而 T_1 加权图可无明显改变。造影剂 Gd-DTPA 和心电门控技术相结合可显著提高 T_1 加权成像对心肌损伤诊断的敏感性及可靠性，且较 T_2 加权敏感，更有利于心肌炎的诊断。

（七）病毒学检查　包括从咽拭子或粪便或心肌组织中分离出病毒，血清中检测特异性病毒抗体滴度，从心肌活检标本中找到特异抗原或在电镜下发现病毒颗粒，以及用 PCR 技术从粪便、血清、心肌组织中检测病毒 RNA 等。

【诊断】

1999 年全国心肌炎心肌病专题研讨会提出的成人急性 VMC 诊断参考标准可作为诊断本病的参考：

（一）病史与体征　在上呼吸道感染、腹泻等病毒感染后 3 周内出现心脏表现，如不能用一般原因解释的感染后重度乏力、胸闷、头昏（心排血量降低所致）、心尖第一心音明显减弱、舒张期奔马律、心包摩擦音、心脏扩大、充血性心力衰竭或阿-斯综合征等。

（二）上述感染后 3 周内出现下列心律失常或心电图改变　①窦性心动过速、房室传导阻滞、窦房阻滞、束支阻滞；②多源、成对室性期前收缩、自主性房性或交界性心动过速、阵发性或非阵发性室性心动过速、心房或心室扑动或颤动；③两个以上导联 ST 段呈水平型或下斜型下移≥0.05mV 或 ST 段抬高或出现异常 Q 波。

（三）心肌损害的参考指标　病程中血清 cTnI 或 cTnT(强调定量测定)、CK-MB 明显增高。超声心动图示心腔扩大或室壁活动异常和(或)核素心功能检查证实左心室收缩或舒张功能减弱。

（四）病原学依据　①在急性期从心内膜、心肌、心包或心包穿刺液中检测出病毒、病毒基因片段或病毒蛋白抗原；②病毒抗体第二份血清中同型病毒抗体（如柯萨奇 B 组病毒中和抗体等）滴度较第一份血清升高 4 倍（2 份血清应相隔 2 周以上）或一次抗体效价≥1：640 者为阳性，320 者为可疑阳性（若以 1：32 为基础者则宜以≥256 为阳性，128 为可疑阳性，根据不同实验室标准作决定）；③病毒特异性 IgM 以≥1：320 者为阳性（按各实验室诊断标准，需在严格质控条件下）。如同时有血中肠道病毒核酸阳性者更支持有近期病毒感染。

对同时具有上述（一）和（二）的①②③中任何一项、（三）中任何两项，在排除其他原因心肌疾病后，临床上可诊断急性 VMC。如同时具有（四）中①项者，可从病原学上确诊急性 VMC；如仅具有（四）中②③项者，在病原学上只能拟诊为急性 VMC。如患者有阿-斯综合征发作、充血性心力衰竭伴或不伴心肌梗死样心电图改变、心源性休克、急性

肾衰竭、持续性室性心动过速伴低血压或心肌心包炎等一项或多项表现，可诊断为重症 VMC。如仅在病毒感染后 3 周内出现少数期前收缩或轻度 T 波改变，不宜轻易诊断为急性 VMC。对难以明确诊断者，可进行长期随访，有条件时可做心内膜心肌活检进行病毒基因检测及病理学检查。在考虑 VMC 诊断时，应除外 β 受体功能亢进、甲状腺功能亢进、二尖瓣脱垂综合征及影响心肌的其他疾病，如风湿性心肌炎、中毒性心肌炎、冠心病、结缔组织病、代谢性疾病以及克山病（克山病流行区）等。

【病程和预后】

大多数 VMC 患者可以自愈，部分可迁延而遗留有各种心律失常（如期前收缩、房室传导阻滞等），更为严重的是有可能发生高度或三度房室传导阻滞，则需安装永久心脏人工起搏器。有少数 VMC 可急性暴发以致心力衰竭或猝死，也可有急性期后的持续心腔扩大和（或）心力衰竭，类似 DCM。

【治疗】

VMC 患者应注意休息（重症者应绝对卧床休息），进易消化和富含维生素和蛋白质的食物。

对原发病毒感染，α 干扰素（IFN-α）具有广谱抗病毒能力，可抑制病毒的繁殖。用量为 300IU/ml，每日 1 次，肌内注射，一周为 1 个疗程，必要时可再用 1～2 个疗程。IFN-α 副作用少，偶有倦怠、感冒样症状，但反复使用后症状可消失。

一些中草药如板蓝根、连翘、大青叶、虎杖等可能对病毒感染有效，但对药物的反应有个体差异。

心力衰竭应及时控制，应用洋地黄类药时须谨慎，宜从小剂量开始。血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）、血管紧张素受体拮抗药（ARB）、扩血管药和利尿药也可应用。

期前收缩频繁，或有快速心律失常者用抗心律失常药。如因高度房室传导阻滞、快速室性心律或窦房结损害而引起晕厥或低血压，则需用电起搏或电复律，多数三度房室传导阻滞患者借起搏器渡过急性期后得到恢复。

关于激素的治疗问题一直存在争议，目前多数学者认为，至少在发病 10～14 日内不主张应用激素，以免病灶扩散。然而在下述情况下使用激素不必考虑感染时间：①严重毒血症；②心源性休克；③严重心力衰竭；④高度或完全性房室传导阻滞；⑤持续性室性心动过速及其他恶性室性心律失常。上述情况下应用激素可抑制抗原抗体反应，有利于局部炎症和水肿的消失。此时激素虽可能使病程延长，却能帮助患者渡过危险期，为患者的抢救赢得时间。通常可大剂量氢化可的松 200～300mg/d 或地塞米松 20～30mg/d 冲击治疗 3 天，病情非常严重者可延至 1 周左右，剂量可逐渐减少。然后改口服泼尼松龙 10～30mg/d，待病情稳定后逐渐减量到停药。总之，肾上腺皮质激素总疗程不应大于 1 个月，对反复发作、病情迁延不愈者，也可考虑适当延长激素治疗时间，然而，早期轻症 VMC 不宜常规应用肾上腺皮质激素。

促进心肌代谢药物，如三磷酸腺苷、辅酶 A、肌苷、环化腺苷酸、细胞色素 C、极化液、维生素 C、辅酶 Q10 等在治疗中可能有辅助作用。近年来，对 VMC 合并心功能不全的患者已有应用曲美他嗪治疗。黄芪对提高免疫功能及改善心功能已有很多报道，尤其是黄芪联合牛磺酸等中西医结合治疗疗效更加显著。我们对慢性小鼠 VMC 的研究发现，螺内酯可预防和逆转心肌间质纤维化及外周血管的重构，用其治疗慢性心肌炎/DCM 可能有效。

第二节　立克次体性心肌炎

立克次体疾病（rickettsial disease）　特别是斑疹伤寒，其基本的组织病理学特征是心肌病变，尤以心肌周围血管床的炎症反应最为显著，常形成心内膜下间质性小结节，也可同时伴发血管内膜炎，引起血栓形成及微小心肌梗死灶。

落基山斑疹热（rocky mountain spotted fever）　由立克次体引起，由蜱传播，流行于美国及南美洲，表现为持续高热，肌肉及关节疼痛和出血性皮疹。该病可导致多脏器血管炎，尤其是心肌炎的发生率最高，主要表现为左心室功能异常。

恙虫病（scrub typhus）　又名丛林斑疹伤寒，由恙虫感染引起。心肌炎最易出现，尤其是重症患者。病理组织学发现，小血管灶性血管炎明显，心肌坏死少见。临床表现相对较轻，无明显心肌损伤特点，心电图表现为非特异性 ST-T 改变和一度房室传导阻滞。心前区可听到舒张早期奔马律及收缩期杂音。

该类患者心脏病变多系暂时性，原发病痊愈后，心脏大都恢复正常。着重原发病的治疗，卧床休息，也可考虑应用肾上腺皮质激素。

第三节　细菌性心肌炎

布鲁菌病（brucellosis）　布鲁菌感染对心脏的影响主要表现为心内膜炎，其次是心肌炎，其心电图特征为 T 波改变及房室传导阻滞。部分患者可出现暴发性心肌炎临床表现，病情较凶险，主要是由于细菌对淋巴细胞及多巨核细胞浸润所致。

梭菌感染（clostridial infection）　梭菌感染可对多脏器功能造成损害，尤其是心脏。其对心肌的损害主要是细菌毒素引起，病理学有特征性改变，表现为心肌组织中有气泡形成、心肌纤维化，但炎性浸润不易见到。梭菌感染可能引起心肌穿孔、化脓性心包炎导致心肌脓肿。

白喉(diphtheria) 白喉的发病率显著下降，但白喉性心肌炎仍然是白喉最严重的并发症，约1/4的白喉患者并发心肌炎，也是引起死亡的最主要原因，约占50%以上。白喉性心肌炎是由于其内毒素抑制了蛋白质的合成，造成循环系统特别是心肌细胞和传导系统出现病理损害。

【临床表现】

典型的心脏异常表现出现在感染后第1周。临床体征为第一心音减弱、舒张期奔马律、肺淤血。血清转氨酶升高，其升高的水平与预后密切相关。心电图有ST-T改变、房性或室性心律失常以及传导阻滞。多数患者预后良好，部分患者因严重而广泛性心肌损害常引起心排血量急剧下降，可突然出现循环衰竭、心源性休克甚至猝死，这部分患者在心电图上均有明显心肌损害证据，但白喉内毒素对周围小血管或血管舒缩中枢的损害也可能是造成休克的原因之一。

【治疗和预后】

白喉内毒素对心肌的损伤是严重的，一定要尽快、尽早应用抗毒素，抗生素治疗效果不明显。急性期患者必须绝对卧床休息，因极轻度的体力劳动即可能引起猝死，卧床休息应持续到心脏完全恢复正常时为止。充血性心力衰竭时可考虑用小剂量洋地黄，但其疗效不佳。急性心肌损害是白喉最严重的并发症，死亡率儿童约为50%～100%，成人约为25%。如心电图提示完全性房室传导阻滞或完全性束支阻滞或临床上出现休克或充血性心力衰竭征象，则预后极其恶劣。完全性房室传导阻滞或束支传导阻滞患者90%均在急性期内死亡，即使安装了永久起搏器死亡率仍然很高；在急性期幸免于死亡的传导阻滞病例可恢复健康，但也可能演变为慢性心脏传导阻滞。

第四节 锥 虫 病

锥虫病(trypanosomiasis，Chagas disease)是由原生动物克氏锥虫引起，其主要特征是弥漫性心肌炎。本病流行于南美、中美和北美洲南部，尤其是巴西、阿根廷和智利等国家。大约2千万以上的人口有锥虫感染史，约1亿多人口有潜在感染的危险，患病有明显的地方性。少数病例出现在非疫区，可能与输血及用血制品有关；另一种更常见的方式是患者移居到非疫区造成疾病的传播。

急性期主要临床表现包括发热、肌痛、出汗、肝脾肿大、充血性心力衰竭、心包积液、偶有脑膜脑炎。青少年一般较成人临床症状更重，绝大多数患者几个月后临床体征消失。大约30%的患者在锥虫首次感染后平均20年左右，发展为临床锥虫病，表现为由于心排血量的减少导致乏力、不典型胸痛、周围组织水肿、腹水以及肝淤血。二尖瓣、三尖瓣关闭不全、心肌肥大、心力衰竭、心律失常、血栓栓塞、右束支传导阻滞以及猝死。心电图有传导异常的患者，电生理检查也可诱发室性心动过速。冠状动脉造影基本正常，但冠脉微循环异常是临床锥体病的一个特点。在疾病的流行区，检测患者血中寄生虫是最直接、可靠的诊断指标，阳性率可达50%以上。

本病的治疗目前仍很棘手。尽管早期病情进展较慢，一旦心肌失代偿，心室明显扩大，功能受损，病情进展即加速，很快因心律失常、心力衰竭以及血栓形成而导致死亡。阻断锥虫在人体中的传播是预防该病最重要的一环，目前一些载体(vector)的研制成功，对阻断早期感染及再次感染导致心肌炎的发生起重要作用。

控制频发心律失常，胺碘酮效果最好，但其提高生存率的作用并未肯定。这类患者安装植入式心脏复律除颤器(ICD)是一种有效治疗恶性心律失常的方法。抗凝治疗对于预防血栓形成也是必要的。尽管抗寄生虫药物如硝呋莫司、苯并咪唑、伊曲康唑对于急性寄生虫感染有一定控制作用，但在随后的病情发展中尚无肯定疗效报道。近年心脏移植手术的高成功率也为锥虫病导致的终末期心肌病提供一种治疗手段。

参考文献

1. Ellis CR，Di Salvo T. Myocarditis：basic and clinical aspects. Cardiol Rev，2007，15(4)：170-177.

2. Rose NR. Myocarditis：infection versus autoimmunity. J Clin Immunol，2009，29(6)：730-737.

3. Watanabe K，Sukumaran V，Veeraveedu PT，et al. Regulation of inflammation and myocardial fibrosis in experimental autoimmune myocarditis. Inflamm Allergy Drug Targets，2011，10(3)：218-225.

4. Chen P，Xie Y，Shen E，et al. Astragaloside Ⅳ attenuates myocardial fibrosis by inhibiting TGF-β_1 signaling in coxsackievirus B3-induced cardiomyopathy. Eur J Pharmacol，2011，658(2-3)：168-174.

5. Brunetti L，DeSantis ER. Treatment of viral myocarditis caused by coxsackievirus B. Am J Health-Syst Pharm，2008，65(2)：132-137.

6. Xie YQ，Chen RZ，Zhang X，et al. The role of Th17 cells and regulatory T cells in Coxsackievirus B3-induced myocarditis. Virology，2011，421：78-84.

7. Gui J，Yue Y，Chen RZ，et al. A 20 (TNF AIP3) alleviates CVB3-induced myocarditis via inhibiting NF-kB signaling. PLoS One，2012，7(9)：e46515.

16

第十五章　心　肌　病

舒先红　陈瑞珍　杨英珍

心肌病(cardiomyopathy)是由各种病因引起的一组非均质的心肌病变,包括心脏机械和电活动的异常,表现为心室不适当的肥厚或扩张。心肌病可以单纯局限于心脏,也可以是全身系统性疾病的一部分,最终导致心力衰竭或死亡。先天性心脏病、瓣膜病、高血压、冠心病等心血管疾病所引起的心肌异常不包括在心肌病的范畴。

1995年世界卫生组织和国际心脏病学会(WHO/ISFC)工作组根据病理生理学将心肌病分为四型,即扩张型心肌病、肥厚型心肌病、限制型心肌病及致心律失常型右心室心肌病。不定型的心肌病仍保留。

2006年美国心脏病学会临床心脏病、心力衰竭和移植委员会将心肌病分为原发性心肌病和继发性心肌病两大类,原发性心肌病仅局限在心肌,又分为遗传性(包括肥厚型心肌病、致心律失常型右心室心肌病/发育不全、左心室致密化不全、原发心肌糖原累积症、传导异常、线粒体肌病、离子通道异常)、获得性(包括炎症性心肌病、应激性心肌病、围生期心肌病、心动过速性心肌病、酒精性心肌病等)和混合性(包括扩张型心肌病、限制型心肌病)(表16-15-1)。继发性心肌病是指心肌病变作为全身多器官病变之一的疾病,即以往所指的特异性心肌病,例如浸润性疾病、中毒性疾病、内分泌疾病、神经肌肉性疾病、自身免疫病、癌症治疗并发症等累及心肌者。该分类方法首次将引起致命性心律失常的原发心电异常,如长QT综合征和Brugada综合征等归于原发性心肌病,引导我们从分子遗传学角度认识心肌病的发病机制,并且理顺了心肌病与其他心脏病之间的关系。

2007年欧洲心脏病学会为了方便临床诊断和治疗,注意依据心室形态和功能将心肌病分为扩张型心肌病、肥厚型心肌病、致心律失常型右心室心肌病、限制型心肌病和未定型心肌病(包括心肌致密化不全和心尖球囊样综合征)五大类,每一类心肌病又分为家族性/遗传性和非家族性/非遗传性两种。

本章综合上述的分类方法,将分节介绍扩张型心肌病、肥厚型心肌病、限制型心肌病、致心律失常型右心室心肌病、心肌致密化不全、心尖球囊样综合征以及继发性心肌病。

表16-15-1　原发性心肌病分类

原发性心肌病分类
遗传性原发性心肌病
肥厚型心肌病(HCM)
致心律失常右心室心肌病/发育不良(ARVC/D)
左心室心肌致密化不全(LVNC)
糖原累积症(PRKAG2,Danon)
传导系统缺陷
线粒体肌病
离子通道病
长QT综合征(LQTS)
Brugada综合征
短QT综合征(SQTS)
儿茶酚胺性多形性室性心动过速(CPVT)
“突然不明原因夜间死亡综合征”(SUNDS)
混合性(遗传性及非遗传性)原发性心肌病
扩张型心肌病(DCM)
限制性心肌病(非肥厚非扩张型)
获得性原发性心肌病
炎症性心肌病(心肌炎)
应激诱发的心肌病(“Tako-Tsubo”心肌病)
围生期心肌病
心动过速性心肌病
心内膜弹力纤维增生症

第一节　扩张型心肌病

扩张型心肌病(dilated cardiomyopathy,DCM),其特征为单侧或双侧心室扩大,心室收缩功能减退,伴或不伴充血性心力衰竭。室性或房性心律失常多见。病情呈进行性加重,死亡可发生于疾病的任何阶段。DCM是临床诊断中最常见的心肌病,也是造成心力衰竭和心脏移植的最主要原因。

【发病情况】

本病在我国的发病率为 13/10 万～84/10 万，男性多于女性(2.5∶1)，家族性者占 2.25%～8.8%。

【病因和发病机制】

病因迄今未明，目前已发现本病与下列因素有关：

（一）病毒感染　动物模型显示嗜心性柯萨奇 B 组病毒(Coxsackie virus B，CVB)或脑心肌炎病毒(EMCV)感染引起的心肌炎可发展为扩张型心肌病。临床前瞻性随访观察提示急性病毒性心肌炎可转化为扩张型心肌病。总的报道约 15%的心肌炎患者可演变为扩张型心肌病，但约 10%的扩张型心肌病患者的心内膜心肌活检中呈现有炎症浸润的心肌炎证据。用分子生物学技术在本病患者的心肌活检标本中发现有肠道病毒或巨细胞病毒的 RNA，提示本病可能是感染的持续存在。心肌炎导致的心肌病是一系列心脏重构的病理反应，其中心肌纤维化的发生是关键，心肌局部微环境的改变和胶原合成与分解动态平衡之间的相互作用是 VMC 向 DCM 演变的重要环节。

（二）免疫功能异常　在 DCM 患者血清中能检测到抗肌凝蛋白抗体、抗线粒体腺苷载体(ATP/ADP 载体抗体)、抗 M7 抗原抗体、抗 α-酮戊二酸脱氢酶支链复合物抗体、抗 β 受体(AR-β)抗体，抗心肌胆碱能受体(MR)主要是 M2R 抗体——一种特异的抗 G 蛋白结合受体抗体等增高，认为在本病患者中出现抗 AR-β 自身抗体增高可能是导致电生理不平衡而易发生心律失常的机制之一，又血清中 MR 自身抗体的增高，减少 cAMP 而降低心肌收缩力。因此，抗体的产生可能是心肌受损的结果而非其原因。DCM 患者体内有人类白细胞因子(HLA)异常表达，包括 HLA-B27、HLA-A2、HLA-DR4、HLA-DQ4、HLA-DQ8 表达增加，HLA-DRW6 表达明显减少。这些都可能是扩张型心肌病的易感基因。在 DCM 患者心肌中有 T 细胞浸润，外周血中包括杀伤性 T 细胞($CD8^-$)、辅助性 T 细胞($CD4^-$)和自然杀伤细胞均有异常，由此发生细胞介导的免疫反应，引起血管和心肌损伤。

（三）遗传基因　通过家系调查和超声心动图对 DCM 患者家族筛查证实约 25%～50%的患者为家族性 DCM。目前已发现的家族性 DCM 遗传表型有下列特点：①遗传异质性：不同基因的多种突变均可致病；②遗传基因的外显不全：家族成员的患病比例不一致，很多 DCM 患者亲属仅在超声心动图上有轻微心脏异常，为无症状的致病基因携带者；③遗传方式多样：有常染色体显性遗传、隐性遗传、X 连锁遗传和线粒体遗传，其中常染色体显性遗传最为常见；④外显率呈年龄依赖性：0～20 岁占 10%，20～30 岁占 34%，0～40 岁占 60%，40 岁以上占 90%；⑤临床期型多样：一部分为单纯 DCM，一部分患者有电生理异常(如房室传导阻滞)。至今已发现超过 20 个基因与 DCM 相关，95%以上的 DCM 基因突变集中于其中 12 个基因。对这些主要突变基因进行检测可以帮助临床对有症状患者进行确诊，还可评估家族其他成员的患病风险，为早期干预治疗提供指导。

（四）交感神经系统异常　本病患者通过 β 受体兴奋收缩装置的 G-蛋白系统信号传输抑制的增强而导致心肌收缩功能减退。

（五）其他　内分泌异常、化学或毒素作用、心肌能量代谢紊乱，冠脉微血管痉挛或阻塞导致心肌细胞坏死、瘢痕等可能也是致病因素。

【病理】

心脏重量增加，外观心肌呈灰白色而松弛。四个心腔均可增大扩张，多见两心室腔明显扩大，偶尔一侧较另一侧更明显，尤以左心室扩大为甚。心肌虽肥大，但因心室腔扩大而室壁厚度仍近乎正常。二尖瓣、三尖瓣环扩大，乳头肌伸张。心腔内附壁血栓形成不少见，心腔内血栓脱落可导致肺栓塞或周围动脉栓塞。冠状动脉正常。心肌纤维化常见，尤多累及左心室心内膜下心肌。心脏的起搏传导系统均可受到侵犯。本病的心肌显微镜检查缺乏特异性发现，可以见到心肌纤维肥大，细胞核固缩、变形或消失，胞浆内有空泡形成。纤维组织增多，因间质胶原组织增多或因局灶性心肌纤维被纤维组织替代所致。电镜检查见心肌细胞水肿，线粒体增多、增大或缩小，嵴断裂或消失。

【病理生理】

心肌收缩力减弱，心脏泵血功能障碍。早期由于反射性调节或神经兴奋，通过加速心率以维持足够的心排血量，后期随左心室排空受限，心室舒张和收缩末期容量增多、射血分数减少，心脏逐渐增大，产生相对性二尖瓣与三尖瓣关闭不全，导致充血性心力衰竭。此时，心室舒张末期压增高，尤以左心室为甚，心房压亦增高，肺循环和体循环静脉压增高、淤血；晚期由于肺小动脉病变和反复发生肺小动脉血栓栓塞而出现肺动脉压力明显增高，使右心衰竭更为明显。心肌肥厚引起的相对性缺血缺氧时可出现心绞痛。心肌纤维化以及由于心肌受损心室重构等影响心肌细胞内钙、钾等离子通道异常，可引起各种心律失常。

【临床表现】

各年龄均可发病，但以中年居多。起病多缓慢，患者常先被发现有心脏扩大，心功能代偿而无自觉不适。经过一段时间后症状逐步出现，这一过程有时可达 10 年以上。症状以充血性心力衰竭为主，其中以气急和水肿为最常见。最初在劳动或劳累后气急，以后在轻度活动或休息时也有气急，或有夜间阵发性气急。由于心排血量低，患者常感乏力。体检发现心率加速，心尖搏动向左下移位，可有抬举性搏动，心浊音界向左扩大，常可听得第三心音或第四心音，

心率快时呈奔马律。由于心腔扩大，可有相对性二尖瓣或三尖瓣关闭不全所致的收缩期吹风样杂音，此种杂音在心功能改善后减轻。血压多数正常，但晚期病例血压降低，脉压小，出现心力衰竭时舒张压可轻度升高。脉搏常较弱，交替脉的出现提示左心衰竭，心力衰竭时两肺基底部可有湿啰音。右心衰竭时肝脏肿大，从下肢开始出现水肿，胸水和腹水在晚期患者中不少见。各种心律失常都可出现，为首见或主要的表现，并有多种心律失常合并存在而构成比较复杂的心律，可以反复发生，有时甚顽固。高度房室传导阻滞、心室颤动、窦房阻滞或窦房结暂停可导致阿-斯综合征，成为致死原因之一。此外，尚可有脑、肾、肺等处的栓塞。

【辅助检查】

（一）X线检查　示心影扩大，晚期外观如球形，说明各心腔均增大，外形颇似心包积液。少数患者以左心室、左心房或右心室增大为主，外观类似二尖瓣病变。透视下见心脏冲动较正常为弱。主动脉一般不扩大。病程较长的患者常有肺淤血和肺间质水肿，两肺肋膈角处可有间隔线，肺静脉和肺动脉影可扩大；胸腔积液不少见。

（二）心电图检查　在有症状的患者中几乎都不正常，无症状者不少已有心电图改变，改变以心脏肥大、心肌损害和心律失常为主。左心室肥大多见，常合并心肌劳损，晚期常有右心室肥大；也可有左或右心房肥大。心肌损害常见，以ST段压低、T波平坦、双相或倒置为主要表现，有时T波呈缺血型改变。少数患者可有病理性Q波，类似心肌梗死，其部位多在前间隔（V_1、V_2导联），可能为间隔纤维化所致。心律失常常见，以异位心律和传导阻滞为主。异位心律可来自心房、房室交接处或心室，由期前收缩逐步演变为心动过速，以至扑动或颤动，亦可有病态窦房结综合征表现、房室交接处逸搏或逸搏心律，或心室自身心律等。一至三度房室传导阻滞均可发生。心室内传导阻滞常见，左、右束支或左束支分支的传导阻滞都可出现。

（三）超声心动图　在本病早期即可见到心腔轻度扩大，尤其是左心室，后期各心腔均扩大，室壁运动普遍减弱。二尖瓣、三尖瓣收缩期不能退至瓣环水平，彩色血流多普勒显示二尖瓣和三尖瓣反流。左心室射血分数常减至50%以下，心肌缩短率减小。可能有少量心包积液（图16-15-1）。

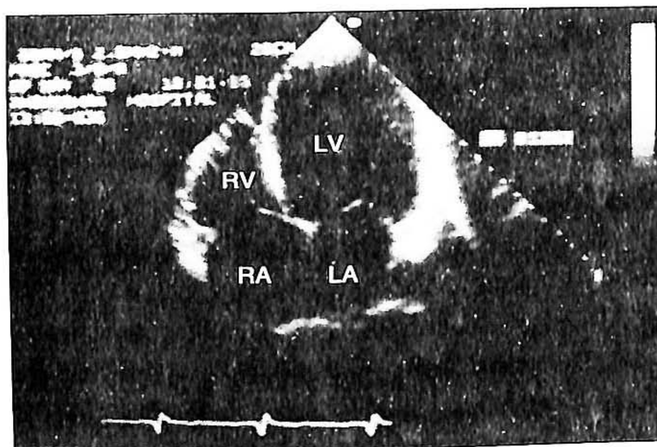


图16-15-1　扩张型心肌病的超声心动图表现

图示各腔室扩大，室壁活动减弱

（四）化验检查　①cTnT、cTnI是诊断心肌损伤的高敏感性、高特异性心肌损伤指标，DCM病程中血清cTnT或cTnI、CK-MB增高常提示预后不良；②心力衰竭是DCM最常见的临床表现之一，血浆脑利钠肽（brain natriuretic peptide，BNP），尤其是氨基末端脑钠素前体（NT-proBNP）水平与心力衰竭的严重程度相关，是DCM心力衰竭诊断的重要依据（详细参见本篇第二章"心功能不全"）；③近年来研究认为，检测DCM患者血清中抗心肌肽类抗体，如抗心肌线粒体ADP/ATP载体抗体、抗肌球蛋白抗体、抗β_1-受体抗体、抗M2胆碱能受体抗体阳性，也有助于作为DCM的辅助诊断方法，并与DCM心力衰竭的严重程度相关；④也有研究发现，DCM患者心肌β受体敏感性降低，并与血儿茶酚胺浓度和cTnT浓度、心力衰竭的严重程度负相关。采用ELISA法和免疫转印法检测DCM患者血清抗肌球蛋白抗体、抗肌球蛋白重链和轻链抗体发现DCM患者的阳性率高于冠心病和正常对照者，提示该抗体的检测也有助于DCM和冠心病鉴别。

（五）磁共振成像　主要表现为左心室容积扩大、射血分数、短轴缩短率降低。心室壁信号强度在Gd-DT-PA增强后T_1加权图可有心肌局灶异常高信号，显示心肌退化、坏死及纤维化。该检查能有效显示扩张型心肌病的病理生理变化，可供临床参考。

核素心室造影可显示心腔扩大与室壁运动减弱，左心室射血分数减小，运动后更为明显。^{201}铊或^{99m}锝平面或单光子发射断层扫描（SPECT）心肌灌注显像可示左心室腔扩大，室壁变薄，部分病例显示有小斑块状稀疏或灌注缺损，放射性分布不均匀。使用PET作^{11}C-棕榈酸心肌显像，可发现本病病变处^{11}C-棕榈酸分布不均及^{123}I-BMIPP灌注缺损等改变。

【诊断】

1995年中华心血管病学会组织专题研讨会，提出本病的诊断参考标准如下：

（一）临床表现　心脏扩大、心室收缩功能减低伴或不伴有充血性心力衰竭，常有心律失常，可发生栓塞和猝死等并发症。

（二）心脏扩大　心影可呈球型，X线检查心胸比>0.5，超声心动图示全心扩大，尤以左心室扩大为明显，左心室舒张期末内径≥2.7cm/m²。

（三）心室收缩功能减低　超声心动图检测室壁运动弥漫性减弱，射血分数小于正常值。

（四）必须排除其他特异性（继发性）心肌病和地方性心肌病（克山病）　包括缺血性心肌病、围生期心肌病、酒精性心肌病、代谢性和内分泌性疾病如甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、淀粉样变性、糖尿病等所致的心肌病、遗传家族性神经肌肉障碍所致的心肌病、全身系统性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎等所致的心肌病，以及中毒性心肌病等才可诊断特发性扩张型心肌病。

心内膜心肌活检。病理检查对本病诊断无特异性，但有助于与特异性心肌病和急性心肌炎的鉴别诊断。用心内膜心肌活检标本进行聚合酶链式反应（PCR）或原位杂交，有助于感染病因的诊断；或进行特异性细胞异常的基因分析。

【鉴别诊断】

本病需与下列疾病相鉴别：

（一）冠心病　中年以上患者，若有心脏扩大、心律失常或心力衰竭而无其他原因者须考虑冠心病和心肌病。存在高血压、高血脂或糖尿病等冠心病易患因素，室壁活动呈节段性异常者有利于诊断冠心病。心肌活动普遍减弱则有利于诊断扩张型心肌病。由冠状动脉病变引起心肌长期广泛缺血而纤维化，发展为心功能不全时称之为"缺血性心肌病"。若过去无心绞痛或心肌梗死，则与扩张型心肌病难以区别，且扩张型心肌病亦可有病理性Q波及心绞痛，此时鉴别须靠冠状动脉造影。

（二）风湿性心脏病　DCM亦可有二尖瓣或三尖瓣区收缩期杂音，听诊类似风湿性心脏病，但一般不伴舒张期杂音，且在心力衰竭时较响，心力衰竭控制后减轻或消失，风湿性心脏病则与此相反。DCM常有多心腔同时扩大，而风湿性心脏病以左心房、左心室或右心室为主。心脏超声检查有助于鉴别诊断。

（三）左心室致密化不全　是一种较少见的先天性疾病，有家族发病倾向，其特征包括左心室扩大，收缩舒张功能减退，左心腔内有丰富的肌小梁和深陷其中的隐窝，交织成网状，其间有血流通过。伴或不伴右心室受累。病理检查发现从心底到心尖致密心肌逐渐变薄，心尖最薄处几乎无致密心肌组织。受累的心室腔内显示多发、异常粗大的肌小梁和交错深陷的隐窝，可达外1/3心肌。病理切片发现病变部位心内膜为增厚的纤维组织，其间有炎症细胞，内层非致密心肌肌束粗大紊乱，细胞核异形，外层致密心肌肌束及细胞核形态基本正常。扩张型心肌病的左心室腔内没有丰富的肌小梁和交织成网状的隐窝，超声检查有助于诊断。

（四）继发性心肌病　全身性疾病如系统性红斑狼疮、硬皮病、血色病、淀粉样变性、糖原累积症、神经肌肉疾病等都有其原发病的表现可资区别。较重要的是与心肌炎的区分。急性心肌炎常发生于病毒感染的当时或不久以后，区别不十分困难。慢性心肌炎若确有急性心肌炎史则与DCM难以区分，实际上不少DCM是从心肌炎发展而来，即所谓"心肌炎后心肌病"，也可称慢性心肌炎。

【预后】

预后取决于左心室功能和血流动力学的代偿、稳定性和恶化程度。一般与纽约心脏病学会（NYHA）心功能分级相平行，据国外资料统计扩张型心肌病患者心功能Ⅰ级者，1年病死率为10%，Ⅱ级者为10%～15%，Ⅲ级者为20%～25%，Ⅳ级者达50%。如左心室射血分数（LVEF）<25%预后很严重。此外，左心室内径大小，右心室功能保持情况以及血浆钠水平，心肌氧耗峰值等与预后均相关。病程长短不一，短者发病后一年死亡，长者可存活20年或以上。以往5年存活率在50%左右。近年来，由于治疗手段的改进，国内外5年存活率已明显提高，可达65.5%～75%。

【防治】

由于病因未明，预防较困难。部分病例由病毒性心肌炎演变而来，因此预防病毒感染有实际意义。本病常伴有心力衰竭，呼吸道感染常为其诱发或加重的因素，应预防和及时治疗。

治疗以针对临床表现为主：

1. 注意休息及避免劳累，有心脏扩大或心功能减退者更应注意长期休息，防止病情恶化。

2. 治疗心力衰竭者原则与治疗一般心力衰竭相同（参见本篇第二章"心功能不全"），采用正性肌力、利尿和扩血管药，由于心肌损坏较广泛，洋地黄类应用要谨慎。非洋地黄类正性肌力兴奋剂，如肾上腺素能受体兴奋剂和磷酸二酯酶抑制剂能短期静脉应用。利尿药有益，但在低肾小球滤过时，氢氯噻嗪可能失效，此时需用袢利尿药呋塞米等。螺内酯可以阻断醛固酮效应，对抑制心肌重构，改善预后有很好的作用。扩血管药，包括血管紧张素转换酶抑制剂都有用，用时须从小剂量开始，注意避免低血压。近年来发现本病有心力衰竭时用β受体阻断药有效，其机制可能是慢性心力衰竭时肾上腺素能神经过度兴奋，β受体密度下调，除了临床常用的高选择性β_1受体阻断药，如美托洛尔、比索洛尔外，卡维地洛作为一种新型的非选择性肾上腺素受体阻断药无内在拟交感活性，避免了反射性交感神经兴奋所引起的周围血管收缩及外周阻力增加；此外，它有极强的抗氧自由基、调节细胞因子、抗心肌重构等多种作用。因此，已有许多学者将卡维地洛（10～20mg，口服，每日2次）用于治疗扩张型心肌病。近来研究报道钙通道阻断药（如地尔硫䓬）也能改善心功能，应从小剂量开始。此外，脑钠素（BNP）类药物奈西立肽（nesiritide）可以均衡地扩张动脉和静脉，增加心排血量和尿量，可用于治疗急性心力衰竭。

3. 治疗心律失常，尤其有症状者需用抗心律失常药或电学方法治疗，对快速室性心律与高度房室传导阻滞而有

猝死危险者治疗应更积极。

4. 有心腔明显扩大伴低射血分数、NYHA 心功能Ⅳ级、长期卧床、尤其是有血管栓塞史或深静脉有血栓形成的患者可使用华法林抗凝，但需及时监控凝血酶原时间，使国际正常化比率(INR)控制在 2～3 为妥。

5. 改善心肌代谢的药物，如维生素 C、三磷酸腺苷、辅酶 A、环化腺苷酸、辅酶 Q10、曲美他嗪等，抗病毒的干扰素都可作为辅助治疗。

6. 国内在中医药调节免疫、抗病毒、改善心肌代谢的基础上采用中西医结合治疗 DCM 方面取得了明显有益的效果。研究发现，黄芪、牛磺酸、生脉制剂等既能抗病毒，又能调节机体免疫，改善心脏功能的作用，不失为一种可取的 DCM 药物治疗手段。

7. 心脏再同步化治疗(cardiac resynchronization therapy)主要适用于药物效果不佳、QRS 波群时限延长＞120ms、EF 值≤35%、QRS 波呈完全性左束支传导阻滞或心室内传导阻滞的扩张型心肌病患者，可考虑安装左右心室同步起搏的双腔、三腔或四腔心腔起搏治疗扩张型心肌病难治性心力衰竭，通过调整左右心室收缩顺序，改善心功能，缓解症状。对伴顽固性持续快速室性心律失常的患者可考虑安置植入式心脏复律除颤器(ICD)。

8. 左心室减容成形术通过切除部分扩大的左心室，同时置换二尖瓣，减小左心室舒张末容积，减轻反流，以改善心功能，被认为是难治性患者的可选用的治疗方法之一。但减容手术后心力衰竭加重和心律失常有关的死亡率较高，妨碍该手术在临床上的广泛应用。

9. 左心机械辅助循环是将左心的血液通过机械装置引入主动脉，以减轻左心室作功。为晚期 DCM 患者维持全身循环、等待有限心脏供体及不能进行心脏移植患者的一种有效治疗方法。目前的左心机械辅助循环装置由于价格昂贵，其广泛使用受到一定限制。

10. 对长期心力衰竭，一般内科治疗无效者可考虑干细胞移植以改善心脏功能，其疗效尚不够肯定。终末期心肌病患者可考虑心脏移植，术后应积极控制感染，改善免疫抑制，纠正排异反应，1 年后生存率可达 85%以上。限制心脏移植的主要因素是供体严重短缺。

第二节　肥厚型心肌病

肥厚型心肌病(hypertrophic cardiomyopathy，HCM)的特征为心室肌肥厚，典型者在左心室，以室间隔为甚，可呈向心性肥厚。左心室腔容积正常或减小。偶尔有病变发生于右心室。通常为常染色体显性遗传。

【发病情况】

本病发病可为家族性亦可为散在性。目前多数学者认为本病是常染色体显性遗传性疾病，60%～70%的患者家族中有本病的患者。女性患者症状出现较早也较重。临床病例中男性多于女性。各年龄均可发生本病，但心肌肥厚在 40 岁以下者比 40 岁以上者严重。

【病因】

病因不完全清楚。目前认为遗传因素是主要病因，其依据是本病有明显的家族性发病倾向，常合并其他先天性心血管畸形，家族性病例的缺陷基因尚不明，可能与肌原纤维蛋白基因突变，包括 β 肌球蛋白重链，心肌球蛋白结合蛋白 C，肌钙蛋白 I，肌钙蛋白 T，α-原肌球蛋白等有关。非家族性病例与肥胖、患糖尿病母亲的婴儿、淀粉样变性有关。

【病理】

病变以心肌肥厚为主，心脏重量增加。心肌肥厚可见于室间隔和游离壁，以前者为甚，常呈不对称(非同心)性肥厚，即心室壁各处肥厚程度不等，部位以左心室为常见，右心室少见。根据心室壁肥厚的部位，Maron 等将肥厚型心肌病分成四型：前室间隔肥厚(Ⅰ型)，前和后室间隔肥厚(Ⅱ型)，室间隔与左心室前侧壁均肥厚(Ⅲ型)，肥厚累及后间隔和(或)左心室侧壁，也可仅累及心尖部，前间隔和左心室下(后)壁不厚(Ⅳ型)，其中Ⅲ型最常见占 52%，Ⅳ型最少见。根据左心室流出道梗阻与否，可将肥厚型心肌病分成梗阻性和非梗阻性。室间隔高度肥厚向左心室腔内突出，收缩时引起左心室流出道梗阻者，称为"梗阻性肥厚型心肌病"，旧称"特发性肥厚型主动脉瓣下狭窄(IHSS)"。室间隔肥厚程度较轻，收缩期未引起左心室流出道明显梗阻者，称为"非梗阻性肥厚型心肌病"。前乳头肌也可肥厚，常移位而影响正常的瓣膜功能。心肌高度肥厚时，左心室腔减小。不成比例的心肌肥厚常使室间隔的厚度与左心室后壁厚度之比＞1.3，少数可达 3。有一种变异型肥厚型心肌病，以心尖区的心肌肥厚较著。肥厚型心肌病的冠状动脉数量常增多。显微镜下见心肌细胞排列紊乱，细胞核畸形，细胞分支多，线粒体增多，心肌细胞极度肥大，细胞内糖原含量增多，此外，尚有间质纤维增生。电镜下见肌原纤维排列也紊乱。2/3 患者二尖瓣叶增大增长，常致二尖瓣关闭不全。随病程发展，心肌纤维化增多，心室壁肥厚减少，心腔狭小程度也减轻，甚至扩大，此为晚期表现。

【病理生理】

(一) 左心室流出道梗阻　在收缩期，肥厚的心肌使心室流出道狭窄。在非梗阻型，此种影响尚不明显，在梗阻型则比较突出。心室收缩时，肥厚的室间隔肌凸入左心室腔，使处于流出道的二尖瓣前叶与室间隔靠近而向前移位，引起左心室流出道狭窄与二尖瓣关闭不全，此作用在收缩中、后期较明显。左心室射血早期，流出道梗阻轻，喷出约 30%心搏量，其余 70%在梗阻明显时喷出，因此，颈动脉波示迅速上升的升支，下降后再度向上形成一切迹，然后缓慢

下降。流出道梗阻指在收缩期左心室腔与流出道之间存在压力阶差，流出道与主动脉间无压力阶差。有些患者在静息时流出道梗阻不明显，运动后变为明显。

（二）舒张功能异常 肥厚的心肌顺应性减低，使心室舒张期充盈发生障碍，舒张末期压可以升高。舒张期心腔僵硬度增高，左心室扩张度减低，充盈速率与充盈量均减小，由此心搏量减少。

（三）心肌缺血 由心肌需氧超过冠状动脉血供，心室壁内张力增高等引起。

【临床表现】

起病多缓慢。约 1/3 有家族史。症状大多开始于 30 岁以前。

主要症状为：①呼吸困难，多在劳累后出现，是由于左心室顺应性减低，舒张末期压升高，继而肺静脉压升高，肺淤血之故。与室间隔肥厚伴存的二尖瓣关闭不全可加重肺淤血；②心前区疼痛，多在劳累后出现，似心绞痛，但可不典型，是由于肥厚的心肌需氧增加而冠状动脉供血相对不足所致；③乏力、头晕与晕厥，多在活动时发生，是由于心率加快，使原已舒张期充盈欠佳的左心室舒张期进一步缩短，加重充盈不足，心排血量减低。活动或情绪激动时由于交感神经作用使肥厚的心肌收缩加强，加重流出道梗阻，心排血量骤减而引起症状；④心悸，由于心功能减退或心律失常所致；⑤心力衰竭，多见于晚期患者，由于心肌顺应性减低，心室舒张末期压显著增高，继而心房压升高，且常合并心房颤动。晚期患者心肌纤维化广泛，心室收缩功能也减弱，易发生心力衰竭与猝死。

常见的体征为：①心浊音界向左扩大。心尖搏动向左下移位，有抬举性冲动。②胸骨左缘下段心尖内侧可听到收缩中期或晚期喷射性杂音，向心尖而不向心底传播，可伴有收缩期震颤，见于有心室流出道梗阻的患者。凡增加心肌收缩力或减轻心脏负荷的措施例如洋地黄类、异丙肾上腺素、亚硝酸异戊酯、硝酸甘油、做 Valsalva 动作、体力劳动后或过早搏动后均可使杂音增强；凡减弱心肌收缩力或增加心脏负荷的措施，例如血管收缩药，β 受体阻断药，下蹲，紧握拳时均可使杂音减弱。约半数患者同时可听到二尖瓣关闭不全的杂音。③第二心音可呈反常分裂，是由于左心室喷血受阻，主动脉瓣延迟关闭所致。第三心音常见于伴有二尖瓣关闭不全的患者。

【辅助检查】

（一）X 线表现 胸部平片可能见左心室增大，也可能在正常范围。X 线或核素心血管造影可显示室间隔增厚，左心室腔缩小。核素心肌显像则可显示心肌肥厚的部位和程度。

（二）心电图表现 ①ST-T 改变见于 80% 以上患者，大多数冠状动脉正常，而心尖局限性心肌肥厚的患者，由于冠状动脉心肌内分布异常而有巨大倒置的 T 波；②左心室肥大征象见于 60% 患者，其存在与心肌肥大的程度与部位有关；③异常 Q 波的存在：V_5、V_6、aVL、Ⅰ导联上有深而不宽的 Q 波，反映不对称性室间隔肥厚，不能误认为心肌梗死；有时在Ⅱ、Ⅲ、aVF、V_1、V_2 导联上也可有 Q 波，其发生可能与左心室肥厚后心内膜下与室壁内心肌中冲动不规则和延迟传导所致；④左心房波形异常，可能见于 1/4 患者；⑤部分患者合并预激综合征（图 16-15-2）。

（三）超声心动图表现 ①不对称性室间隔肥厚，左心室肥厚形态可呈壶腹状，即中间大，两头小或弥漫至心尖部。病变部位室壁运动幅度减低，收缩期增厚率减小。严重者心室腔变小明显，收缩期甚至成闭塞状。虽然肥厚型心肌病的心肌肥厚大多呈非对称性或不均匀性，早年曾特

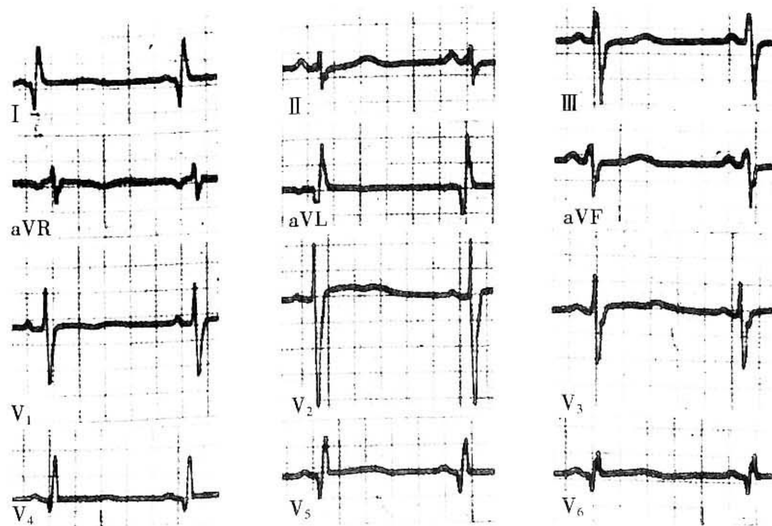


图 16-15-2 肥厚型心肌病的心电图

图示Ⅰ、AVL 导联见深而窄的 Q 波，多导联 ST-T 改变

别强调非对称性左心室壁肥厚在诊断肥厚型心肌病中的价值。但近年来研究发现，少数患者可表现为弥漫性对称性肥厚，诊断时需结合临床排除能导致左心室肥厚的各种原因，如主动脉瓣狭窄、高血压等。心尖肥厚型心肌病为日本学者 Yamaguchi 等于 1976 年首先报道。肥厚限于心尖部，前侧壁心尖部尤其明显，最厚处可达 14～32mm。若不按照常规作系列标准切面很容易漏诊，尤其是心电图异常的患者必须对心尖部作仔细检查(图 16-15-3)；②二尖瓣前叶或腱索在收缩期前移；③左心室舒张功能障碍，包括顺应性减低，快速充盈时间延长，等容舒张时间延长；④应用多普勒法可以了解杂音的起源和计算梗阻前后的压力差。

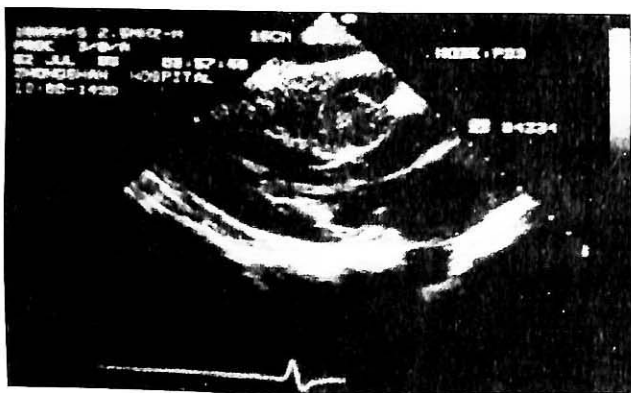


图 16-15-3 肥厚型心肌病的超声心动图

图示室间隔明显增厚，左室流出道明显狭窄

心导管检查示心室舒张末期压增高。有左心室流出道梗阻者在心室腔与流出道之间有收缩期压力阶差。

【诊断与鉴别诊断】

有心室流出道梗阻的患者因具有特征性临床表现，诊断并不困难。超声心动图检查是极为重要的无创性诊断方法，无论对梗阻性与非梗阻性的患者都有帮助。室间隔明显肥厚并有二尖瓣前叶或腱索收缩期前移，应用连续多普勒测量左心室流出道压差，足以区分梗阻性与非梗阻性病例。心导管检查显示左心室流出道压力阶差可以确立诊断。心室造影对诊断也有价值。临床上在胸骨下段左缘有收缩期杂音应考虑本病，用生理动作或药物作用影响血流动力学而观察杂音改变有助于诊断。此外，还须作以下鉴别诊断。

(一) 高血压心脏病 高血压患者也可出现左心室对称甚至非对称性肥厚表现，与本病的鉴别较困难。但高血压患者，一般不伴有左心室流出道梗阻。Maron 认为肥厚型心肌病与高血压左心室肥厚最可靠的鉴别点在于有无肥厚型心肌病的家族史。

(二) 心室间隔缺损 此病收缩期杂音部位相近，但为全收缩期，心尖区多无杂音，超声心动图、心导管检查及心血管造影可以区别。

(三) 主动脉瓣狭窄 此病症状和杂音性质相似，但杂音部位较高，并常有主动脉瓣区收缩期喷射音，第二心音减弱，还可能有舒张早期杂音。X 线示升主动脉扩张。生理动作和药物作用对杂音影响不大。左心导管检查显示收缩期压力阶差存在于主动脉瓣前后。超声心动图可以明确病变部位。

(四) 冠心病 两病均可有心绞痛，心电图 ST-T 改变，而异常 Q 波也为两者共有。但冠心病无特征性杂音，主动脉多增宽或有钙化，高血压及高血脂多见；超声心动图上室间隔不增厚，但可能有节段性室壁运动异常。

【预后】

病程发展缓慢，预后不定。可以稳定多年不变，但一旦出现症状则可以逐步恶化。猝死与心力衰竭为主要的死亡原因。猝死多见于儿童及年轻人，其出现与体力活动有关。不明原因晕厥、直立运动试验(活动平板试验或踏车试验)时出现低血压、心肌明显肥厚(超过 30mm)、有猝死家族史、自发持续性或非持续性室性心动过速者为猝死的危险因子。猝死的可能机制包括快速室性心律失常，窦房结病变与心脏传导障碍，心肌缺血，舒张功能障碍，低血压，以前两者最重要。心房颤动的发生可以促进心力衰竭。少数患者有感染性心内膜炎或栓塞等并发症。

【防治】

由于病因不完全清楚，预防较困难。为预防症状发作应避免劳累、激动、突然用力。凡增强心肌收缩力的药物如洋地黄类、β受体兴奋药如异丙肾上腺素等，以及减轻心脏负荷的药物如硝酸甘油等使左心室流出道梗阻加重，尽量不用。如有二尖瓣关闭不全，应预防发生感染性心内膜炎。本病患者特别是年龄小于 60 岁者，应每年进行临床检查，包括详细询问患者及其家属病史，做超声心动图检查、24 或 48 小时动态心电图检查，了解直立运动试验时的血压反应等，以进行危险性评估。

治疗的目标为解除症状和控制心律失常。现用的治疗包括：①β受体阻断药使心肌收缩减弱，从而减轻流出道梗阻，减少心肌氧耗，增加舒张期心室扩张，且能减慢心率，增加心搏量。普萘洛尔应用最早，开始每次 10mg，3～4 次/日，逐步增大剂量，以求改善症状而心率和血压不过低，最多可达 200mg/d 左右。近来使用的β受体阻断药有美托洛尔、比索洛尔等；②钙通道阻断药既有负性肌力作用以减弱心肌收缩，又能改善心肌顺应性而有利于舒张功能。维拉帕米 120～480mg/d，分 3～4 次口服，可使症状长期缓解，对血压过低、窦房功能或房室传导障碍者慎用。地尔硫䓬治疗亦有效，用量为 30～60mg，3 次/日。钙通道阻断药常用于β受体阻断药疗效不佳或哮喘病患者；③抗心律失常药用于控制快速室性心律失常与心房颤动，以胺碘酮为较常用。药物治疗无效时可考虑电复律；④对晚期已有心

室收缩功能损害而出现充血性心力衰竭者，其治疗与其他原因所致的心力衰竭相同。对诊断肯定，药物治疗效果不佳的梗阻性肥厚型心肌病患者考虑外科手术治疗，作室间隔肌纵深切开术和肥厚心肌部分切除术，部分患者需要同时进行二尖瓣置换术或成形术以缓解症状。药物疗效不佳者还可以通过心导管注射无水酒精闭塞冠状动脉间隔支，造成肥厚的心肌坏死，以减轻梗阻。近年来应用双腔永久起搏器作右心房室顺序起搏以缓解梗阻性患者的症状，取得一定疗效，但目前尚无证据表明双腔起搏器能够降低肥厚型心肌病患者心源性猝死率，或改善非梗阻性肥厚型心肌病患者的症状。

第三节　限制型心肌病

限制型心肌病(restrictive cardiomyopathy，RCM)的特征为原发性心肌和(或)心内膜纤维化，或是心肌的浸润性病变，引起心脏充盈受阻，发生舒张功能障碍。

【发病情况】

本病主要发生于热带与亚热带地区包括非洲、南亚和南美。我国已发现的也多数在南方，呈散发分布。

【病因和发病机制】

迄今未完全清楚。除浸润性病变外，非浸润性的本型心肌病的发病机制研究，集中于嗜酸性粒细胞，在热带与温带地区所见的一些本病患者不少与嗜酸性粒细胞增多有关。早期为坏死期，一般在起病5周以内，心肌内嗜酸性粒细胞增多，到10个月时，心内膜增厚并有血栓形成，为血栓形成期；2年以后进入纤维化期，致密纤维沉积在心内膜及其下1/3心肌内，增厚的心内膜可达4～5mm。致密组织常延伸至房室瓣的乳头肌和腱索中，导致二尖瓣和三尖瓣关闭不全。

【病理】

心脏外观轻度或中度增大，心内膜显著纤维化与增厚，以心室流入道与心尖为主要受累部位，房室瓣也可被累及，纤维化可深入心肌内。附壁血栓易形成。心室腔缩小。心肌心内膜也可有钙化。显微镜下见心内膜表层为玻璃样变性的纤维组织，其下为胶原纤维层，间有钙化灶，再下面为纤维化的心肌，心肌有间质水肿和坏死灶。心室病变主要在流入道并延伸到心尖，可累及乳头肌、腱索、二尖瓣和三尖瓣。

【病理生理】

心内膜与心肌纤维化使心室舒张发生障碍，还可伴有不同程度的收缩功能障碍。心室腔减小，使心室的充盈受限制；心室的顺应性降低，回血障碍，随之心排血量也减小，造成类似缩窄性心包炎时的病理生理变化。房室瓣受累时可以出现二尖瓣或三尖瓣关闭不全。

【临床表现】

起病比较缓慢。早期可有发热，逐渐出现乏力、头晕、气急。病变以左心室为主者有左心衰竭和肺动脉高压的表现，如气急、咳嗽、咯血、肺基底部啰音，肺动脉瓣区第二心音亢进等；病变以右心室为主者有右心室回血受阻的表现，如颈静脉怒张、肝大、下肢水肿、腹水等。心脏冲动常减弱，浊音界轻度增大，心音低，心率快，可有舒张期奔马律及心律失常。心包积液也可存在。内脏栓塞不少见。

【辅助检查】

X线检查示心影扩大，可能见到心内膜心肌钙化的阴影。心室造影见心室腔缩小。心电图检查示低电压，心房或心室肥大，束支传导阻滞，ST-T改变，心房颤动，也可在V_1、V_2导联上有异常Q波。超声心动图可见下腔静脉和肝静脉显著增宽，心肌心内膜结构超声回声密度异常。左、右心房扩大，左、右心室腔不大或缩小，右心室心尖部心内膜增厚，甚至心腔闭塞，形成一個硬变形的异常回声区，使整个心腔变形。心肌壁可以增厚，也可正常或厚度不均，室壁收缩活动减弱。当病变累及房室瓣时，可见二尖瓣和三尖瓣反流。心包膜一般不增厚。心导管检查示心室的舒张末期压逐渐上升，造成下陷后平台波型，在左心室为主者肺动脉压可增高，在右心室为主者右心房压力高，右心房压力曲线中显著的v波取代a波。收缩时间间期测定不正常。

【诊断】

由于本病的早期临床表现不明显，诊断较困难。临床症状出现后则依靠各项检查可以确诊，超声心动图为无创而有效的检查方法。心肌心内膜活组织检查，如有阳性的特异性发现，有助于诊断，也可能仅发现浸润性病变。在临床上须与缩窄性心包炎鉴别，尤其有心室病变为主的病例，两者临床表现相似。有急性心包炎史、X线示心包钙化，胸部CT或磁共振检查示心包增厚，支持心包炎；心电图上心房或心室肥大、束支传导阻滞，收缩时间间期不正常支持心肌病；超声心动图对两者的鉴别有较大帮助，心尖部心腔闭塞及心内膜增厚可确立本病的诊断。对于诊断困难病例可作心室造影和心内膜心肌活检。

【预后】

病程发展快慢不一。过去由于治疗不彻底，一旦出现症状，即逐渐丧失劳动力，最后导致死亡。左心室病变为主者比右心室病变为主者预后略好。

【防治】

预防仅限于避免并发症。不宜劳累，防止感染。治疗

以针对心力衰竭的症状为主。有心房颤动者可给予洋地黄类;有水肿和腹水者宜用利尿药。应用利尿药或血管扩张药时应注意不使心室充盈压下降过多而影响心功能。为防止栓塞可用抗凝药。近年来用手术切除纤维化增厚的心内膜,房室瓣受损者同时进行人工瓣膜置换术,有较好的效果。

第四节　致心律失常型右心室心肌病

致心律失常型右心室心肌病(arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy),又称致心律失常型右心室发育不全(arrhythmogenic right ventricular dysplasia,ARVD),致心律失常型心肌病(arrhythmogenic cardiomyopathy),由Fontaine在1977年首先提出并描述,是一种临床少见的疾病,以起源于右心室的心律失常和右心室的特殊病理改变为特征。

【病因和发病机制】

迄今不明。在临床上散发病例较多见,有些患者有家族史,提示其发病机制中遗传因素的作用。

【病理】

本病的病理改变主要集中在心外膜和心室肌,而心内膜结构正常。右心室病变多发于右心室漏斗部、心尖和膈面或下壁,通常称为"发育不良三角"或"危险三角",如病变广泛,则右心室明显扩大。本病的主要异常是右心室心肌在不同程度上被脂肪和纤维组织所取代,此改变与部分性Uhl畸形(羊皮纸心脏)(Uhl syndrome)很相似。但又不完全相同,因为后者右心室的心肌缺如,而本病的右心室心内膜、心肌和心外膜各层仍能清楚辨认。部分患者同时有不同程度的左心室累及。

【病理生理】

基于本病的病理学改变,推测夹杂在无传导特性的脂肪和纤维组织中的孤立的心肌纤维会发生传导延缓,从而易与邻近的正常心肌间产生折返现象,致使右心室源性室性心动过速反复发作。同时,右心室心肌纤维中的病理改变,使右心室心肌薄弱,可导致右心室形态异常和机械收缩功能减低,从而引起一系列右心衰竭的临床表现。

【临床表现】

部分患者有家族史,男女同样患病。主要症状为反复晕厥,猝死者不少见。发生右心衰竭时可出现肝大、颈静脉怒张、下肢水肿、腹水等。

【诊断】

在无明显器质性心脏病的、具有左束支传导阻滞图形的频发室性期前收缩或室性心动过速患者,应考虑本病。心电图表现为频发室性期前收缩或室性心动过速,且为左束支传导阻滞图形,可有右心室肥大,还可显示QT间期离散度增加。二维超声心动图在诊断本病中有重要作用,主要表现为:右心室的体积扩大和(或)运动异常,后者从轻微活动障碍到活动完全消失,甚至形成囊袋样改变;调节束结构改变,肌小梁排列紊乱,右心室流入道或流出道局限扩张。复旦大学附属中山医院曾报道10例本病的超声显像特征:①右心室可呈弥漫性或区域性扩大,严重者局部右心室段可呈瘤样膨出;受累壁段以右心室心尖、右心室流出道和膈面多见;10例中9例位于心尖部,1例位于侧壁基底部;②右心室收缩功能降低,可伴局部节段运动障碍;③无

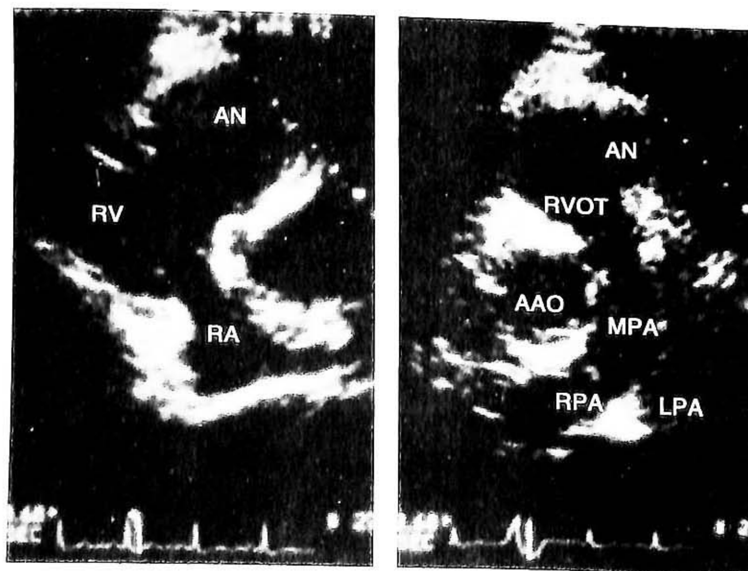


图16-15-4　致心律失常型右心室心肌病的超声心动图

图示右心室扩大,局部膨出

其他引起右心室扩大和影响右心室功能的情况，如房间隔缺损，右侧心瓣膜病变（包括 Ebstein 畸形）、肺动脉高压等；④左侧心腔一般无异常（图 16-15-4）。X 线检查正常或显示右心室扩大。核素心肌显像提示右心室扩大，射血分数下降。心血管造影可显示平均右心室收缩末期及舒张末期内径，右、左心室收缩末期及舒张末期内径之比和容积之比增大。

【预后】

病程预后不定，猝死为主要死亡原因，多见于年轻人。

【防治】

由于病因未明，预防较困难。临床发现病例后，可动员患者家属进行检查，以及早诊治。治疗的目标是控制心律失常，防止猝死。药物治疗包括索他洛尔、其他 β 阻断药或钙通道阻断药以控制室性心律失常。导管消融或手术切除右心室病灶是治疗本病的可选方法，置入胸腔内除颤器或心脏移植可提高长期生存率。

第五节 心肌致密化不全

心肌致密化不全（noncompaction of ventricular myocardium，NVM），又称海绵状心肌（spongy myocardium）或心肌窦状隙持续状态（persisting sinusoids）。NVM 是由于胚胎初期正常心内膜形成停止所致的罕见的先天性心肌病，有家族发病倾向，可孤立存在，或与其他先天性心脏畸形并存。所有病例均累及左心室，但右心室也可受累。

【发病机制】

本病的发病机制目前尚不清楚，有非单一遗传背景，国外文献报道家族发病率为 44%，国内有报道为 11%。有研究发现，儿童发病与 Xq28 染色体 *G4.5* 基因突变有关，成人发病与常染色体 11p15 关系密切。此外，肿瘤坏死因子转换酶异常、心内膜下心肌缺氧以及多种致畸因素均可能参与本病的发生。

【病理解剖】

正常胚胎发育的第 1 个月，心脏冠状动脉循环形成前，胚胎心肌是由海绵状心肌组成，心腔的血液通过其间的隐窝供应相应区域的心肌。胚胎发育 5～6 周，心室肌逐渐致密化，隐窝压缩成毛细血管，形成冠状动脉微循环系统，致密化过程从心外膜到心内膜，从基底部到心尖部。本病表现为心室肌正常致密化过程停止，形成过多突起肌小梁和深陷的小梁间隙。本病可以是孤立的心脏病变，称为“孤立性心室肌致密化不全”。“心肌窦状隙持续状态”则常用来描述并发于复杂的发绀型先天性心脏病、左心室或右心室梗阻性病变和冠状动脉先天畸形患者的。继发性心肌致密化不全为压力负荷过重和心肌缺血阻止正常胚胎心肌窦隙的闭合所致。但也有人认为此种深陷的间隙衬以内皮细胞，并与心内膜相延续，因此它并非心肌内的窦状隙。目前尚未明确孤立性和继发性心室肌致密化不全是否为同一种疾病。

患者心脏扩大、心肌重量增加、冠状动脉通畅。受累的心室腔内见多发、异常粗大的肌小梁和交错深陷的隐窝，病变可不同程度地累及心室壁的内 2/3，肥大肌束的细胞核异形，纤维组织主要出现在心内膜下，其间可见炎症细胞浸润。外层致密心肌厚度变薄，肌束行走及形态学基本正常，细胞核大小均匀。

【病理生理】

（一）心室收缩和舒张功能不全 舒张功能不全可能是由于异常的心室肌松弛和心腔内过多肌小梁产生心室充盈受限的联合作用所致。过多突起的肌小梁由于血流供需间的不匹配，产生慢性心肌缺血可能是发生进行性收缩功能不全的原因。

（二）心律失常 可能与肌束极其不规则的分支和连接，等容收缩时室壁张力增加，局部的冠状动脉灌注减低引起组织损伤和激动延迟等潜在的致心律失常原因有关。

（三）体循环栓塞 这可能由于心房颤动和深陷隐窝中的缓慢血流引起血栓形成、栓子脱落发生血栓栓塞而造成的。尸检中曾报道在肌小梁间隙内有血栓形成。

【临床表现】

本病分为左心室型、右心室型及双心室型，以左心室型最多见。心力衰竭、心律失常、血栓形成是本病的三大特点，临床表现无特异性。有些患者出生即发病，有些患者直到中年才出现症状或终身没有症状。临床表现主要有：①心力衰竭，可首发急性左心衰竭；②心律失常，包括快速性室性心律失常，束支传导阻滞，预激综合征等；③体循环栓塞；④异形面容，在本病的某些儿童中可以观察到非特异性面容，如前额突出、斜视、低耳垂、小脸面等。

【诊断】

超声心动图是该疾病的筛查和诊断的主要手段，主要的超声表现有：①心室腔内多发、过度隆突的肌小梁和深陷其间的隐窝，形成网状结构，称为“海绵样心肌”，或“非致密心肌”，病变以近心尖部 1/3 室壁节段最为明显，可波及室壁中段，一般不累及基底段。多累及后外侧游离壁，很少累及室间隔。病变区域室壁外层的致密化心肌明显变薄呈中低回声，局部运动减低。而内层强回声的非致密化心肌疏松增厚，肌小梁组织丰富（图 16-15-5）。②彩色多普勒可测及隐窝间隙之间有低速血流与心腔相通。③晚期受累的心腔扩大，舒张及收缩功能依次受损。组织多普勒显像研究显示，患者左心室前壁、侧壁和后壁中段及心尖段收缩延

迟，室壁节段运动不协调，收缩期最大应变值明显减低。④少数患者可于病变区域的心腔内发现附壁血栓。

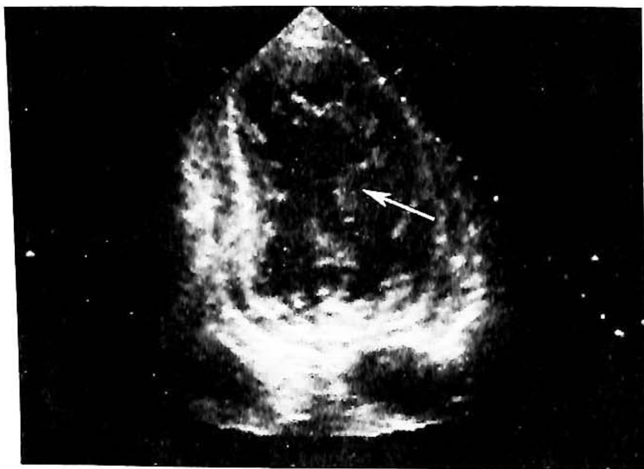


图 16-15-5　心肌致密化不全的超声心动图

图示左心腔内丰富的肌小梁组织（箭头所示）和隐窝

【鉴别诊断】

本病要与下列疾病进行鉴别：

（一）扩张型心肌病　心脏扩大、重量增加、冠状动脉通畅、心肌纤维呈不均匀性肥大是两者的共同病理特点，扩张型心肌病室壁多均匀变薄、心内膜光滑，心肌细胞肥大但排列规则，间质纤维化以血管周围常见。而 NVM 主要为受累的心室腔内有多发、异常粗大的肌小梁和交错深陷的隐窝，可达外 1/3 心肌。非致密心肌的室壁厚度明显增加，非致密心肌肌束明显肥大并交错紊乱，纤维组织主要出现在心内膜下。扩张型心肌病也可有较多突起的肌小梁，但数量上远不如本病且缺乏深陷的肌小梁间隙，室壁厚度均匀变薄也不同于本病的室壁厚度薄厚不均。

（二）肥厚型心肌病　肥厚型心肌病可以有粗大的肌小梁，但缺乏深陷的隐窝。

（三）缺血性心肌病　除 NVM 特征性超声表现外，NVM 患者的冠状动脉造影多显示正常，而缺血性心肌病的冠状动脉造影显示一支或多支冠状动脉明显狭窄。

（四）心尖部血栓　可被误诊为心肌致密化不全，但心尖部血栓回声密度不均匀，没有深陷的肌小梁间隙，血栓内没有彩色血流。

【预后】

预后与发病年龄及发病时的心功能有关，总体预后差，主要死因是猝死和顽固性心力衰竭。

【治疗】

主要是支持对症治疗及抗凝治疗，持续室性心动过速可安置 ICD 以便在发作时及时转复，终末期心力衰竭可考虑心脏移植。

第六节　心尖球囊样综合征

心尖球囊样综合征（apical ballooning syndrome）是指临床表现类似于急性心肌梗死，左心室造影或超声心动图显示左心室心尖部室壁运动障碍，收缩末期呈球囊样，而冠状动脉造影未见显著狭窄的一类综合征。该综合征最早由日本的 Dote 等报道，因左心室造影发现左心室收缩末期呈圆底窄颈形，形似捕捉章鱼的章鱼套，而命名为“takotsubo”（章鱼套）心肌病。

【病因和发病机制】

心尖球囊样综合征是一少见病，具体发病机制不清楚，可能与冠状动脉痉挛、微血管病变、心肌炎，以及精神因素和应激有关。

【病理】

本综合征的病理表现不多，且不一致。有研究发现，该综合征的患者心肌中存在局灶性心肌损伤，白细胞浸润和心肌纤维化，也有报道发现心肌中仅有脂肪浸润，而无心肌炎症或坏死。

【临床表现】

本综合征好发于女性，大多数有应激因素，临床表现类似于急性心肌梗死，其特点包括突发心绞痛样胸痛，心电图 ST 段明显抬高，多导联 T 波倒置和 QRS 波异常。超声心动图和左心室造影发现心尖部室壁运动障碍，收缩末期心尖呈球囊样改变。血清心肌酶增高，而冠状动脉造影未发现具有血流动力学意义的冠状动脉狭窄。受损心肌的收缩功能迅速恢复是本综合征的最显著特征。

【诊断与鉴别诊断】

主要依据下列特征诊断本综合征：①可逆性左心室心尖部室壁运动障碍；②胸痛且有心肌梗死样心电图表现；③冠状动脉造影未发现明显异常；④大多数患者有精神应激原因；⑤老年女性多见；⑥预后良好。本综合征与急性心肌梗死的主要区别在于心尖部室壁运动障碍能够迅速恢复，而且冠状动脉造影无明显狭窄。

【治疗】

消除诱因，在患者发病急性期，主要针对维持血流动力学稳定。有报道使用血管活性药物或者主动脉球囊反搏、β 受体阻断药和血管紧张素转换酶抑制剂但是否有效尚无确切依据。尽管血流动力学受损程度不同，但左心室收缩功能大多均能在数周至数月内恢复，预后良好。

第七节　继发性心肌病

继发性心肌病(secondary cardiomyopathy)是指伴有特异性系统性疾病的心肌疾病。本类疾病病种较多,诊断主要根据发现有足以引起心肌病变的系统性疾病的存在,治疗主要针对其病因。

【病因】

(一) 代谢性心肌病　包括内分泌性:毒性甲状腺肿、甲状腺功能减弱、肾上腺皮质功能不全、嗜铬细胞瘤、肢端肥大症、糖尿病;家族性累积性或浸润性疾病:如血色病、糖原累积症、Hurler综合征、Refsum综合征、Niemann-Pick病、Hand-Schuller-Christian病、Fabry-Anderson病、Morquio-Ullrich病;营养物质缺乏:如钾代谢异常、镁缺乏、营养异常(如Kwashiorkor病、贫血、脚气病、硒缺乏);淀粉样变:原发性、继发性、家族性、遗传性心脏淀粉样变;家族性地中海热、老年淀粉样变性等。

(二) 全身性疾病　包括结缔组织疾病,如系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、类风湿关节炎、硬皮病、皮肌炎等。

(三) 肌萎缩　包括Duchenne、Becker型和肌强直性肌萎缩。

(四) 神经肌肉性疾病　包括Friedreich共济失调、Noonan综合征和着色斑病。

(五) 过敏性和中毒性反应　包括对酒精、儿茶酚胺、蒽环类、辐射和其他损害的反应。

酒精性心肌病可有大量饮酒史,目前对酒精的作用是致病的,或仅是条件致病的尚不能明确。

(六) 围生期心肌病　指首次发病在围生期的心肌病,可能是一组混杂的疾病。

【克山病】

克山病(Keshan disease)是因在我国黑龙江省克山县发现的原因不明的地方性心肌病而得名的,实属原因不明的扩张型心肌病范畴。发病多集中在我国(日本、朝鲜也有)东北寒冷气候和西南潮湿炎热气候一条地带,多发于中、青年人,女性多于男性。尽管病因不明,但可能与多种因素参与有关:外周环境(尤其水源、土壤、粮食等),个人卫生生活习惯,营养状况,某些微量元素(硒)缺乏以及病毒(柯萨奇病毒、埃可病毒)感染等。病理改变主要是心肌变性、坏死、瘢痕形成,最后导致左心室扩大、全心扩大、心力衰竭。根据病程发展临床分急型、亚急型、慢型和潜在型,最终发展为与原因不明的扩张型心肌病相似的临床表现。根据流行病学特点,人群发病情况,结合临床表现和相关检查,并排除其他心脏病的存在,诊断并不困难。治疗除对症处理外,按其他处理心力衰竭的方法(参见本篇第二章"心功能不全")。由于环境、居住条件改善,注意营养(补充微量元素硒等),改变生活习惯,通过采取积极的综合性预防措施,早发现、早治疗,本病目前已经少见。

参考文献

1. 中华医学会心血管病学分会,中华心血管病杂志编辑委员会,中国心肌病诊断与治疗建议工作组. 心肌病诊断与治疗建议. 中华心血管病杂志,2007,35(1):5-16.

2. 陈灏珠. 心肌病的分类进展. 岭南心血管病杂志,2009,(15)6:415-417.

3. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al. Braunwald's Heart Disease. 9th ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2012, 1561-1594.

4. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24th ed. Philadelphia, Pa: Saunders Elsevier, 2011.

5. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, et al. Contemporary Definitions and Classification of the Cardiomyopathies: An American Heart Association Scientific Statement From the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention Circulation. 2006, 113: 1807-1816.

6. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. Eur Heart J, 2008, 29: 270-276.

7. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, et al. HRS/EHRA Expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies. Europace. 2011, 13: 1077-1109.

16

第十六章　心　包　炎

王　蔚

正常心包是由脏层和壁层组成，两者之间为心包腔，呈封闭的囊袋状，内含约20～30ml的液体，具有润滑作用。脏层心包是由外纤维层和单层间皮细胞共同组成为内浆膜层，紧贴于心脏和心外膜脂肪表面。内浆膜层经折返后衬于外纤维层的内面共同构成了壁层心包。心包的作用主要是帮助心脏在胸腔内的固定，防止心脏随体位改变而过度移动。心包还可以减少心脏与周围组织的摩擦，是阻止炎症和恶性肿瘤向心脏转移的天然屏障。

获得性的心包疾病可来源于各种病因，但大多数的病理生理改变和临床表现是相似的，通常都表现为心包炎、心包积液和缩窄性心包炎。因此，心包炎（pericarditis）是最常见的心包病变，可由多种致病因素引起，也可以是全身疾病的一部分，或由邻近组织病变蔓延而来。它可与心脏的其他结构如心肌或心内膜等炎症同时存在，亦可单独存在。根据病程，心包炎可分为急性和慢性两种，前者常伴有心包渗液，后者常引起心包缩窄。

第一节　急性心包炎

急性心包炎（acute pericarditis）是心包膜脏层和壁层的急性炎症，可以同时合并心肌炎和心内膜炎，也可以作为唯一的心脏病损而出现。急性心包炎时常伴有胸痛和心包渗液（pericardial effusion）。

【病因】

心包炎的流行病学资料较少。尸检中的发生率为2%～6%。在1948～1999年，上海医科大学附属中山医院和华山医院的内科和心内科住院患者中，5个年代的心包炎患者分别占1.71%、2.17%、1.54%、2.32%和1.39%。

急性心包炎可由各种原发的内外科疾病（表16-16-1）所引起，也有部分病因至今不明。目前大多数病因仍以炎症为主，其中非特异性、结核性、化脓性和风湿性心包炎较为常见。国外资料表明非特异性心包炎已成为成年人心包炎的主要类型；国内报道仍以结核性心包炎居多，其次为非特异性心包炎。随着抗生素和化学治疗的进展，结核性、化脓性和风湿性心包炎的发病率已明显减少。细菌感染依然占多数。某些艾滋病（AIDS）患者常会合并有多重感染包括结核，在某些地区已经成为心包炎的主要病因。除系统性红斑狼疮性心包炎外，男性发病率明显高于女性，成人较儿童多见。而其他继发性的心包炎包括心肌梗死、心脏手术后所引起心包炎有逐渐上升趋势。心脏病发作引起的心包炎大多在发病的1～2天发生（占10%～15%），而10天至2个月后发病率减少到1%～3%。心肌梗死后心包炎（Dressler's综合征）经常发生在心肌梗死后数周或数月后，可能与自身免疫有关，而且较易复发。结缔组织病、肾功能衰竭、创伤、肿瘤、甲状腺功能减退、放疗以及慢性渗漏（如主动脉瘤渗入心包）等也时常可见报道。急性心包炎还可源于某些药物，如华法林、肝素、青霉素、普鲁卡因胺、苯妥英和保泰松等。大量的心包积液更多见于肿瘤、心脏损伤或心脏手术后。

【病理解剖】

心包炎症反应的范围和特征随病因而异。可为局限性或弥漫性，病理变化有纤维蛋白性（干性）和渗出性（湿性）两种，前者可发展成后者。渗液可为浆液纤维蛋白性、浆液血性、出血性或化脓性等。结核性心包炎常产生大量的浆液纤维蛋白性或浆液血性渗出物，渗液存在时间可长达数月，偶呈局限性积聚。化脓性心包炎的渗液含有大量中性粒细胞，呈稠厚的脓液。胆固醇性心包炎渗液中含有大量的胆固醇，呈金黄色。乳糜性心包炎的渗液则呈牛奶样。炎症反应常累及心包下的表层心肌，少数严重者可累及深部心肌，甚至扩散到纵隔、横膈和胸膜。心包炎愈合后可残存局部细小斑块，也可出现普遍的心包增厚，遗留不同程度的粘连。急性纤维素性心包炎的炎症渗出物常可完全溶解而吸收，或较长期存在，亦可机化而被结缔组织所代替形成瘢痕，甚至引起心包钙化，最终发展成缩窄性心包炎。

表 16-16-1　急性心包炎的病因分类

病因
（一）感染性心包炎
1. 细菌性　（1）化脓性如肺炎球菌、葡萄球菌、链球菌、革兰阴性菌败血症、脑膜炎双球菌、淋球菌、土拉菌病、嗜肺军团菌、嗜血杆菌、梅毒
（2）结核性
2. 病毒性　柯萨奇病毒、埃可病毒、EB 病毒、流感病毒；传染性单核细胞增多症、流行性腮腺炎、脊髓灰质炎、水痘、乙型肝炎、巨细胞病毒、艾滋病（AIDS）
3. 真菌性　如组织胞浆菌、放线菌、奴卡菌、念珠菌、耳蠹状菌、酵母病、球孢子菌病、曲菌病等
4. 其他　如立克次体、螺旋体、支原体、肺吸虫、曼氏裂头蚴、阿米巴原虫、包囊虫、弓形体病等
（二）非感染性心包炎
1. 特发性心包炎综合征
2. 新生物　原发性如间皮瘤、肉瘤等，继发于肺癌或乳腺癌、黑色素瘤、多发性骨髓瘤、白血病和淋巴瘤等转移
3. 肾病性　尿毒症
4. 外伤性　包括医源性、穿透伤、异物、心导管等
5. 放射性　肿瘤放疗后如乳腺癌、霍奇金病放疗后
6. 其他　甲状腺功能减退、主动脉夹层、胆固醇型、乳糜型、糖尿病性、心脏手术后及药物引起等
（三）过敏性心包炎　如血清病、过敏性肉芽肿和过敏性肺炎等
（四）结缔组织病　如胶原血管性疾病、结节病、风湿热、类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、皮肌炎、硬皮病、白塞病、多动脉炎、多关节炎、强直性脊柱炎
（五）不明原因或各种综合征引起的心包炎　心包切开综合征、心肌梗死后综合征等

【病理生理】

心包渗液是急性心包炎引起一系列病理生理改变的主要原因。由于渗液的急速或大量积蓄，使心包腔内压力上升，当达到一定程度时就限制心脏的扩张，表现为心室舒张期充盈减少，每搏输出量降低。此时机体的代偿机制可通过升高静脉压以增加心室的充盈；增强心肌收缩力以提高射血分数；加快心率使心排血量增加；升高周围小动脉阻力以维持动脉血压，以此来保持休息时有一个相对正常的心排血量。如果心包渗液继续增加，心包腔内压力进一步增高，心搏量下降达临界水平时，代偿机制衰竭，射血分数下降；过速的心率使心室舒张期缩短和充盈减少，不再增加每分钟心排血量；当小动脉收缩达到极限时，就出现动脉血压下降，心排血量显著降低，以致循环衰竭而产生休克，此即为心包填塞或称心脏压塞（cardiac tamponade）。

当心包渗液引起心包填塞时，吸气时脉搏强度可明显减弱或消失，称为奇脉（paradoxical pulse）。其机制为：①吸气时胸腔负压使肺血管容量明显增加，血液贮留于肺血管内，而心脏因受渗液包围的限制使右心室的充盈不能显著增加，右心室的排血量不足以补偿肺血容量的增加，肺静脉回流减少甚至逆转，于是左心室充盈减少；②受液体包围的心脏容积固定，吸气时右心室血液充盈增加，体积增大，室间隔向左移位，左心室容积减少，因而充盈减少；③吸气时膈下降牵扯紧张的心包，使心包腔内压力更加增高，左心室充盈进一步减少，三者相结合使左心室排血量锐减，动脉血压显著下降（>10mmHg），出现奇脉。

【临床表现】

（一）症状

1. 胸骨后、心前区疼痛　主要见于炎症变化时的纤维蛋白渗出阶段。在第 5 或第 6 肋间水平以下的壁层外表面有膈神经的痛觉纤维分布，因此当病变蔓延到这部分心包或附近的胸膜、纵隔或横膈时，就出现疼痛。胸骨后、心前区疼痛是急性心包炎的特征，可为剧痛、刀割样痛；也可是钝痛或压迫样感。心前区疼痛常于体位改变、深呼吸、咳嗽、吞咽、卧位时加剧，尤其当抬腿或左侧卧位时更甚，坐位或前倾位时疼痛可减轻。疼痛通常局限于胸骨下或心前区，可放射到左肩、背部、颈部或上腹部，偶向下颌、左前臂和手放射，类似心肌缺血的放射痛。右侧斜方肌的疼痛系心包炎的特有症状，但不常见。有的心包炎疼痛较明显，如急性非特异性心包炎；有的则轻微或完全无痛，如结核性和尿毒症性心包炎。病毒感染常常会伴有疼痛，但持续时间较短。小儿偶尔会有腹痛。心绞痛的部位与心包炎相类似，但疼痛不受呼吸和体位的影响，持续时间较短，一般不超过 30 分钟，舌下含服硝酸甘油有效。继发于心脏病发作的急性心包炎，原发病（如急性心肌梗死）的症状较重常常掩盖了心包炎的症状，而晚期并发的心包炎要与梗死后综合征相鉴别。后者也常伴有发热、心包渗液、胸膜炎、胸腔积液和关节痛等。

2. 心脏压塞的症状　可出现呼吸困难、面色苍白、烦躁不安、发绀、乏力、上腹部疼痛、水肿，甚至休克。

3. 心包积液压迫邻近器官的症状　肺、气管、支气管



和大血管受压迫可引起肺淤血，肺活量减少，通气受限制，从而加重呼吸困难，使呼吸浅而快。患者常自动采取前倾坐位，使心包渗液向下及向前移位，以减轻压迫症状。气管受压可产生咳嗽和声音嘶哑。食管受压可出现吞咽困难症状。

4. 全身症状　心包炎本身亦可引起发冷、发热、心悸、出汗、食欲不振、倦怠、乏力等症状，与原发疾病的症状常难以区分。

（二）体征

1. 心包摩擦音　是急性纤维蛋白性心包炎的典型体征。听诊中有60%～85%的病例可听到心包摩擦音。这是由于炎症而变得粗糙的壁层与脏层心包在心脏活动时相互摩擦产生的声音，呈抓刮样粗糙的高频声音；往往盖过心音且有较心音更贴近耳朵的感觉。典型的摩擦音可听到与心房收缩、心室收缩和心室舒张相一致的三个成分。大多为与心室收缩和舒张有关的两个成分，呈来回样。在此音开始出现的阶段和消失之前，可能只在心室收缩期听到。单一成分的摩擦音很少见，易被误认为心脏杂音。声音主要在胸骨左缘第3、4肋间、胸骨下部和剑突附近最清楚。其强度常受呼吸和体位的影响，深吸气、身体前倾或让患者取俯卧位，并将听诊器的胸件紧压胸壁时摩擦音增强。心包摩擦音常常仅出现数小时、也可以持续数天或数星期不等。当渗液出现，两层心包完全分开时，心包摩擦音消失；如两层心包有部分粘连，虽有大量心包积液，有时仍可闻及摩擦音。在心前区听到心包摩擦音，就可作出心包炎的诊断。

2. 心包积液量在200～300ml以上或渗液迅速积聚时产生以下体征：

（1）心脏体征：心尖搏动减弱、消失或出现于心浊音界左缘内侧处。心浊音界向两侧扩大、相对浊音区消失，患者由坐位转变为卧位时第2、3肋间的心浊音界增宽。心音轻而远，心率快。少数患者在胸骨左缘第3、4肋间可闻及舒张早期额外音，即心包叩击音（pericardial knock），此音在第二心音后0.1秒左右，声音较响，呈拍击样，是由于心室舒张时受到心包积液的限制，血流突然中止，形成旋涡和冲击心室壁产生震动所致。

（2）左肺受压迫的征象：有大量心包渗液时，心脏向后移位，压迫左侧肺部，可引起左肺下叶不张。左肩胛角下常有浊音区、语颤增强，并可听到支气管呼吸音（Ewart征）。

（3）心脏压塞的征象：快速心包积液，即使仅100ml，也可引起急性心脏压塞，出现明显的心动过速、血压下降和静脉压上升，如心排血量显著下降，可产生休克。当渗液积聚较慢时，除心率加速外，静脉压显著升高，可产生颈静脉怒张，呈现Kussmaul征，即吸气时颈静脉充盈更明显。由于动脉收缩压降低、脉压减小，脉搏细弱，可出现奇脉。此外，还可出现肝大伴触痛，腹水，皮下水肿和肝颈静脉反流征阳性等体循环淤血表现。

【辅助检查】

（一）血液检查　在化脓性心包炎时白细胞计数及中性粒细胞增多。血清肌酸磷酸激酶（CK）、CK同工酶（CK-MB）及肌钙蛋白（cTn）T或I正常或稍高。血沉（ESR）和C反应蛋白（CRP）可升高，脑钠肽可用来与限制型心肌病相鉴别。cTn检查可与急性冠脉综合征相鉴别。有研究显示约32%的病毒性或特发性心包炎有cTnI升高，但与预后相关性不大。通过生化检查可以除外AIDS、风湿热、各类感染、了解肝肾功能等，对病因诊断有一定的帮助。

（二）心电图检查　约60%～80%病例有心电图改变，多数在胸痛后数小时或数日内出现。主要表现为：

1. 急性心包炎的心电图演变　典型演变可分四期：①广泛的ST段呈弓背向下样抬高，仅aVR和V_1除外。也可以仅局限于肢体导联，尤Ⅰ、Ⅱ导联或Ⅱ、Ⅲ导联ST段抬高。T波高尖，缺乏心肌梗死时的对称部位ST段压低的规律。一般可持续2天至2周。②几天后ST段回复到基线，T波减低、变平。③多导联T波倒置并达最大深度。可持续数周、数月或长期存在。④T波恢复直立，一般在3个月内。病变较轻或局限时可有不典型演变，出现部分导联的ST段、T波的改变和仅有ST段或T波改变。ST段移位多因炎症累及和心包渗液压迫心外膜下心肌，产生损伤和缺血而致，而T波改变是由于心外膜下心肌纤维复极延迟所致。

2. PR段移位　除aVR和V_1导联外，PR段压低，提示心包膜下心房肌受损。

3. QRS波低电压　肢体导联R波振幅<0.5mV，胸前导联R波振幅<1mV。推测为心包渗液的电短路作用。如抽去心包渗液仍有低电压，应考虑与心包炎症纤维素的绝缘作用和周围组织水肿有关。

4. 电交替　P、QRS、T波全部电交替为心包填塞的特征性心电图表现。

5. 心律失常　以窦性心动过速多见，部分发生房性心律失常，如房性期前收缩、房性心动过速、心房扑动或心房颤动。在风湿性心包炎中可出现不同程度的房室传导阻滞。

（三）X线检查　对无并发症的急性心包炎的诊断价值不大。当心包渗液超过250ml以上时，可出现心影增大，右侧心膈角变锐，心缘的正常轮廓消失，呈水滴状或烧瓶状，心影随体位改变而移动。部分伴胸腔积液，多见于左侧。透视或X线记波摄影可显示心脏冲动减弱或消失。X线摄片显示增大的心影伴以清晰的肺野，或短期内几次X线片出现心影迅速扩大，常为诊断心包渗液的早期和可靠的线索。有时可见胸膜受累，并有少量胸腔积液，但肺野清晰。上述各点可与心力衰竭相鉴别。

（四）超声心动图检查　正常心包腔内可有20～30ml起润滑作用的液体，超声心动图常难以发现，如在整个心动

周期均有心脏后液性暗区，则心包腔内至少有 50ml 液体，可确定为心包积液。舒张末期右心房塌陷（图 16-16-1）和舒张期右心室游离壁塌陷（图 16-16-2）是诊断心脏压塞的最敏感而特异的征象。它可在床边进行检查，是一种简便、安全、灵敏和正确的无创性诊断心包积液的方法。心脏超声检查还可以鉴别无回声区是心包肿块、胸腔积液抑或是心外膜脂肪垫等。

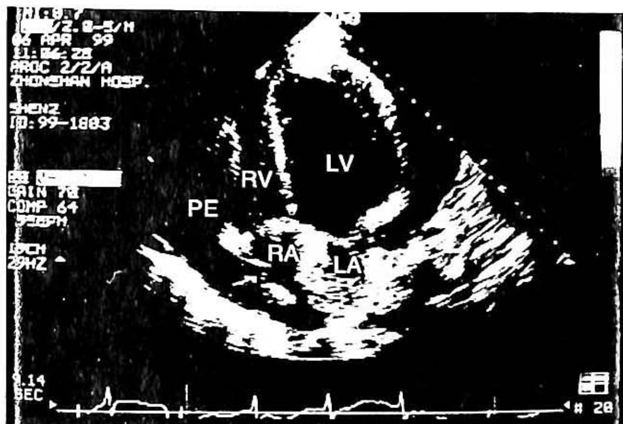


图 16-16-1 心包积液伴心脏压塞的二维超声心动图

心尖四腔型切面，箭头示右房侧壁舒张期塌陷

PE：心包积液；RA：右心房；RV：右心室；LA：左心房；LV：左心室

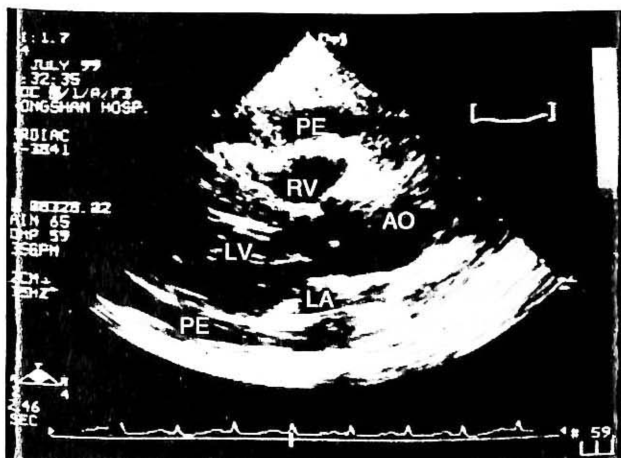


图 16-16-2 心包积液伴心脏压塞的二维超声心动图

胸骨旁长轴切面，箭头示右室前壁舒张期塌陷

PE：心包积液；RV：右心室；LV：左心室；LA：左心房；AO：主动脉

（五）放射性核素检查 用 ^{131m} 铟或 ^{99m} 锝标记人血清蛋白后进行心脏血池扫描检查。心包积液时显示心腔周围有空白区，心脏可缩小也可正常，心脏的外缘不规整（尤以右缘多见），扫描心影横径与 X 线心影横径的比值小于 0.75。核素镓扫描可显示发炎的心外膜。

（六）CT 和磁共振显像（MRI） MRI 能清晰地显示心包积液的容量和分布情况、是否有占位，并可分辨积液的性质，如非出血性渗液大都是低信号强度；尿毒症、外伤、结核性液体内含蛋白和细胞较多，可见中或高信号强度。CT 可显示心包积液的量、心包厚度及是否有钙化等，心包厚度 >5mm 时可以诊断。

（七）心包穿刺及活检 对诊断困难或有心包填塞征象者可行心包穿刺。将渗液作涂片、培养和找病理细胞，有助于病原学及病因学诊断。约有 1/3 结核性心包炎患者的心包渗液中可找到结核菌，测定腺苷脱氨基酶（ADA）活性 ≥30U/L，对诊断结核性心包炎具高度特异性。

（八）心包镜检查 凡有心包积液需手术引流者，可先行心包镜检查。它可直接窥察心包，在可疑区域作心包活检，从而提高病因诊断的准确性，但临床上较少使用。

【诊断与鉴别诊断】

急性心包炎的诊断方法可依据以下几个方面：①心包摩擦音；②心电图典型的四期变化；③超声心动图显示有心包积液与心包填塞表现；④血液检查：ESR、CPR 等炎症标志物增高。若 CK-MB 与 cTn 等心肌损伤标志物增高则表明炎症累积心肌，应诊断为心包心肌炎；⑤心包积液检查确定病因。另外，也可通过 CT 或 MRI 来了解积液量，并初步判断心包及心外膜的情况，有利于确定病因；当病因难以诊断时，可考虑心包镜及心包活检来明确病因。

在可能并发心包炎的疾病过程中，如出现胸痛、呼吸困难、心动过速和原因不明的体循环静脉淤血或心影扩大，应考虑为心包炎伴有渗液的可能。颈静脉扩张而伴有奇脉、心尖搏动微弱、心音弱、无瓣膜杂音、有舒张早期额外音；X 线检查或心脏记波摄影示心脏正常轮廓消失、搏动微弱；心电图示低电压、ST-T 的改变而 QT 间期不延长等有利于心包炎的诊断。需要鉴别的疾病包括：

1. **急性心肌梗死** 非特异性心包炎的剧烈疼痛酷似急性心肌梗死，但前者起病前常有上呼吸道感染史，疼痛因呼吸、咳嗽或体位改变而明显加剧，早期出现心包摩擦音，血清 CK-MB 及 cTn 等血清学检查一般正常，心电图无异常 Q 波；后者发病年龄较大，常有心绞痛或心肌梗死的病史，心包摩擦音出现于起病后 3～4 天，心电图有异常 Q 波、有 ST 段动态改变和 T 波倒置等，常伴随有各种严重的快速或慢速的心律失常。

2. **急腹症** 如急性心包炎的疼痛主要在腹部，可能被误诊为急腹症，详细的病史询问和体格检查可以避免误诊。

3. **主动脉夹层** 对中老年胸痛患者要密切注意排除主动脉夹层可能，因主动脉夹层分离患者最早可表现为血液缓慢渗入心包腔导致亚急性心包炎，可通过详细询问病史、X 线检查、超声心动图检查及 CT 或 MRI 等检查来明确诊断。

4. **肺栓塞** 肺栓塞者常有长期行动不便或卧床的特

点，胸痛突发并伴有严重呼吸困难和低氧血症，可有咯血、发绀等，ECG显示Ⅰ导联S波加深、Ⅲ导联Q显著，T波倒置等。

不同病因的心包炎临床表现可有所不同，治疗亦不同，其病因的确定可为治疗提供方向。四种常见的急性心包炎的鉴别诊断见表16-16-2。

表16-16-2　四种常见心包炎的鉴别

	风湿性心包炎	结核性心包炎	化脓性心包炎	非特异性心包炎
病史	起病前1～2周常有上呼吸道感染，伴有其他风湿病的表现，为全心炎的一部分	常伴有原发性结核病灶，或与其他浆膜腔结核同时存在	常有原发的感染病灶，伴明显的毒血症表现	起病前1～2周常有上呼吸道感染，起病多急骤，可复发
发热	多数为不规则的轻中度发热	低热或无发热	高热	持续发热，为稽留热或弛张热
胸痛	常有	常无	常有	常极为剧烈
心包摩擦音	常有	少有	常有	明显，出现早
心脏杂音	常伴有显著杂音	无	无	无
抗链球菌溶血素“O”滴定度	常增高	正常	正常或增高	正常或增高
白细胞计数	中度增高	正常或轻度增高	明显增高	正常或增高
血培养	阴性	阴性	可阳性	阴性
心包渗液				
量	较少	常大量	较多	较少～中等量
性质	多为草绿色	多为血性	脓性	草黄色或血性
ADA活性	<30U/L	≥30U/L	<30U/L	<30U/L
细胞分类	中性粒细胞占多数	淋巴细胞较多	中性粒细胞占多数	淋巴细胞占多数
细菌	无	有时找到结核杆菌	能找到化脓性细菌	无
心包腔空气注入术	心脏增大	心脏不大	心脏不大	心脏常增大
治疗	抗风湿病药物	抗结核药	抗生素	肾上腺皮质激素

在临床上，一周之内的急性心包炎并不需要过多的检查，但症状持续超过一周应进行下列检查：血培养、痰找抗酸杆菌、结核菌素试验、抗链球菌素滴定、类风湿因子检查、抗核抗体、抗DNA、甲状腺功能检测（尤其是有大量心包积液时）、HIV抗体、肠道病毒RNA、流感病毒DNA或抗体、心包积液中查找真菌和肿瘤细胞，对复发者和持续积液者可做心包活检进行显微镜检和培养。只有上述检查均阴性才可以考虑特发性心包炎。

【治疗】

急性心包炎的治疗包括对症治疗、病因治疗和解除心脏压塞。

（一）对症治疗　患者宜卧床休息，直至胸痛消失与体温消退。胸痛时可给予非甾体类抗炎药（NSAID）如阿司匹林（325～650mg，每日3次口服）、吲哚美辛（25～50mg，每日3次口服）或布洛芬（300～800mg，每6～8小时口服）等镇痛剂，剂量可根据患者的症状严重程度及对药物的敏感度来调节，直至心包积液消失。因使用剂量较大，要注意保护胃肠道，预防消化道出血等，常首选布洛芬。疼痛严重时可考虑使用吗啡类药物或左侧星状神经节封闭。

（二）病因治疗　风湿性心包炎时应加强抗风湿治疗，一般用肾上腺皮质激素较好（参见第二十二篇第二章“风湿热”）。结核性心包炎时应尽早开始抗结核治疗，并给予足够的剂量和较长的疗程，直至结核活动停止后一年左右再停药（参见第十一篇第十章第二十六节“结核分枝杆菌病”）。化脓性心包炎时应选用足量对致病菌有效的抗生素，并反复心包穿刺抽脓和心包腔内注入抗生素，如疗效不显著，即应及早考虑心包切开引流，如引流发现心包增厚，则可作广泛心包切除。非特异性心包炎和病毒性心包炎常常具有自限性，但有近1/4的患者易于复发，这组患者的治疗时间应相应延长，若症状难以控制时，肾上腺皮质激素可能有效，但全身性使用皮质激素治疗一般仅限于结缔组织

病、自身免疫病或尿毒症性心包炎。使用激素治疗时，指南建议心包内用药以避免全身的副作用，并可提高疗效。尽早应用布洛芬或秋水仙碱可减少泼尼松的应用。对初发心包炎及预防反复发作者亦可考虑单用秋水仙碱（1～2mg/d）治疗，或与 NSAID 合用。停用一切可疑药物（如苯妥英、普鲁卡因胺等）。避免应用抗凝剂（如华法林、肝素等），它们可能会引起心包内出血甚至致命性心包填塞，但继发于急性心肌梗死的心包炎和房颤者除外。在恢复期要避免剧烈运动。

（三）解除心脏压塞 如出现心脏压塞症状，应进行心包穿刺放液，如渗液继续产生或有心包缩窄表现，应及时作心包切除，以防止发展为缩窄性心包炎。

心包穿刺术的适应证包括：①当心包渗液引起急性心脏压塞时需立即行心包穿刺放液以挽救生命；②虽积液量较少但需要穿刺抽液进行病因诊断。主动脉夹层是心包穿刺术的绝对禁忌证。相对禁忌证为：凝血功能异常；抗凝治疗中；血小板计数＜50000/mm³；积液量少，局限在后壁或包裹性积液等。心包穿刺前应先做超声波检查确定穿刺的部位和方向。并将穿刺针与绝缘可靠的心电图机的胸导联电极相连接进行监护。还可预防性地使用阿托品，避免迷走性低血压反应。穿刺的常用部位有两处（图 16-16-3）：①胸骨剑突与左肋缘相交的尖角处，针尖向上略向后，紧贴胸骨后面推进，穿刺时患者采取半卧位；此穿刺点对少量渗液者易成功，不易损伤冠状血管，引流通畅，且不经过胸膜腔，故特别适用于化脓性心包炎以免遭污染；②患者应取坐位，以左侧第五肋间心浊音界内侧 1～2cm，针尖向后向内推进，指向脊柱。心包穿刺时应注意无菌操作，进针应缓慢，每次抽液不宜过快过多，一般不超过 1L。需持续引流者每 4～6 小时放一次，每天引流量低于 25ml 后可考虑拔除引流管。对外伤性心包积血及化脓性心包积液应请外科置管引流，化脓者可在抽液后将适量抗生素注入心包腔内。

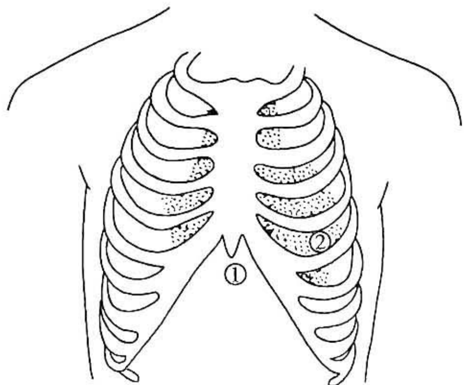


图 16-16-3 心包穿刺的常用部位

【预后】

主要决定于病因，如并发于急性心肌梗死、恶性肿瘤或系统性红斑狼疮等，则预后不良。如为结核性或化脓性心包炎等，及时有效地治疗，包括必要的心包穿刺抽液或心包切开排脓，可望获得痊愈。部分患者可遗留心肌损害和发展成缩窄性心包炎。特发性或病毒性心包炎有自限性，自然病程 1～3 周，部分可反复。

第二节 慢性心包炎

心包炎症持续 3 个月以上称为慢性心包炎。在急性心包炎症之后，心包可发生瘢痕粘连和钙质沉着。多数患者只有轻微的瘢痕形成，伴有局部的或较为疏松的粘连，心包也无明显的增厚，不影响心脏的功能，称为慢性粘连性心包炎（chronic adhesive pericarditis），在临床上并无重要性。部分患者心包渗液长期存在，形成慢性渗出性心包炎（chronic effusive pericarditis），可能为急性非特异性心包炎的慢性过程，主要表现为心包积液，预后良好。少数患者由于形成了坚而厚的瘢痕组织，心包失去伸缩性，明显地影响心脏的收缩和舒张功能，称为缩窄性心包炎，它包括典型的慢性缩窄性心包炎（chronic constrictive pericarditis）和在心包渗液的同时已发生心包缩窄的慢性渗出性心包炎，后者在临床上既有心包填塞又有心包缩窄的表现，并最终演变为典型的慢性缩窄性心包炎。本节主要讨论的是慢性缩窄性心包炎。

【病因】

缩窄性心包炎的病因目前不是非常清楚。大多继发于急性心包炎，有时临床上可观察到急性转变为缩窄性的发展过程，但多数病例急性阶段症状不明显，待缩窄性心包炎的表现明显时往往已失去原有疾病的病理特征，因此很多患者病因不能肯定。在肯定的病因中结核性心包炎占多数，非特异性心包炎其次，目前肿瘤（如乳腺癌、淋巴瘤等）以及放射治疗和心脏直视手术引起者也在逐渐增多。但在非洲和亚洲地区，结核性心包炎仍占多数。少数为化脓性心包炎和创伤性心包炎。风湿性心包炎很少引起心包缩窄。其他病因引起急性心包炎后发展成心包缩窄也均有报道。

慢性渗出性心包炎的病因还不能完全确定，可能与肿瘤、结核或甲状腺功能低下有关。部分炎症（包括病毒、伴原发性纵隔纤维化或结节病）、尿毒症、新生物和创伤（包括心脏手术后和放射治疗）引起的缩窄性心包炎伴有心包渗液，也可以形成渗出性缩窄性心包炎。

【病理解剖】

在慢性缩窄性心包炎中，心包脏层和壁层广泛粘连增厚和钙化，心包腔闭塞成为一个纤维瘢痕组织外壳，紧紧包住和压迫整个心脏和大血管根部，也可以仅局限在心脏表面的某些部位，如在房室沟或主动脉根部形成环状缩窄。在心室尤其在右心室表面，瘢痕往往更为坚厚，常为 0.2～2cm 或更厚。在多数患者中，瘢痕组织主要由致密的胶原纤维构成，呈斑点状或片状玻璃样变性，因此不能找到提示



原发病变的特征性变化。有些患者则心包内尚可找到结核性或化脓性的肉芽组织。

由于时常发现存在外有纤维层包裹，内为浓缩血液成分和体液的区域，提示心包内出血是形成心包缩窄的重要因素。

【病理生理】

缩窄性心包炎时心包已由坚硬的纤维组织代替，失去弹性，形成一个大小固定的心脏外壳，妨碍心脏的扩张。在心室舒张早期，即快速充盈期血液能迅速地流入心室，在心室舒张的中晚期心室的扩张突然受到心包限制，血液充盈受阻，心室内压力迅速上升。此时在颈静脉波上可见明显的"Y"倾斜的突然回升，同时流入心室而突然受到限制的血液，冲击心室壁和形成旋涡而产生的振动，使在听诊时可闻及舒张早期额外音——心包叩击音。由于心室舒张期容量固定，心搏量降低并保持固定，只有通过代偿性心率加速，才能维持偏低的心排血量。当增加体力活动时，由于心率不能进一步加速，心排血量不能适应身体的需要，临床上就出现呼吸困难和血压下降。在心包缩窄的后期，因为心肌的萎缩影响心脏的收缩功能，心排血量减少更为显著。这些患者的左心室功能往往是正常的，心力衰竭症状以全身表现为主而没有肺淤血发生。

Kussmaul 征是缩窄性心包炎的另一显著特征，即呼吸时胸腔内压力的变化不能传递到心包腔和心腔内，使吸气时体静脉和右心房压力不下降，入右心房的静脉血流不增多，某些患者甚至吸气时体静脉压升高。Kussmaul 征也可见于慢性右心衰和限制型心肌病中，但不出现在急性心脏压塞中，因这时吸气时胸腔压力的下降可以传递到充满液体的心包腔。

缩窄性心包炎奇脉发生的机制基本上与心包填塞时相同，但因心脏附近大血管的粘连和心包腔的闭塞使呼吸对心排血量的影响减少，奇脉的发生较心包填塞时少见。

【临床表现】

缩窄性心包炎的起病常隐匿。心包缩窄的表现出现于急性心包炎后数月至数十年，一般为 2～4 年。在缩窄发展的早期，体征常比症状显著，即使在后期，已有明显的循环功能不全的患者亦可能仅有轻微的症状。其症状和体征类似于右心衰竭。

（一）症状

1. 呼吸困难　劳累后呼吸困难常为缩窄性心包炎的最早期症状，是由于心排血量相对固定，在活动时不能相应增加所致。后期可因大量的胸腔积液、腹水将膈抬高和肺部充血，以致休息时也发生呼吸困难，甚至出现端坐呼吸。

2. 咳嗽　主要因为肺静脉压力升高，使得液体进入小气道所致。

3. 乏力　因心包的阻碍，回心血量减少，心排血量降低，可引起乏力。

4. 水肿　由于静脉压的升高，液体积聚在腔静脉系统，引起大量腹水和下肢水肿。也可以伴有肝脏肿大，压迫腹内脏器，可产生腹部膨胀感。水肿严重时，液体积聚在浆膜腔内产生胸腔积液。因此，有些患者会被误诊为肝硬化或腹腔内肿瘤，仔细检查颈静脉可以鉴别。

5. 全身症状　食欲减退、眩晕、衰弱。还可有心悸、咳嗽、上腹疼痛、水肿等症状。

缩窄性心包炎不会产生疼痛。但由于心排血量减少或增厚的心包压迫心外膜的冠状动脉可以导致冠脉灌注不足可产生心绞痛症状。慢性渗出性心包炎因心包内液体逐渐增多，所以较少产生症状，也很少发生心包填塞。如果在短期内液体快速增加则可产生心包填塞症状。

（二）体征

1. 心脏本身的表现　心浊音界正常或稍增大。心尖搏动减弱或消失，大多数患者收缩期心尖负性搏动，心音轻而远。第二心音的肺动脉瓣成分可增强。部分患者在胸骨左缘第 3～4 肋间可闻及心包叩击音，性质与急性心包炎有心脏压塞时相似，但心包摩擦音较难听到。心率常较快。心律一般是窦性，可出现过早搏动、心房颤动、心房扑动等异位心律。

2. 心脏受压的表现　心脏不能充分舒张使得体循环回流受阻，表现为颈静脉怒张、肝大伴与颈静脉搏动一致的肝脏搏动、腹水、胸腔积液、下肢水肿等。由于心排血量减少，肾脏灌注不足引起水和钠潴留，使血容量增加，也与上述体征有关。缩窄性心包炎时腹水较皮下水肿出现得早，且多属大量，与一般心力衰竭不同，其原因尚未明确，可能与以下因素有关：①静脉压缓慢而进行性地持续升高，使皮下小动脉痉挛而内脏小动脉不痉挛，并且腹膜毛细血管比下肢毛细血管通透性大；②心包粘连部位以心包下方肝静脉进入下腔静脉附近处最为显著，因此肝静脉淤血严重，腹部淋巴回流明显受阻，使水肿液易于在腹腔内潴留；③肾血流量降低少、水和钠潴留轻，故皮下水肿出现较迟和较轻，且主要分布于下肢及腰骶部。此外，在病程中迟早可发生胸水。有时出现奇脉。心排血量减少使动脉收缩压降低，反射性引起周围小动脉痉挛使舒张压升高，因此脉压变小。

【辅助检查】

（一）血常规及生化检查　无特征性改变，可有轻度贫血。病程较久者因肝淤血常有肝功能损害，血浆蛋白尤其是白蛋白生成减少。部分患者因肾淤血可有持续性蛋白尿，使低白蛋白血症更为明显。

（二）胸、腹腔积液检查　通常为漏出液。周围静脉压显著增高，且在吸气时进一步上升。循环时间延长。

（三）心电图检查　QRS 波低电压，尤其在肢体导联为甚；T 波平坦或倒置。两者同时存在是诊断缩窄性心包炎的强力佐证，仅有 T 波变化而无低电压对临床诊断有帮

助，仅有低电压而无T波改变则无意义。心电图的改变常可提示心肌受累的范围和程度。由于慢性左心房压力升高，50%左右的P波增宽有切迹，可有右心室肥大或右束支传导阻滞，有广泛心包钙化时可见宽大Q波，有1/3的患者可以合并有心房颤动，尤其在病久和年龄较大的患者中。

(四) X线检查　心包钙化是曾患过急性心包炎的最可靠的X线征象，有半数患者存在心包钙化。半数以上患者可伴有轻度心影扩大，其余心影大小正常。心影增大与心包膜增厚，心包腔内残余积液，膈肌升高和心脏邻近胸膜增厚有关。可表现为普遍性增大呈三角形或球形，心缘变直或形成异常心弓，如主动脉结缩短或隐蔽不见，左、右心房、右心室或肺动脉圆锥增大，上腔静脉扩张。肺门影增大，肺血管充血，胸膜常增厚或有胸腔积液，持续而无法解释的胸腔积液常是一种代表性的临床征象。X线透视或记波摄影可见心脏冲动减弱或消失。心血管造影能显示各心腔的大小和在心动周期中形态的变化，从而估计心包的厚度和缩窄的程度。

(五) CT和磁共振显像(MRI)　CT显像对心包增厚具有相当高的特异性和分辨率，一般心包约厚3mm，而缩窄性心包炎患者可达6mm或更厚。图像曲线呈现致密组织现象，可提示增厚(图16-16-4)。MRI可分辨心包增厚及有无缩窄存在。有些伴有明显缩窄症状的患者，心包仅有轻微增厚，心包的厚度并不与血流动力学的改变成正比。

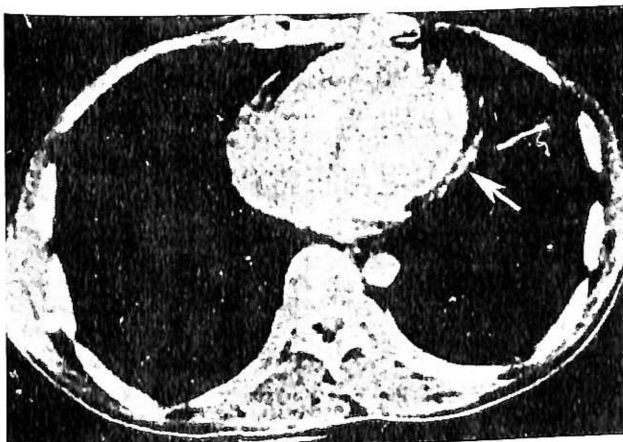


图16-16-4　增强CT示左室外后方心包增厚(箭头处)达6～7mm

(六) 超声心动图　是目前用于诊断的最主要的无创伤手段。心脏超声可见心包增厚、粘连、反射增强，心房增大而心室不大，室壁舒张受限，室间隔舒张期成矛盾运动，以及下腔静脉和肝静脉增宽等表现。心脏超声还可以了解心包积液的量，是否有纤维组织包裹心脏，增强的二尖瓣和三尖瓣多普勒E波会随呼吸而变化这一特征对诊断有帮助。

(七) 心导管检查　心导管检查可以明确诊断。右心导管检查的主要特点为肺微血管压、肺动脉舒张压、右心室舒张末期压、右心房平均压和腔静脉压均显著增高和趋向于相等，心排血量减低。右心室压力曲线呈现舒张早期下陷和舒张后期的高原波。右心室舒张末压是收缩压的1/3，有轻微的肺动脉高压。右心房压力曲线呈M型，a波与V波几乎是同等高度。此外，吸气后屏气时右心房压力曲线升高。这些特征与限制型心肌病相类似要加以鉴别，后者的右心室收缩压明显升高(>60mmHg)，左心室舒张压超过右心室舒张压5mmHg。

(八) 活组织检查　可以利用心包腔的纤维内镜做探查，并做活组织检查，对了解患者病因更有帮助。心内膜活检有助于与限制型心肌病相鉴别。

【诊断与鉴别诊断】

如患者有腹水、肝大、颈静脉怒张(吸气时更加扩张，心脏舒张期凹陷)和静脉压显著增高等体循环淤血体征，而无显著心脏扩大或心瓣膜杂音时，应考虑缩窄性心包炎，如再有急性心包炎的过去史，心脏冲动减弱，听到舒张早期额外音，脉压变小、奇脉和下肢水肿，X线检查发现心包钙化和心电图发现QRS波群、T波和P波改变，常可明确诊断。进一步可作超声心动图、CT及MRI检查有无心包增厚。个别不典型病例需进行右心导管检查。

缩窄性心包炎和限制型原发性心肌病的临床表现极为相似，鉴别往往甚为困难，表16-16-3可作为诊断的参考。鉴别困难者应进行血流动力学和影像学(CT或MRI)检查，必要时作心内膜活检。如影像学显示心包增厚，除非三项血流动力学检查全部符合限制性心肌病，应考虑开胸探查；如心内膜活检显示内膜心肌病变，则不必开胸探查。

此外，尚需与肝硬化、结核性腹膜炎及其他心脏病变引起的心力衰竭相鉴别。

【治疗】

患者应及早施行心包剥离术。手术前应改善患者一般情况，严格休息，低盐饮食，使用利尿药或抽除胸水和腹水，必要时给以少量多次输血。有心力衰竭或心房颤动的患者可适当应用洋地黄类药物。少数轻微颈静脉扩张和周围水肿的患者经饮食控制和利尿药就可长期存活。减慢心跳的药物如β受体阻断药和钙离子拮抗药应该避免使用，因为多数的心动过速是一种代偿机制。大多数患者疾病会进行性加重逐渐出现心源性恶病质。

心包剥离手术可以提高心功能的等级，改善生活质量，减少死亡率。病程过久，心肌常有萎缩和纤维变性，影响手术的效果。因此，只要临床表现为心脏进行性受压，用单纯心包渗液不能解释，或在心包渗液吸收过程中心脏受压征象越来越明显，或在进行心包腔注气术时发现壁层心包显著增厚，或磁共振显像显示心包增厚和缩窄，若心包感染已基本控制，就应及早争取手术。结核性心包炎患者应在結

表 16-16-3　缩窄性心包炎和限制型心肌病的鉴别

鉴别项目	缩窄性心包炎	限制型心肌病
疲劳和呼吸困难	逐渐发生,后来明显	一开始就明显
吸气时颈静脉扩张	有	无
心尖搏动	常不明显	常扪及
奇脉	常有	无
二尖瓣与三尖瓣关闭不全杂音	无	常有
舒张期的心音	在第二心音之后较早出现,较响,为舒张早期额外音(心包叩击音)	在第二心音之后较迟出现,较轻,为第三心音,常可听到第四心音
X线	心脏轻度增大,常见心包钙化	心脏常明显增大,无心包钙化,可有心内膜钙化
心电图	QRS波群低电压和广泛性T波改变,可有心房颤动或提示左心房肥大的P波改变	可有QRS波群低电压和T波改变,有时出现异常Q波,常有房室和心室内传导阻滞(特别是左束支传导阻滞)和心室肥大劳损,也可有心房颤动
收缩时间间期测定	正常	异常(PEP延长,LVET缩短,PEP/LVET比值增大)
超声心动图		
心房显著扩大	不常见	常见
舒张早期二尖瓣血流速率	有明显的呼吸变化	随呼吸变化极小
彼此相反的心室充盈	有	无
血流动力学检查		
左、右心室舒张末期压	相等(相差≤5mmHg(0.67kPa))	相差>5mmHg(0.67kPa)
右心室收缩压	≤50mmHg	>50mmHg
右心室舒张末期压	>1/3右心室收缩压	<1/3右心室收缩压
计算机化断层显像	心包增厚	心包正常
心内膜心肌活组织检查	正常	异常
洋地黄治疗反应	静脉压不变	静脉压下降

注:PEP:射血前间期;LVET:左心室射血时间

核活动已静止后考虑手术,以免过早手术造成结核的播散。如结核尚未稳定,但心脏受压症状明显加剧时,可在积极抗结核治疗下进行手术。手术时心包应尽量剥离,尤其两心室的心包必须彻底剥离。因心脏长期受到束缚,心肌常有萎缩和纤维变性,所以手术后心脏负担不应立即过重,应逐渐增加活动量。静脉补液必须谨慎,否则会导致急性肺水肿。由于萎缩的心肌恢复较慢,因此手术成功的患者常在术后4～6个月才逐渐出现疗效。有心包缩窄的患者右心房多伴有血栓,可能会部分影响三尖瓣的功能,所以手术时应注意去除血栓。

慢性渗出性心包炎如果已知相关病因则对症处理即可。对心功能正常者,可以观察随访。如果有心衰症状,应进行相应治疗,有明确感染者要进行心包引流术。

【预后】

如能及早进行心包的彻底剥离手术,大部分患者可获满意的效果。少数患者因病程较久,有明显心肌萎缩和心源性肝硬化等严重病变,则预后较差。

参考文献

1. 陈灏珠. 实用心脏病学. 第4版. 上海:上海科学技术出版社,2007.

2. 韩智红. ESC心包疾病诊断与治疗指南(2004年)解读. 当代心脏病学进展2007. 广州:中华医学会杂志社,2007.

第十七章　心 脏 肿 瘤

奚悦文

原发性心脏肿瘤非常少见，尸检发现率约为 0.001%～0.03%。机体其他恶性肿瘤转移至心脏通常是原发性的 20～40 倍，所有恶性肿瘤的心脏转移发生率大致在 1%～20%之间，其中以黑色素瘤为最，白血病及淋巴瘤也有较高的心脏转移发生率；就绝对数而言，乳腺癌和肺癌引起的心脏转移最常见，与此两类肿瘤在人群中的高发病率有关。原发性心脏肿瘤中约 3/4 组织学上是良性的，其中心脏黏液瘤占了近一半。与机体其他良性肿瘤不同，心脏原发良性肿瘤具有潜在的破坏性，能出现各种心脏的、全身的以及栓塞的症状，有些甚至导致死亡。其余 1/4 为恶性，主要为肉瘤，其次为淋巴瘤（表 16-17-1）。

表 16-17-1　原发性心脏肿瘤的构成比

性质	类　型	百分比
良性	黏液瘤	29.3
	脂肪瘤	10.1
	乳头状弹性纤维瘤	9.5
	横纹肌瘤	8.1
	纤维瘤	3.8
	血管瘤	3.4
	畸胎瘤	3.2
	房室结间皮瘤	2.7
	其他良性肿瘤	1.8
恶性	血管肉瘤	8.8
	横纹肌肉瘤	5.9
	间皮瘤	4.3
	纤维肉瘤	3.2
	恶性淋巴瘤	1.6
	其他恶性肿瘤	4.5

原发性心脏肿瘤的症状缺乏典型性，医师对这一部位肿瘤又很少怀疑，故其确诊通常会被延误。不过，如果采用标准的、非侵入性且敏感的影像检查，如超声心动图、计算机断层摄影术（CT）、心脏磁共振（CMR）及正电子发射断层显像（PET）可以很容易地探查出心脏肿瘤的存在。此外，由于目前对原发性心脏肿瘤治疗的经验有限，许多原发性心脏肿瘤的处理也要慎重。

【临床表现】

（一）心脏表现　肿瘤的心脏表现主要取决于其部位（心包、壁间或腔内）、大小以及对周围重要结构的影响程度。

1. 左心房肿瘤　成人中 80%～90%原发于左心房的肿瘤为良性的心脏黏液瘤。肿瘤通常带蒂、可活动，较大者可阻碍血流、阻塞二尖瓣口或充填整个心房，产生心力衰竭表现。当肿瘤影响瓣膜关闭或损伤瓣膜时则可产生二尖瓣关闭不全的表现。症状体征的特点是突然性、间歇性和体位性。常发生于坐位或立位，卧位时可消除。二尖瓣口堵塞时出现心尖区舒张期隆隆样杂音；左心房增大伴肺淤血则出现第四心音及增强的第一心音。有时在第二心音后可闻及低调的肿瘤扑落音。

2. 右心房肿瘤　约一半的右心房原发性肿瘤为肉瘤。右心房肿瘤所致的右心衰竭症状发展往往十分迅速。可有颈静脉充盈、水肿、肝大、上腔静脉综合征等表现。体检可发现三尖瓣区舒张期或收缩期杂音，随呼吸和体位变化。有时亦可闻及舒张期肿瘤扑落音。右心房高压使卵圆窝开放时即产生右向左分流，出现缺氧、发绀、红细胞增多。

3. 心室肿瘤　腔内肿瘤影响心室充盈与射血时可引起左侧或右侧心力衰竭，临床表现为进展迅速的呼吸困难、肺水肿、晕厥、周围性水肿、肝大、腹水等。听诊可闻及收缩期或舒张期杂音、奔马律。

4. 心肌肿瘤　发生于心肌内的肿瘤（血管瘤、间皮瘤多见）常因肿瘤部位不同而产生各类心律失常，如心房颤动、阵发性房速、室性期前收缩、室颤、束支或房室传导阻滞，甚至引发阿-斯综合征、心源性猝死。肿瘤侵犯心肌可出现扩张型、限制性、肥厚型心肌病样表现，重者亦可引起心力衰竭。

（二）栓塞表现　心脏肿瘤表面的碎片或血栓脱落可引起栓塞。栓塞分布与肿瘤位置、心内是否存在血液分流有关。来自左心的栓子可引起体循环动脉栓塞，如内脏栓

塞可引起相应器官梗死、出血及血管瘤；中枢神经系统栓塞引起一过性脑缺血发作、脑梗死、癫痫、晕厥；肢体动脉栓塞引起相应组织缺血性损害。来自右心的栓子可引起肺栓塞、肺动脉高压，甚至肺源性心脏病。

（三）全身表现　心脏肿瘤（cardiac tumor）可产生非心脏性全身表现，如：发热、关节痛、皮疹、雷诺现象、杵状指、古怪行为、恶病质等。实验室检查可发现：高球蛋白血症、血沉加快、贫血或红细胞增多、血小板减少或增多、白细胞增多等。此类表现可能与肿瘤产物、IL-6的合成与分泌以及免疫反应有关。肿瘤切除后全身表现常可消失。

（四）转移性表现　大多数原发恶性心脏肿瘤是在晚期全身播散性表现出现后才被发现。仅在少数情况下，会在早期出现转移性的继发表现。大多数原发心脏肉瘤如血管肉瘤、横纹肌肉瘤的转移部位是肺部、大脑和骨骼，也有报道可转移至肝、淋巴结、肾上腺、脾及皮肤等。

【辅助检查】

（一）心电图与X线　心电图的发现往往是非特异性的，多为窦律，可有心房或心室肥大、ST-T改变、各种心律失常等。胸部X线片也缺乏特异性。可呈类似心瓣膜病的心影特异性增大，亦可正常或普遍性增大。肿瘤侵及心包时，可有心包积液。转移性肿瘤可有心包、胸腔积液、纵隔影增宽、肺门或纵隔淋巴结肿大。

（二）超声心动图　心脏超声已成为心脏肿瘤的重要筛检方法。二维超声心动图可提供许多有价值的信息：如肿瘤的大小、附着点、活动性等。频谱多普勒和彩色血流图可显示肿瘤引起的血流受阻、反流的存在与程度、心腔与血管的压力变化以及心功能评价。经食管超声心动图则能显示心脏后部结构，并能对左心房黏液瘤尤其是其附着点进行更好的观察。

（三）核素显像　放射性核素心脏血池造影有助于腔内肿瘤的诊断。PET对心脏恶性肿瘤的发现、及肿瘤与血栓的鉴别都有重要的价值。

（四）CT和MRI　均能较好地显示肿瘤的形态、大小及表面特征。CT对肿瘤的钙化有较好的成像效果，进而有助于横纹肌瘤、纤维瘤、畸胎瘤等的诊断。MRI的优势在于能根据心脏的轴线进行多种断面的成像，并提供心脏的精确三维信息。新近发现的SSFP序列能对血液和软组织提供更强的对比，从而更好地显示血流缓慢处的肿瘤情况。

（五）血管造影　随着超声心动图、CT、MRI等影像技术的日趋成熟，心导管术和选择性心血管造影临床上已很少应用。

（六）病理检查　瘤栓或肿瘤组织的病理检查可明确肿瘤的组织学来源和性质。

【治疗】

即便肿瘤在组织学上是良性的，其也有潜在的致命性并发症如瓣口堵塞、心律失常、栓塞发生的可能，故对于良性肿瘤，一经诊断应立即手术。许多病例可望获得根治。相反，对已产生明显的血流动力学影响的心脏脂肪瘤及心房隔膜脂肪瘤，则禁止手术。

对于原发心脏肉瘤，手术是主要的治疗方法，且提供了唯一的根治机会。但通常手术治疗受限于肿瘤的早期转移及局部扩散，所以大多数手术是姑息性的。对于其他手术不能切除或已有心脏外转移的原发心脏肉瘤，化疗是第一选择，并可辅助放疗。

对继发性心脏肿瘤，发现时多有广泛播散，治疗方案应根据原发肿瘤制定。根据肿瘤的细胞学类型及对放疗的敏感性，可选择联合全身化疗的局部放疗。恶性心包积液者可选用全身化疗或联合心包腔内注射化疗药物、硬化剂。反复出现的心包积液可行心包"开窗术"，也可行经皮气囊导管术将心包积液引流至胸膜腔以减轻症状。如情况允许，可根据病灶状况行肿瘤完整切除或姑息性减瘤术以求缓解症状、延长生命。

【常见的心脏肿瘤】

（一）良性肿瘤

1. 黏液瘤　黏液瘤是最常见的心脏原发性肿瘤，外科手术切除的原发性心脏肿瘤中黏液瘤约占90%。黏液瘤的组织学来源至今尚不明了，现有的证据倾向于心内膜下的原始间充质细胞群。黏液瘤90%以上为单发性，好发于左心房，通常附着于卵圆窝处。多数肿瘤有蒂，蒂可随心脏舒缩而活动，直径通常为5～6cm。散发的黏液瘤平均起病年龄为50岁，其中2/3为女性。约10%的患者有家族史，此类患者起病年龄早，部位不典型，可为多发性，切除后易复发。

黏液瘤的临床症状常表现为局部阻塞、栓塞和全身症状的三联征。1/3的黏液瘤患者可发生体、肺循环栓塞，导致脑血管意外、肺动脉高压等表现。

2. 其他良性心脏肿瘤　乳头状弹性纤维瘤为最常见的心瓣膜肿瘤。发现病灶的平均年龄为60岁。心脏脂肪瘤好发于左心室、右心房、房间隔等处，引起临床症状者少，常在尸检时发现。横纹肌瘤和纤维瘤均常见于婴儿和儿童，好发于心室，导致机械梗阻。30%的横纹肌瘤患者可伴结节硬化症、皮脂腺瘤和良性肾脏肿瘤；心脏肿瘤如有钙化则提示纤维瘤。血管细胞瘤和间皮瘤系小的肿瘤，如累及房室结可致房室传导阻滞，甚至猝死。

（二）恶性肿瘤

1. 心脏肉瘤　心脏肉瘤在心脏原发性肿瘤中所占的比例仅次于黏液瘤，在原发性心脏恶性肿瘤中，50%～75%为心脏肉瘤。心脏肉瘤好发于右侧心腔，尤其是右心房，病理类型包括血管肉瘤、横纹肌肉瘤、纤维肉瘤等。可发生于任何年龄，以30～50岁居多。本病一旦出现血流动力学损害，则进展迅速，手术、放化疗效果均有限，预后极差。

2. 心脏淋巴瘤　占心脏原发性恶性肿瘤的1.3%～2%，属非霍奇金病，仅累及心脏和心包，极少心外受累。彻底检查包括超声心动图、CT、MRI。确诊可由心包穿刺液细胞学、心包肿块或心内膜组织活检作出。治疗可采取化疗或联合放疗，如有手术指征应尽快行开胸肿瘤切除术。

3. 转移性肿瘤　心脏的转移性肿瘤发病率20～40倍于原发性肿瘤。近年来本病的患病率呈升高趋势，可能与原发部位肿瘤的治疗技术（如手术、放疗）的进步有关。本病心外膜受累最为常见，其次为心肌，心内膜罕见。肿瘤常引起呼吸困难、心脏压塞等症状体征，极少见情况下，心脏症状成为肿瘤患者首先甚至唯一出现的表现。心脏转移性肿瘤发现时多已属晚期表现，故治疗措施主要是支持疗法，减轻患者症状，延长患者生命。

参考文献

1. Burke A, Virmani R: Pediatric heart tumors. Cardiovasc Pathol, 2008, 17(4): 193-198.

2. Van Beek EJ, Stolpen AH, Khanna G, et al. CT and MRI of pericardial and cardiac neoplastic disease. Cancer Imaging, 2007, 7: 19.

第十八章　心理和精神障碍与心血管病

李高平

第一节　概　　述

心理和精神障碍与心血管疾病有密切关系。人们在日常生活中会有过一些因情绪变化影响到心血管系统活动的体验。例如情绪激动时心跳增快、血压升高；受到惊吓时心脏强烈跳动，有快要跳出胸口的感觉；参加亲友的葬礼时情绪低落，心脏好像往下沉；失恋或失婚时顿觉"心都要碎了"等。医学家也发现心血管病患者伴有心理和精神障碍者颇为常见，其中焦虑、抑郁、认知障碍等一些精神障碍尤其普遍。然而长久以来这些情况并未受到临床医学家的关注。近30多年来，在医学模式从生物医学模式转变为现在的生物-心理-社会医学模式的指引下，这个问题才逐渐受到重视。一些研究证实了心血管病患者发生心理和精神障碍者的可能性较无心血管病者高；心理和精神障碍的感受可直接通过自主神经系统或间接通过神经内分泌途径影响心血管系统，成为一些心血管病的危险因素；无器质性病的心脏，它的活动和功能，可因心理和精神障碍而产生具有意识的感受，并表现出相关的症状。可见心血管系统与心理和精神障碍之间的作用是双向性的、互相促进的，可发展为下列3类情况：

1. 心理和精神障碍在患心血管病之前已经存在，它们是致心血管病的危险因素。例如：长期存在的生活压力、工作紧张、A型行为、精神应激、抑郁、焦虑等是冠心病、高血压甚至心力衰竭的危险因素；而急性的精神应激和强烈情感的爆发，可触发致死性心律失常和心脏性猝死。及早治疗这些心理和精神障碍有助于预防有关心血管病的发生。

2. 心血管病患者常继发包括抑郁、焦虑、认知障碍和谵妄等；急性心脏事件如心绞痛、严重心律失常发作，可激发焦虑和恐惧等心理和精神障碍。它们除造成患者心理负担和精神痛苦外，还加重基础心血管病的病情，影响其演变过程和预后。积极治疗这些心理和精神障碍有助于减轻心血管病的病情和改善其预后。

3. 心理和精神障碍并未或尚未引起器质性的心血管病，但患者体验到并能陈述心血管病的一些常见症状，而反复检查确实未能发现器质性心血管病的客观证据。被认为是心理和精神障碍"躯体化"（somatization）的表现。属"躯体形式障碍"的一种，曾被称为"心脏神经症"。积极治疗有助于改善或消除患者的症状，减轻患者的痛苦。

第二节　心脏神经症

心脏神经症（cardiac neurosis）又称心脏神经官能症，是以心脏不适为主要表现的神经官能症，其临床特点为心血管症状与神经功能紊乱合并出现。患者主观感觉复杂多样的心血管症状，包括心悸、心前区疼痛、气短等，但临床无任何与其具有因果关系的器质性心脏病或对心脏有影响的其他躯体疾病的证据。患者通常合并明显的焦虑、抑郁、恐



惧、强迫、疑病或神经衰弱等心理障碍，且心血管症状的出现和变化与心理因素密切相关。

本症多见于女性，尤其是更年期妇女。近年来随着生活节奏的加快和社会压力的增大，其发病人群有增加趋势。本症的临床危害主要表现在巨大精神痛苦与心理负担，严重者可影响活动能力及生活质量，长期的心理生理障碍有可能最终导致器质性疾病，包括器质性心脏病的发生。因此，必须予以高度关注和有效的干预，治疗上需采用心理治疗与对症治疗相结合的原则。

【病因和发病机制】

目前较为普遍的观点认为心脏神经症为躯体障碍形式的自主神经功能紊乱，其发病与心理因素及一定人格基础相关。患者对生活事件产生不良评价与判断，引起应激反应，导致中枢神经和内分泌变化。长期的交感神经张力增高或肾上腺素分泌增加，导致心血管系统功能发生紊乱。

【临床表现】

（一）发病 精神与心理因素与本症的发病密切相关。个人对重大生活事件或境遇做出的心理过度的应激反应，并表现为以心血管为主的躯体症状。这种反应与生活事件的严重程度有关，也与个体本身的心理素质有关，易于发生焦虑倾向或产生强烈的心血管反应者易发。生活事件所导致的焦虑、情绪激动或精神创伤等常为心血管症状的触发因素，其中“心理暗示”的作用尤为突出，如看到亲友中有严重心脏疾病或见闻心脏病患者猝死，或体检中对医师所说的“生理性杂音”、“窦性心律不齐”等发生误解，或被错误地诊断为“心脏病”后，造成精神负担加重、紧张和焦虑而诱发本症。此外，对自身的过度关注，可将某些生理性心血管功能改变，如过度劳累、体虚所引发的乏力和心跳，更年期内分泌失调所引发的不适误认为病理状态而致发病。

（二）心血管症状 主观感受繁多易变，时轻时重，少数病程可达数年至十余年之久。症状的发生直接或间接地与精神因素有关，如在受惊、情绪激动或久病等情况时出现，入睡前、欲醒和刚醒时，以及情绪波动等状态下最易发作，过度劳累或情绪改变可使之加重。心血管系统最常见的症状是心悸、心前区疼痛、气短或过度换气。

心悸最常见，是患者感觉到心跳、心前区搏动和心前区不适的症状，运动后或情绪激动时症状更明显。多数患者有心率增快与短暂的血压升高，偶有期前收缩或阵发性室上性心动过速，轻度活动可使心率不相称地明显增快等，患者的活动常因此而受到限制。

心前区疼痛的部位常不固定，以位于左前胸乳部或乳下者为多见，也可在胸骨下或右前胸。痛的性质不尽相同，大多为一过性刺痛，每次1秒至数秒钟，或持续隐痛，发作可持续数小时或数天。体力活动当时常无心前区疼痛发作，但活动后或精神疲劳后，甚至休息时均可出现。心前区的肋骨、软组织及其表面皮肤可有压痛点。

气短主要是患者主观上感到空气不足，呼吸不畅，呼吸频率常不增快。屋内人多拥挤或通风较差的地方容易引起发作。有时发生在夜间，发作时喜坐起来或起床开窗而在窗口深吸气。平时经常有叹息样呼吸，即深吸气后作一个长而带叹息样的呼气，自觉如此才能解除憋气感。较长时间深吸气可导致血中二氧化碳浓度降低，出现过度换气所致的呼吸性碱中毒，伴四肢发麻、手足搐搦、头晕等表现。

部分患者对肾上腺素类药物敏感，如静脉滴注异丙肾上腺素时，患者心率增快反应较一般人明显，少数且伴有难以控制的情感冲动。这些患者同时有高动力循环的表现，如左心室射血速度增快，心排血量增加，动脉搏动增强，偶见收缩压升高，提示存在β-肾上腺素能受体功能亢进，使用β受体阻断药可明显改善症状。

（三）神经系统症状 以焦虑为主，也可有抑郁、恐惧、强迫等，大都与强烈的疑病恐惧有关，可伴有不同程度的失眠，严重者表情紧张，头晕、手掌汗多，此外尚有乏力、两手颤抖等。

（四）体征 心血管系统体格检查大多正常，少数可见轻微血压升高、心率增快和偶发期前收缩。听诊可闻及心音增强或轻度心前区收缩期杂音。少数患者的心电图可有窦性心动过速或ST-T改变，后者大多表现为非特异性的ST段J点压低或水平样下移，和（或）T波低平、双相或倒置。ST-T改变主要局限于Ⅱ、Ⅲ、aVF或V_4～V_6导联，且较易改变，时而消失，时而加重。心率增快常使ST-T波轻微压低，而心率减慢时，ST-T波可完全恢复正常。运动负荷试验一般为阴性，偶见阳性者，服用β受体阻断药可使ST-T波改变恢复正常。

【诊断与鉴别诊断】

根据上段所述心血管系统功能失调的症状，加上明确的神经官能症表现，经详细的全身和心血管系统方面检查证实并无器质性心脏病证据时，应考虑本病的诊断。

躯体疾病，尤其是器质性心脏病可因过激的反应导致出现神经功能紊乱，长期心理紊乱也可导致心血管系统的器质性病变（心身疾病）而出现心血管症状，但因有关器质性病变证据明确，与本症的鉴别诊断并不困难。

部分早期心脏病或其他器质性疾病患者可出现神经功能紊乱，其发病在机制上与本症类似，或者就是长期心理紊乱的结果，如果无法找到客观的器质性病变依据，极易与本症混淆，造成鉴别诊断的困难。将前者误诊为功能性疾病可掩盖病情的发展、贻误治疗时机而对人体健康带来更大危害，将后者误诊为器质性疾病可导致其主观症状加重。因此，正确地对本症进行甄别意义重大，对可疑患者的观察必须十分仔细，诊断必须十分慎重，必要时可采取观察性治疗和长期随访的方式对其进行追踪，暂不做结论。

本症应与下列情况鉴别。

（一）器质性心脏病

1. 心律失常　器质性心脏病以频发、多源室性期前收缩和顽固性心动过速为主，严重者出现心房或心室扑动和颤动。部分以期前收缩为主要临床表现的轻微器质性心脏病，如早期冠心病和心肌炎，可因缺乏实验室证据而与心脏神经症混淆，须经过长期随访确诊。

2. 心绞痛　典型心绞痛多在体力活动的当时发作，部位大多固定，以胸骨后最常见，可放射至左肩和左臂。发作时胸部紧束感或压榨感明显，一般仅持续2～3分钟，停止活动或舌下含硝酸甘油片可中断发作。非典型心绞痛可通过冠状动脉造影予以确诊。

3. 心瓣膜病　除了较为典型的心脏杂音，常伴有不同程度的血流动力学改变，如体位性呼吸困难、下肢水肿等。典型的超声心动图改变可予以确诊。

（二）内分泌与代谢疾病　甲状腺功能亢进大多伴有甲状腺肿大，且甲状腺上有杂音及震颤，血清 T_3、T_4、游离 T_3（F T_3）、游离 T_4（F T_4）和甲状腺吸碘率增高。血清超敏促甲状腺激素（s-TSH）降低等。嗜铬细胞瘤心悸发作时除心率增快外大多伴有血压显著升高，尿中儿茶酚胺及其代谢产物增高，组胺激发试验或酚妥拉明试验阳性等。

【防治】

本症的治疗原则与神经症相同，以心理治疗为主，必要时应邀请心理治疗专科医师参与诊治。医务人员应充分了解患者的工作、生活和思想情况，及其家庭和工作环境，掌握疾病发作的心理因素。通过全面细致的心血管系统检查，必要时应包括X线、心电图、超声心动图和其他必要的实验室检查，排除器质性疾病的可能，以解除患者的"恐病"顾虑和由此而来的心理负担。同时说明精神因素对本病的影响，帮助患者树立战胜疾病的信心，消除发病的心理因素。

一般患者不必卧床休息，但可根据病情轻重在治疗初期适当地减轻或调整工作，合理安排生活，摒弃不良生活习惯，如熬夜、嗜烟茶等，适当参加体力活动（如户外散步等）。

减轻症状可用下列方法：①改善焦虑或抑郁的药物，如氟哌噻吨美利曲辛片（deanxit）1～2片，每晨一次；②小剂量镇静剂，如地西泮、艾司唑仑等；③β受体阻断药物，如美托洛尔2次/日，每次12.5～25mg或琥珀酸美托洛尔缓释片23.75～47.5mg，每日一次。美托洛尔具有中枢神经不良反应，如失眠或失眠加重等，可选用阿替洛尔等非脂溶性制剂，每天50～100mg，分1～2次/日。

按照上述原则和方法治疗取得一定疗效后，不宜立即停止治疗，否则容易引起复发，并加重患者的顾虑，甚至丧失信心。一般应维持治疗至少2～3个月以上，以后逐渐停药。

参考文献

1. 陈灏珠. 实用心脏病学. 第4版. 上海：上海科技出版社，2006.

2. 季建林. 医学心理学. 第4版. 上海：复旦大学出版社，2005.

3. Bonow RD, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease 9th ed. Elsevier-Saunders, Philadelphia, 2012.

4. Steptoe A, Brydon L. Emotional Triggering of Cardiac events. Neurosci Biobehav Rev, 2009, 33:63.

5. Whooley MA, de Jonge P, Vittinghoff E, et al. Depressive symptom, health behavior, and risk of cardiovascular events in patients with coronary heart disease. JAMA 2008, 300:2379.

第十九章　主动脉疾病

陈世波　朱军

第一节　主动脉炎

主动脉炎（aortitis）可由多种微生物引起，造成动脉内膜和中膜的损害，主要影响升主动脉引起升主动脉扩张，常并发主动脉瓣关闭不全，形成主动脉瘤，偶尔影响到主动脉的分支血管造成阻塞。

一、梅毒性主动脉炎

梅毒性主动脉炎（syphilitic aortitis）是梅毒螺旋体侵入人体后引起，临床表现为梅毒性主动脉炎，继而发生梅毒性

主动脉瓣关闭不全,梅毒性主动脉瘤,梅毒性冠状动脉口狭窄和心肌树胶样肿,统称为心血管梅毒(cardiovascular syphilis),为梅毒的晚期表现。绝大部分患者所患的是后天性,先天性者罕见。

【发病机制】

梅毒螺旋体大多通过性接触而感染人体。从开始感染到晚期发生心血管梅毒的潜伏期为5~30年。男多于女。

螺旋体入血后,部分经肺门淋巴管引流到主动脉壁的营养血管引起闭塞性血管内膜炎,伴有血管周围浆细胞和淋巴细胞浸润,主动脉壁发炎累及动脉内膜和中膜,而以后者为主。主动脉任何部位都可受累,但以升主动脉和主动脉弓最多,而极少侵入心肌或心内膜。主动脉中膜肌肉和弹性组织被破坏,为纤维组织所取代,也可出现巨细胞和梅毒树胶样病变。主动脉壁逐渐松弛,并可有钙化,导致主动脉瘤的形成。主动脉内膜出现"树皮"样改变是梅毒性主动脉炎的特征,但不能以此作为确诊的根据。

梅毒感染可以从升主动脉蔓延到主动脉根部,引起主动脉瓣瓣环扩大和主动脉瓣联合处的分离,从而产生主动脉瓣关闭不全。主动脉瓣支持组织受到破坏和主动脉瓣卷曲、缩短,导致严重的主动脉瓣反流。

【临床表现】

(一) 单纯性梅毒性主动脉炎　多发生于升主动脉,亦可累及远端的降主动脉。患者多无症状,也可感到胸骨后不适或钝痛。由于主动脉扩大,叩诊时心脏上方浊音界增宽,主动脉瓣区第二心音增强,可闻及轻度收缩期杂音。10%的患者可发生主动脉瘤、主动脉瓣关闭不全、冠状动脉口狭窄等并发症。

(二) 梅毒性主动脉瓣关闭不全(syphilitic aortic insufficiency)　是梅毒性主动脉炎最常见的并发症。轻者无症状,重者由于主动脉瓣大量反流,加以可能合并冠状动脉口狭窄引起心绞痛。持久的主动脉瓣反流引起左心室负荷加重,逐渐出现左心衰竭。一旦出现心力衰竭,病程在1~3年内较快进展,发生肺水肿及右心衰竭,半数死亡。梅毒性主动脉瓣关闭不全的体征与其他病因引起的类似(参见本篇第十章"心脏瓣膜病")。

(三) 梅毒性冠状动脉口狭窄(syphilitic coronary ostial stenosis)或阻塞　是梅毒性主动脉炎第二常见的并发症。病变累及冠状动脉开口处。由于冠状动脉狭窄发展缓慢,常伴侧支循环形成,故极少发生大面积的心肌坏死。患者可有心绞痛,常在夜间发作,且持续时间较长。如冠状动脉口完全阻塞,患者可以突然死亡。

(四) 梅毒性主动脉瘤(syphilitic aortic aneurysm)　是梅毒性主动脉炎最少见的并发症。多发于升主动脉和主动脉弓,也可累及降主动脉和腹主动脉,呈囊状或梭状,但不会发生夹层分离。发生在不同部位的主动脉瘤,各有不同的症状和体征(参见本章第二节"主动脉瘤")。

主动脉窦动脉瘤是梅毒性动脉瘤中具有特征性的一种。如发生在左或右主动脉窦并波及冠状动脉口,可引起心绞痛;如发生在后主动脉窦则除非破裂,否则无症状或体征。主动脉窦动脉瘤破裂入肺动脉或右心腔可出现严重右心衰竭,引起连续性杂音,颇似动脉导管未闭或主、肺动脉间隔缺损;动脉瘤偶破入左心房,在背部可有连续性杂音,并有左心衰竭。

(五) 心肌树胶样肿(gummata of myocardium)　累及心肌的树胶样肿极罕见,最常见的部位是左心室间隔底部。临床上可出现传导阻滞或心肌梗死。弥漫性心肌树胶样肿可引起顽固的心力衰竭。

【实验室检查】

梅毒螺旋体存在于动脉的外膜层,近来采用聚合酶链反应(PCR)方法测定梅毒螺旋体的DNA来诊断梅毒螺旋体感染,特异性强、敏感性高,能提供迅速的最后确诊。目前主要还是用血清学检查来确诊梅毒螺旋体感染。

(一) 非螺旋体血清试验(非特异性心脂抗体测定)　VDRL(性病研究实验室)试验,该试验简单,便宜,可标准化定量,用于普查筛选和治疗反应的随访,早期梅毒阳性率约70%,Ⅱ期梅毒阳性率高达99%,而晚期梅毒阳性率高达70%。

(二) 梅毒螺旋体试验　荧光密螺旋体抗体吸附(FTA-ABS)试验,作为梅毒确诊试验,具有高度的敏感性和特异性。早期梅毒阳性率达85%,在Ⅱ期梅毒阳性率高达99%,在晚期梅毒阳性率至少为95%。密螺旋体微量血细胞凝集(MHA-TP)试验,在早期梅毒的阳性率仅为50%~60%,但在Ⅱ期梅毒和晚期梅毒的敏感性和特异性与FTA-ABS试验相似。即使患者经过治疗,FTA-ABS试验也可终身保持阳性。

(三) 密螺旋体IgG抗体测定　具有FTA-ABS试验特点,有高度敏感性和特异性,容易操作,特别适用于怀疑重复感染的病例和先天性梅毒和人类免疫缺陷病毒(HIV)混合感染者。

【辅助检查】

(一) 胸部X线检查　单纯梅毒性主动脉炎时可见升主动脉近端扩张,伴升主动脉条索状钙化。主动脉结和胸降主动脉亦可有钙化,但以近头、臂动脉处的升主动脉钙化最广泛。病变处主动脉增宽。在有主动脉瓣关闭不全存在时,心脏向左下后方增大呈靴形,在荧光屏下心脏与主动脉搏动剧烈,幅度大。在主动脉瘤时发现在相应部位主动脉膨出,呈膨胀性搏动。

(二) CT和MRI检查　CT用于胸部X线有怀疑病例的进一步筛选,能精确测量动脉瘤的大小,其精确度不亚于超声造影和动脉造影。MRI能获得高分辨率静态影像,

对胸主动脉病变有高度的诊断精确性。

(三) 超声检查　超声心动图(包括经食管超声)可显示不同节段增宽、钙化、动脉瘤(包括主动脉窦动脉瘤)以及主动脉瓣关闭不全。用超声多普勒测定主动脉瓣瓣口反流量。检测左心室大小、左心室射血分数,显示动脉瘤大小、部位和破裂部位等。

(四) 心血管造影　逆行主动脉造影显示主动脉扩张或膨出部位和大小、主动脉瓣反流程度、左心室大小、心功能状况等。选择性冠状动脉造影用于有心绞痛怀疑有冠状动脉口狭窄时,本病冠状动脉狭窄仅限于开口处,而远处冠状动脉无狭窄病变,这与冠状动脉粥样硬化不同。

【诊断与鉴别诊断】

梅毒性心血管病患者有冶游史,有典型的梅毒或晚期梅毒临床表现,阳性的梅毒血清学反应,诊断不难。但应与风湿性瓣膜病和其他心脏疾病产生的杂音,以及其他一些疾病相鉴别。

(一) 心脏瓣膜杂音的鉴别

1. 主动脉瓣区舒张期杂音　梅毒性主动脉炎根部扩张引起的主动脉瓣反流杂音,由于根部扩张所以在胸骨右缘第二肋间听诊最响,而风湿性主动脉瓣反流,由于往往伴有二尖瓣病变右心室扩大,使心脏转位,所以舒张期杂音在胸骨左缘第三肋间处听诊最响。

2. 主动脉瓣区收缩期杂音　梅毒性主动脉瓣反流时在该区可以听到响亮的拍击样收缩早期喷射音和收缩期杂音。而风湿性主动脉瓣狭窄的杂音音调较高,在收缩中期、晚期增强。主动脉粥样硬化者,瓣环钙化,近侧主动脉扩张,虽瓣膜本身无狭窄病变(相对性狭窄),也可以听到收缩期喷射性杂音,但在收缩早期增强,而且杂音持续时间较短。

3. 二尖瓣区舒张期杂音　梅毒性主动脉瓣严重反流产生 Austin-Flint 杂音,无收缩期前增强,不伴有心尖部第一心音增强和二尖瓣开放拍击音。可与风湿性二尖瓣狭窄引起的舒张期隆隆样杂音相鉴别。

(二) 梅毒血清学假阳性反应的鉴别

1. VDRL 试验假阳性反应　在疾病的急性感染期(6 个月以内)要与非典型肺炎、疟疾、预防接种和其他细菌或病毒感染鉴别。在疾病的慢性感染期(在 6 个月以上)要与自身免疫病(如系统性红斑狼疮)、吸毒(1/3 吸毒者假阳性)、HIV 感染、麻风和少数老龄人(>70 岁 1%假阳性)的假阳性反应相鉴别。这些假阳性的效价在 1∶8 或更低。这些患者应长期随访。

2. FTA-ABS 试验假阳性　在高球蛋白血症(类风湿关节炎、胆汁性肝硬化)、系统性红斑狼疮等患者有假阳性反应。后一种情况可能是一种链珠状的荧光,是由于抗 DNA 抗体引起的,不同于真正梅毒阳性结果,应严密随访。

(三) 心绞痛的鉴别　心绞痛是梅毒性冠状动脉口狭窄最常见的临床表现,由于病程进展缓慢,并得到侧支循环的支持,所以很少发生心肌梗死,除非同时合并冠状动脉粥样硬化。发病年龄比冠心病要早,常常夜间发作,发作时间持续较长。

【预后】

单纯性梅毒性主动脉炎患者的平均寿命与常人相近。梅毒性主动脉瓣关闭不全的无症状阶段约为 2～10 年(平均 6 年),症状出现后平均寿命为 5～6 年,约 1/3 的患者症状出现后可存活 10 年。存活时间主要取决于有无心力衰竭或心绞痛,如出现心力衰竭,一般存活 2～3 年,约 6%的患者可长达 10 年以上。大多数患者在心功能失代偿后迅速恶化,重体力劳动者预后尤差,有冠状动脉开口闭塞者预后不良。主动脉瘤预后非常差,平均寿命在症状出现以后的 6～9 个月,2 年病死率为 80%,从症状发生到死亡间隔短达 1 周,主要死于破裂和阻塞性肺炎。

【治疗】

梅毒性主动脉炎一旦确立,为了防止进一步的损害,必须进行驱梅治疗。青霉素是治疗梅毒的特效药物。可以用以下 2 种给药方法:①苄星青霉素 G 240 万 U,肌内注射,每周 1 次共 3 周,总量 720 万 U;②普鲁卡因青霉素 G 60 万 U,肌内注射,每天 1 次,共 21 天。对青霉素过敏者可选用头孢噻啶,每天肌内注射 0.5～1.0g,共 10 天。头孢曲松每天 250mg,肌内注射,共 5 天或 10 天,晚期梅毒和神经梅毒可以用 1～2g,肌内注射每天 1 次共 14 天。阿奇霉素每天 500mg,口服,共 10 天。也可以用红霉素每次 500mg,每天 4 次,共 30 天。四环素每次 500mg 口服,每天 4 次共 30 天。但通常疗效比青霉素差。有心力衰竭者须控制心衰后再作驱梅治疗。如有神经梅毒或合并 HIV 感染,可大剂量青霉素 G 静脉给药。

梅毒性主动脉瘤,若有冠状动脉口病变,需用手术治疗。

【预防】

梅毒主要是不良社会活动的产物。树立新道德、新风尚,禁止非法性交往为防止梅毒传播的必要措施。对早期梅毒患者应用青霉素治疗,并随访血清学试验,必要时重复治疗。

二、细菌性主动脉炎

【病因】

主动脉壁上原发性细菌感染引起主动脉炎、主动脉瘤,在广泛应用抗菌药物的今天是很罕见的。常见的细菌有葡萄球菌、链球菌、肺炎球菌、铜绿假单胞菌、沙门菌、其他革兰阴性细菌同样也能引起主动脉炎和主动脉瘤。沙门菌属常易感染在有动脉粥样硬化的血管上,也可以黏附在正常

的动脉壁上，并直接渗透完整的血管内膜。结核杆菌的感染通常来自肺门淋巴结直接扩散引起的结核性主动脉炎。

【发病机制】

主动脉通过以下机制受感染：感染性心内膜炎败血症栓子，邻近组织感染接触，外伤或心血管检查导致细菌在循环中直接沉积，以及长期应用免疫抑制剂和免疫系统缺陷的患者容易受感染产生败血症引起化脓性主动脉炎。主动脉壁变薄形成囊性主动脉瘤，有很高的破裂率。结核性主动脉炎干酪样坏死的肉芽肿损害，影响主动脉壁中层形成假性动脉瘤，有穿孔的可能，偶尔侵入主动脉瓣瓣环和邻近组织。

【临床表现和诊断】

大多数患者有寒战、高热，多达50%的患者在病变部位有触痛以及动脉瘤扩张的症状，在腹部有时可触到有触痛的腹块，中性粒细胞计数增高，血细胞沉降率升高，血培养阳性对诊断有帮助。但约有15%病例发现血培养阴性，所以血培养阴性不能排除诊断。

超声心动图检查（包括经食管超声心动图检查）可以确立动脉瘤的诊断。CT扫描、MRI和主动脉造影同样可以做出诊断。

【防治】

感染性主动脉炎发展到主动脉瘤非常迅速，动脉瘤最后会破裂。沙门菌属感染和其他革兰阴性细菌感染，趋向于早期破裂和死亡，总死亡率超过50%，所以应早期诊断、早期治疗。静脉内应用足量高敏的抗菌药物，切除感染的主动脉瘤和周围组织，术后继续应用抗菌药物至少6周。

三、巨细胞性主动脉炎

巨细胞性主动脉炎是一种全身性血管疾病。病因不明，但50岁以后的人发病率升高，最高发病年龄在70～80岁之间，女性多于男性。约15%病例累及主动脉和主动脉弓及其分支（颞动脉、颈动脉和冠状动脉），主动脉狭窄罕见。升主动脉壁变薄，可形成胸主动脉瘤，继发性主动脉瓣关闭不全。

病理学上首先是淋巴细胞浸润，几乎全身每个脏器的动脉内都能见到弹力层破坏，内、外膜增厚，局灶坏死和肉芽肿伴多核细胞浸润。

实验室检查红细胞沉降率（ESR）加快>50mm/h，C反应蛋白浓度和血小板计数升高，ESR和C反应蛋白同时升高对诊断的敏感性和特异性更高。高分辨率的MRI有助于诊断，颞动脉活检可以确诊。

临床表现为发热、不适、头痛、视力障碍、体重减轻等，可以发生主动脉瘤破裂，主动脉夹层分离和心肌梗死，卒中和肢体坏疽等。约30%病例有风湿样多肌病。

治疗主要使用皮质类固醇，用泼尼松龙治疗，阿司匹林抗凝治疗可以减少动脉炎缺血并发症。动脉瘤，主动脉夹层可选择手术治疗。

四、Takayasu动脉炎

Takayasu（高安）动脉炎是一种慢性纤维性血管炎（参见本篇第二十二章第一节“多发性大动脉炎”）。病因不明，主要影响到主动脉和它的主要分支（锁骨下动脉和头臂动脉等）。

病理学上主动脉壁明显增厚，内、外膜纤维化，造成动脉狭窄性病变。

临床表现为头痛、臂部动脉搏动减弱，双臂之间收缩压差增大（>16mmHg），锁骨下动脉或腹主动脉有杂音（要排除其他疾病引起的血管狭窄性杂音）。通过血管超声显像和MRI有助于诊断。

治疗用大剂量皮质类固醇，手术治疗应用血管置换术。

五、风湿性主动脉炎

强直性脊柱炎、赖特（Reiter）综合征、银屑病关节炎、白塞病、多发性软骨炎和炎症性肠道疾病等，可以合并主动脉炎累及升主动脉，甚至蔓延到主动脉窦、二尖瓣瓣叶以及邻近心肌组织和心脏传导系统。在组织学类似梅毒性主动脉炎改变。临床上表现为主动脉瘤、主动脉瓣关闭不全和心脏传导阻滞。

参考文献

1. Goldman, Ausiello D. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2008.

2. Michel J, Belliveau MP, Martin W, et al. Giant cell arteritis. CMAJ. 2011; 183(5): 581.

3. Ryder HF, Tafe LJ, Burns CM, et al. Fatal Aortic Dissection due to a Fulminant variety of Isoloted Aoritis. J Clin Rheumatol, 2009, 15(6): 295-299.

第二节 主动脉瘤

朱军　陈世波

主动脉瘤（arotic aneurysm）是指主动脉壁局部的或弥漫性的异常扩张，一般较预期正常主动脉段直径扩大至少在1.5倍以上，压迫周围器官而引起临床症状，瘤体破裂为其主要危险。

【病因】

正常动脉壁中层富有弹力纤维，随每次心搏进行舒缩

而传送血液。动脉中层受损，弹力纤维断裂，代之以纤维瘢痕组织，动脉壁失去弹性，不能耐受血流冲击，在病变段逐渐膨大，形成动脉瘤。动脉内压力升高有助于形成动脉瘤。引起主动脉瘤的主要原因如下：

1. 动脉粥样硬化为最常见原因　粥样斑块侵蚀主动脉壁，破坏中层成分，弹力纤维发生退行性变。管壁增厚，使滋养血管受压，发生营养障碍，或滋养血管破裂中层积血。多见于老年男性，男女之比为 10：1 左右。主要在腹主动脉，尤其在肾动脉至髂部分叉之间。

2. 感染以梅毒为显著，常侵犯胸主动脉（参见本章“梅毒性主动脉炎”）。败血症、心内膜炎时的菌血症使病菌经血流到达主动脉，主动脉邻近的脓肿直接蔓延，都可形成细菌性动脉瘤。致病菌以链球菌、葡萄球菌和沙门菌属为主，较少见。

3. 囊性中层坏死较少见，病因未明。主动脉中层弹力纤维断裂，代之以异染性酸性黏多糖。主要见于升主动脉瘤，男性多见。遗传性疾病如马方综合征、Turner 综合征、Ehlers-Danlos 综合征等均可有囊性中层坏死，易致夹层动脉瘤。

4. 外伤贯通伤直接作用于受损处主动脉引起动脉瘤，可发生于任何部位。间接损伤时暴力常作用于不易移动的部位，如左锁骨下动脉起源处的远端或升主动脉根部，而不是易移动的部位，受力较多处易形成动脉瘤。

5. 先天性以主动脉窦瘤为主（参见本篇第十一章“先天性心脏血管病”）。

6. 其他包括巨细胞性主动脉炎、白塞病、多发性大动脉炎等。

【分类】

通常以主动脉瘤的位置、大小、形态和病因进行描述。

按结构主动脉瘤可分为：①真性主动脉瘤：动脉瘤的囊由动脉壁的一层或多层构成；②假性主动脉瘤（pseudoaneurysm）：由于外伤、感染等，血液从动脉内溢出至动脉周围组织内，血块及其机化物、纤维组织与动脉壁一起构成动脉瘤的壁；③夹层动脉瘤：动脉内膜或中层撕裂后，血流冲击使中层逐渐成夹层分离，在分离腔中积血、膨出，也可与动脉腔构成双腔结构。

按形态主动脉瘤可分为：①梭形动脉瘤（fusiform aneurysm）：较常见，瘤体对称性扩张涉及整个动脉壁周界，呈梭形或纺锭状；②囊状动脉瘤（saccular aneurysm）：瘤体涉及动脉壁周界的一部分，呈囊状，可有颈，成不对称外凸。粥样硬化动脉瘤常呈梭状，外伤性动脉瘤常呈囊状。

按发生部位主动脉瘤可分为：①升主动脉瘤：常累及主动脉窦；②主动脉弓动脉瘤；③降主动脉瘤或胸主动脉瘤：起点在左锁骨下动脉的远端；④腹主动脉瘤：常在肾动脉的远端。累及主动脉窦的近端升主动脉瘤常为先天性，其次为马方综合征、梅毒等感染；升主动脉瘤主要由粥样硬化、囊性中层坏死、梅毒引起；降主动脉瘤、腹主动脉瘤以粥样硬化为主要原因。主动脉瘤大多为单个，极少数为两个。随病程发展，主动脉瘤可发生破裂、附壁血栓形成、继发感染。有时动脉瘤反复向周围小量出血，在瘤周积累多量纤维组织，形成包囊，可能起保护作用而不致破溃。

【临床表现】

主动脉瘤的症状是由瘤体压迫、牵拉、侵蚀周围组织所引起，视主动脉瘤的大小和部位而定。胸主动脉瘤压迫上腔静脉时面颈部和肩部静脉怒张，并可有水肿；压迫气管和支气管时引起咳嗽和气急；压迫食管引起吞咽困难；压迫喉返神经引起声嘶。胸主动脉瘤位于升主动脉可使主动脉瓣环变形，瓣叶分离而致主动脉瓣关闭不全，出现相应杂音，多数进程缓慢，症状少，若急骤发生则可致急性肺水肿。胸主动脉瘤常引起疼痛，疼痛突然加剧预示破裂可能。主动脉弓动脉瘤压迫左无名静脉，可使左上肢静脉压比右上肢高。升主动脉瘤可侵蚀胸骨及肋软骨而凸出于前胸，呈搏动性肿块；降主动脉瘤可侵蚀胸椎横突和肋骨，甚至在背部外凸于体表；各处骨质受侵均产生疼痛。胸主动脉瘤破裂入支气管、气管、胸腔或心包可以致死。

腹主动脉瘤常见，病因以动脉粥样硬化为主，常有肾、脑、冠状动脉粥样硬化的症状。最初引起注意的是腹部搏动性肿块。较常见的症状为腹痛，多位于脐周或中上腹部，也可涉及背部，疼痛的发生与发展说明动脉瘤增大或小量出血。疼痛剧烈持续，并向背部、骨盆、会阴及下肢扩展，或在肿块上出现明显压痛，均为破裂征象。腹主动脉瘤常破裂入左腹膜后间隙，破入腹腔，偶可破入十二指肠或腔静脉，破裂后常发生休克。进行主动脉瘤的扪诊，尤其有压痛者，必须小心，以防止促使破裂。腹主动脉瘤压迫髂静脉可引起下肢水肿，压迫精索静脉可见局部静脉曲张，压迫一侧输尿管可致肾盂积水、肾盂肾炎及肾功能减退。

【诊断】

胸主动脉瘤的发现除根据症状和体征外，X 线检查可在后前位及侧位片上发现主动脉影扩大，在透视下可见到动脉瘤膨张性搏动，但在动脉瘤中有血栓形成时搏动可不明显。主动脉瘤须与附着于主动脉上的实质性肿块区别，后者引起传导性搏动，主动脉造影可鉴别（图 16-19-1、图 16-19-2）。超声心动图检查可以发现升主动脉的动脉瘤，病变处主动脉扩大。CT 对诊断也很有价值。

腹主动脉瘤常在腹部扪及搏动性肿块后发现，但腹部扪及搏动不一定是动脉瘤，消瘦、脊柱前凸者正常腹主动脉常易被扪及。腹部听到收缩期血管杂音，也可能由于肾、脾、肠系膜等动脉的轻度狭窄，未必来自主动脉瘤，须加注意。超声检查对明确诊断极为重要，不少病例可在超声常规体检中发现。超声检查可以明确病变大小、范围、形态及腔内血栓。CT 检查更易发现腔内血栓及壁的钙化，并能显示动脉瘤与邻近结构如肾动脉、腹膜后腔和脊柱等的关



图 16-19-1　胸主动脉瘤的后前位X线片
示升主动脉边缘较膨隆，主动脉增宽，食管主动脉压迹增宽，降主动脉轮廓显著不整齐，有多发动脉瘤形成

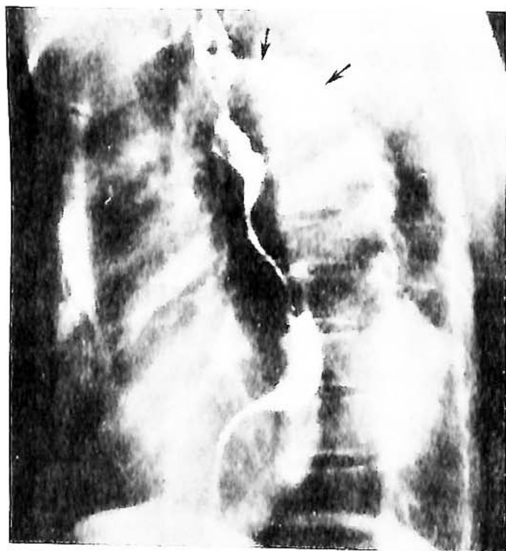


图 16-19-2　胸主动脉瘤的左前斜位X线片
示主动脉弓部上缘可见波浪状轮廓（↑）食管随主动脉迂曲，波浪状边缘代表相邻主动脉的不规则扩张和动脉瘤

系。磁共振成像（MRI）检查判断瘤体大小及其与肾动脉和髂动脉的关系上价值等同于CT及腹部超声，其主要不足是图像分析费时且费用高。主动脉造影对定位诊断也有帮助，但腔内血栓可能影响其病变程度的评估；但对于诊断不明确、合并肾动脉病变及准备手术治疗者仍主张作主动脉造影。

【预后】

据统计，腹主动脉瘤国内患病率约为36.2/10万，欧美国家60岁以上人群发生率可高达2%～4%。由于存在潜在主动脉瘤破裂的危险，自然病程中五年存活率仅为19.6%。若不作手术，90%胸主动脉瘤在5年内死亡。栓塞为另一并发症。

【治疗】

（一）传统手术治疗　包括动脉瘤切除与人造或同种血管移植术。对于动脉瘤不能切除者则可作动脉瘤包裹术。目前腹主动脉瘤的手术死亡率低于5%。胸主动脉瘤的手术死亡率在30%，以主动脉弓动脉瘤的手术危险性最大。动脉瘤破裂而不作手术者极少幸存，故已破裂或濒临破裂者均应立即手术。凡有细菌性动脉瘤者，还需给以长期抗生素治疗。对大小为6cm或以上的主动脉瘤应作择期手术治疗。对4～6cm之间的主动脉瘤可密切观察，有增大或濒临破裂征象者应立即手术。

（二）介入治疗　腔内放置血管内移植物（transluminal place endovascular grafts，TPEG）技术是一项简单有效的微创方法，尤其适用于严重合并症而不能耐受腹主动脉瘤切除术的高危患者。

腹主动脉瘤腔内隔绝术（endovascular exclusion of abdominal aortic aneurysm）或腹主动脉瘤腔内人造血管支架移植术，通过DSA的动态监测，经股动脉置入覆有人造血管膜的腔内支架，达到治疗目的。由于腔内治疗避免了传统手术的腹部大切口，创伤小、失血少、术后对呼吸影响小，减少了全身并发症的发生，患者术后恢复较快，住院时间缩短。围术期死亡率0～25%，平均住院2～4天，手术成功率92%～96%，因手术失败转传统手术约0～6%。

腹主动脉瘤腔内隔绝术的适应证包括：①合并重要脏器疾病的高危患者或高龄患者，无法耐受传统手术。②腹主动脉瘤的形态结构适合行腔内手术，包括近端瘤颈（动脉瘤近心端离开肾动脉的距离）≥1.5～2cm；纵轴上瘤体成角≤60°～75°；两侧髂动脉不存在严重狭窄、扭曲或成角；选用直型腔内人造血管时远端瘤颈（动脉瘤远心端离开主动脉分叉的距离）长度不小于1.5～2cm。禁忌证包括：①近端腹动脉瘤瘤颈长度<1.5cm和（或）直径>2.8cm；②髂总动脉直径>11.5mm；③髂外动脉直径<6mm；④近端瘤颈角度>60°；⑤髂动脉多处硬化或弯曲度>90°，尤其伴广泛钙化者；⑥肠系膜下动脉是结肠的主要血供来源。

腹主动脉瘤腔内隔绝术的主要并发症为内漏（endoleak）、移位（migration）等。但腹主动脉瘤腔内隔绝术由于创伤小、出血少、恢复快等优势，应用前景广阔。

第三节　主动脉夹层分离

主动脉夹层分离（aortic dissection）指主动脉腔内血液从主动脉内膜撕裂处进入主动脉中膜并使中膜分离，沿主动脉长轴方向扩展形成主动脉壁的二层分离状态，又称主动脉壁间动脉瘤或主动脉夹层动脉瘤。

本病少见，美国年发病率为5/100万～10/100万，但多急剧发病，65%～70%在急性期死于心包填塞、心律失常等。高峰年龄50～70岁，男女之比2∶1～3∶1。故早期诊断和治疗非常必要。根据发病时间可分为急性期和慢性期：两周以内为急性期，超过两周为慢性期。

【病因与发病机制】

病因未明，80%以上主动脉夹层分离者有高血压，不少患者有囊性中层坏死。高血压并非引起囊性中层坏死的原因，但可促进其发展。临床与动物实验发现血压波动的幅度与主动脉夹层分离相关。马方综合征中主动脉囊性中层坏死颇常见，发生主动脉夹层的机会也多，其他遗传性疾病如Turner综合征、Ehlers-Danlos综合征，也有发生主动脉夹层的趋向。主动脉夹层还易发生在妊娠期，其原因不明，推想妊娠时内分泌变化使主动脉的结构发生改变而易于裂开。

正常成人的主动脉壁耐受压力颇强，使壁内裂开需500mmHg以上。因此，造成夹层裂开的先决条件为动脉壁缺陷，尤其中层缺陷。一般而言，在年长者以中层肌肉退行性变为主，年轻者则以弹性纤维缺少为主。至于少数主动脉夹层无动脉内膜裂口者，则可能由于中层退行性变病灶内滋养血管破裂引起壁内出血所致。合并存在动脉粥样硬化有助于主动脉夹层发生。

【病理】

（一）病理特点　基本病变为囊性中层坏死。动脉中层弹性纤维有局部断裂或坏死，基质有黏液样变和囊肿形成。夹层分离常发生于升主动脉，此处经受血流冲击力最大，而主动脉弓的远端则病变少而渐轻。主动脉壁分离为两层，其间积血和血块，该处主动脉明显扩大呈梭形或囊状。病变如涉及主动脉瓣环，则环扩大而引起主动脉瓣关闭不全。病变可从主动脉根部向远处扩延，可达髂动脉及股动脉，亦可累及主动脉各分支，如无名动脉、颈总动脉、锁骨下动脉、肾动脉等。冠状动脉一般不受影响，但主动脉根部夹层血块对冠状动脉口可有压迫作用。多数夹层的起源有内膜横行裂口。常位于主动脉瓣上方，裂口也可有两处，夹层与主动脉腔相通。少数夹层内膜完整无裂口。部分病例外膜破裂而引起大出血，破裂处都在升主动脉，出血容易进入心包腔内，破裂部位较低者亦可进入纵隔、胸腔或腹膜后间隙。慢性裂开的夹层可形成一双腔主动脉。一个管道套于另一个管道之中，此种情况见于胸主动脉或主动脉弓的降支。

（二）病理分型　根据内膜撕裂部位和主动脉夹层动脉瘤扩展范围（图16-19-3），常分为：

1. Stanford分型　分为两型。A型：内膜撕裂可位于升主动脉、主动脉弓或近段降主动脉，扩展可累及升主动脉、弓部，也可延及降主动脉、腹主动脉。B型：内膜撕裂口常位于主动脉峡部，扩展仅累及降主动脉或延伸至腹主动脉，但不累及升主动脉。

2. DeBakey分类　分为三型。Ⅰ型：内膜撕裂位于升主动脉，而扩展累及腹主动脉。Ⅱ型：内膜撕裂位于升主动脉，而扩展仅限于升主动脉。Ⅲ型：内膜撕裂位于主动脉峡部，而扩展可仅累及降主动脉（Ⅲa型）或达腹主动脉（Ⅲb型）。

Stanford A型相当于DeBakeyⅠ型和Ⅱ型，约占主动脉夹层动脉瘤的65%～70%，而Stanford B型相当于DeBakeyⅢ型，约占30%～35%。

3. Svensson LG等（1999）对主动脉夹层共分为1～5级

1级：典型主动脉夹层伴有真假腔之间的内膜撕裂片。

2级：中膜层断裂伴有壁内出血或血肿形成。

3级：断续/细小夹层而无在撕裂部位的血肿偏心膨胀。

4级：斑块破裂/溃疡，主动脉粥样硬化穿透性溃疡通常在外膜下伴有环绕的血肿。

5级：医源性和创伤性夹层。

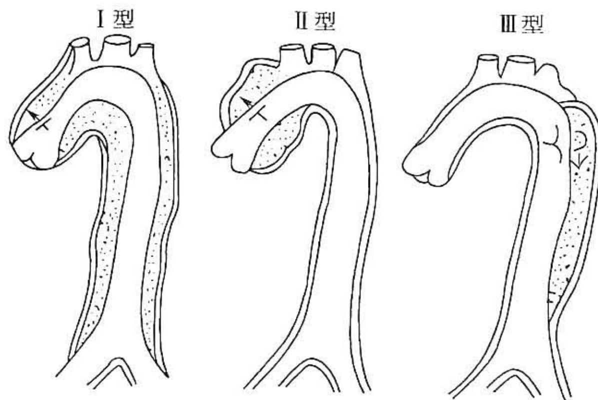


图16-19-3　主动脉夹层动脉瘤分型示意

【临床表现】

本病常发生于50～70岁患者，男女之比3∶1。视病变部位不同，主要表现如下：

（一）疼痛　夹层分离突然发生时，大多数患者突感疼痛，A型多在前胸，B型多在背部、腹部。疼痛剧烈难以忍受，起病后即达高峰，呈刀割或撕裂样。少数起病缓慢者疼痛可不显著。

（二）高血压　初诊时B型患者70%有血压高。患者因剧痛而有休克外貌，焦虑不安、大汗淋漓、面色苍白、心率加速，但血压常不低甚至增高，如外膜破裂出血则血压降低，不少患者原有高血压，起病后剧痛使血压更高。

（三）心血管症状　夹层血肿涉及主动脉瓣环或影响瓣叶的支撑时发生主动脉瓣关闭不全，可突然在主动脉瓣区出现舒张期吹风样杂音，脉压增宽，急性主动脉瓣反流可

引起心力衰竭。脉搏改变，一般见于颈、肱或股动脉，一侧脉搏减弱或消失，反映主动脉的分支受压迫或内膜裂片堵塞其起源。胸锁关节处出现搏动或在胸骨上窝可触到搏动性肿块。可有心包摩擦音，夹层破裂入心包腔、胸膜腔可引起心包填塞及胸腔积液。

（四）神经症状　主动脉夹层延伸至主动脉分支颈动脉或肋间动脉，可造成脑或脊髓缺血，引起偏瘫、昏迷、神志模糊、截瘫、肢体麻木、反射异常、视力与大小便障碍。2%～7%可有晕厥，但未必有其他神经症状。

（五）压迫症状　主动脉夹层压迫腹腔动脉、肠系膜动脉时可引起恶心、呕吐、腹胀、腹泻、黑便等；压迫颈交感神经节引起 Horner 综合征；压迫喉返神经致声嘶；压迫上腔静脉致上腔静脉综合征；累及肾动脉可有血尿、尿闭及肾缺血后血压增高。

【辅助检查】

（一）心电图　病变累及冠状动脉时，可出现急性心肌缺血甚至急性心肌梗死改变。1/3 冠脉受累患者的心电图可正常。心包积血时可出现急性心包炎的心电图改变。

（二）X 线　胸片见上纵隔或主动脉弓影增大，主动脉外形不规则，有局部隆起。如见主动脉内膜钙化影，可准确测量主动脉壁的厚度。正常在 2～3mm，增到 10mm 时则提示夹层分离可能性，若超过 10mm 则肯定为本病。

CT 是目前最常用于诊断主动脉夹层的影像工具之一。20 世纪 90 年代早期传统 CT 的敏感性 83%～94%，特异性 87%～100%，而螺旋式 CT 减少了运动伪差和呼吸影响，检查时间更短，能更好评价主动脉病变，敏感性在 95%以上，特异性大于 85%。但 CT 对确定裂口部位及主动脉分支血管的情况有困难，在检测 3 级主动脉夹层和内膜撕裂的定位，主动脉瓣反流的诊断方面尚有一定局限性。

（三）超声心动图　对升主动脉夹层分离的诊断具有重要意义，且易识别并发症如心包积血、主动脉瓣关闭不全和胸腔积血等。检测升主动脉累及的敏感性 77%～80%，特异性 93%～96%，但降主动脉夹层的敏感性较低。

近年应用经食管超声心动图（TEE）结合实时彩色血流显像技术观察升主动脉夹层分离病变较可靠。对降主动脉夹层有较高的特异性及敏感性。其检测主动脉夹层的敏感性 97%～100%，内膜撕裂的敏感性 61%～73%，假腔内血栓 68%，主动脉瓣关闭不全和心包积液为 100%。由于无创性，并能在床旁 10～15 分钟内完成，可在不稳定的患者中进行。但有食管静脉曲张、肿瘤和食管狭窄为禁忌证，并发症有心动过缓、低血压、支气管痉挛等。

（四）磁共振成像（MRI）　是一种诊断所有类型（3 级除外）主动脉夹层敏感性、特异性均很高的显像方法（近乎 100%）。检测主动脉夹层的敏感性，特异性为 98%～100%，检测假腔内血栓和心包积液的敏感性，特异性为 100%，诊断主动脉反流的敏感性为 84%，特异性为 100%。因其极好的敏感性和特异性，目前被认为是诊断主动脉夹层存在与否的"金标准"。其不足是耗时较长，装有起搏器和带有人工关节、钢针等金属物属禁忌证。

（五）主动脉造影术（Aortography）　被认为是诊断夹层的"金标准"。对 B 型主动脉夹层分离的诊断较准确，但对 A 型病变诊断价值小。诊断主动脉夹层特异性大于 95%。该技术为侵入性操作，具有潜在危险，需谨慎操作。

（六）血管内超声（Intravascular ultrasound，IVUS）　IVUS 能直接从主动脉腔内观察管壁的结构，能够准确识别血管壁及其病理变化。可用来补充血管造影的不足。对夹层诊断的敏感性和特异性接近 100%。对假腔内血栓形成的检测也较 TEE 具有更高的敏感性和特异性，并可以鉴别真假腔。

（七）血和尿检查　可有 C 反应蛋白升高，白细胞计数轻中度增高。胆红素和 LDH 可轻度升高，出现溶血性贫血和黄疸。尿中可有红细胞，甚至肉眼血尿。

【诊断】

急起剧烈胸痛、血压高、突发主动脉瓣关闭不全、两侧脉搏不等或触及搏动性肿块应考虑此症。胸痛常被考虑为急性心肌梗死，但心肌梗死时胸痛开始不甚剧烈，逐渐加重，或减轻后再加剧，不向胸部以下放射，伴心电图特征性变化，若有休克外貌则血压常低，也不引起两侧脉搏不等，以上各点可鉴别。

近年来各种影像检查方法对确立主动脉夹层有很大帮助，超声心动图、CT、MRI 均可用以诊断，对考虑手术者主动脉造影仍很必要。

如胸痛位于前胸、有主动脉瓣区舒张期杂音或心包摩擦音、右臂血压低脉搏弱、右颈动脉搏动弱、心电图示心肌缺血或梗死提示夹层位于近端；疼痛位于两肩胛骨间、血压高、左胸腔积液提示夹层位于远端。

诊断主动脉夹层应考虑以下几个方面：主动脉夹层表现，升主动脉受累，夹层程度范围，破口部位，假腔内血栓，分枝血管受累，主动脉瓣关闭不全，心包积液，冠状动脉累及情况。

【鉴别诊断】

主动脉夹层须与急性冠脉综合征，无夹层的主动脉瓣反流，无夹层的主动脉瘤，肌肉骨骼痛，心包炎，纵隔肿瘤，胸膜炎，胆囊炎，肺栓塞，动脉粥样硬化性或胆固醇栓塞等相鉴别。

【预后】

多数病例在起病后数小时至数天内死亡，在开始 24 小时内每小时病死率为 1%～2%，视病变部位、范围及程度而异，越在远端，范围较小，出血量少者预后较好。急性指起病 2 周内来诊者，如未治疗 65%～73%将于 2 周内死

亡；起病后2周以上来诊者多为慢性，预后较好。本病患者院外5年和10年总体生存率仍不足80%和40%。院内存活的急性夹层患者10年生存率在30%～60%，20年为30%。威胁患者生命并导致后期死亡的主要因素来自受累主动脉及相关的心血管疾病，常见的有夹层主动脉持续性扩张破裂，受累脏器血流灌注进行性减少以致其功能不全，严重主动脉瓣关闭不全导致左心衰等。

【治疗】

对任何可疑或诊为主动脉夹层患者，即应住院进入ICU进行监护治疗。治疗目的是减低心肌收缩力、减慢左心室收缩速度（dV/dt）和外周动脉压。治疗目标是使收缩压控制在100～120mmHg，心率60～75次/分。这样能有效地稳定或中止主动脉夹层的继续分离，使症状缓解，疼痛消失。治疗分为紧急治疗与巩固治疗两个阶段。

（一）内科治疗

1. 紧急治疗

（1）缓解疼痛：疼痛严重时可给予吗啡类药物止痛，并镇静、制动，患者应于ICU内监护，密切注意神经系统、肢体脉搏、心音等变化，监测生命体征、心电图、尿量等，采用鼻导管吸氧，避免输入过多液体以免升高血压及引起肺水肿等并发症。

（2）降压治疗：治疗的关键是控制血压和降低心率，对急性Stanford A型夹层动脉瘤患者，在发病24小时的超急性期进行积极降压治疗，可提高生存率。主要方法是联合应用血管扩张剂和β受体阻断药，以降低血管阻力、血管壁张力和心室收缩力，减低左心室dP/dt，控制收缩压于100～120mmHg之间以防止病变的扩展。可静脉给予β受体阻断药艾司洛尔（esmolol）先在2～5分钟内给负荷剂量0.5mg/kg，然后以0.10～0.20mg/（kg·min）静滴。Esmolol的最大浓度为10mg/ml，输注最大剂量为0.3mg/（kg·min）。美托洛尔（metoprolol）也可静脉应用，但半衰期较长。也可应用阻滞α和β受体的拉贝洛尔（labetalol）。对不能耐受β受体阻断药者（如支气管哮喘、心动过缓或心力衰竭表现），可应用短效艾司洛尔观察患者对β受体阻断药的反应情况。为降低血压，钙通道阻断药如维拉帕米（verapamil），硫氮䓬酮（diltiazem），硝苯地平（nifedipine）等也可应用，尤其在支气管哮喘患者。如果β受体阻断药单独不能控制严重高血压，可联合应用血管扩张剂。通常联合应用硝普钠，初始剂量为25～50μg/min，调节滴速，使收缩压降低至100～120mmHg或足以维持尿量25～30ml/h的最低血压水平。如果出现少尿或神经症状，必须调整过低的血压水平。正常血压或血压偏低患者，还应排除血液隔离进入胸腔、心包腔或者假腔中的可能。血压下降后疼痛明显减轻或消失是夹层分离停止扩展的临床指征。需要注意合并有主动脉大分支阻塞的高血压患者，因降压能使缺血加重，不可采用降压治疗。

（3）严重血流动力学不稳定患者应马上插管通气，给予补充血容量。有出血入心包、胸腔或主动脉破裂者输血。右桡动脉侵入性血压检测。如果累及头臂干（极少见），则改为左侧。排除由于主动脉弓分支阻塞导致的假性低血压非常重要，故应监测双侧血压。TEE可在ICU或手术间内进行。超声心动图一旦发现心脏填塞时，不需再行进一步影像检查而进行胸骨切开外科探查术。在手术前施行心包穿刺放液术可能有害，因为降低了心包内压力而引起再发出血。

2. 巩固治疗　病情稳定后可改用口服降压药控制血压，及时做血管造影等检查，决定下一步诊治。

若内科治疗不能控制高血压和疼痛，或出现病变扩展、破裂、脏器缺血征象时应积极手术治疗。对近端主动脉夹层，已破裂或濒临破裂的主动脉夹层，伴主动脉瓣关闭不全者应手术治疗。对缓慢发展的及远端主动脉夹层，可继续内科治疗。保持收缩压于100～120mmHg，如上述药物不满意，可加用其他降血压药物。

（二）手术治疗　是主动脉夹层最为有效并具有一定远期疗效的补救治疗，是彻底去除病灶，防止病变发展，抢救破裂、脏器缺血等并发症的根本方法。对于升主动脉夹层（A型），虽经过有效抗高血压内科治疗，其发生主动脉破裂或心包填塞等致命性并发症的危险性仍相当高（约90%）。故目前主张一经确诊，条件允许情况下应首选及时手术治疗。由于B型主动脉夹层发生破裂的危险性相对较低，且降主动脉手术具有很高的死亡率，在手术期间，主动脉钳夹所致的急性缺血可造成截瘫、急性肾衰竭等严重并发症。因此，对B型的手术指征仅限于并发主动脉破裂、远端灌注不良、经药物治疗后夹层仍扩展蔓延、无法控制的高血压及疼痛剧烈的病例。

近年来随着微创血管外科的发展，采用介入性血管治疗技术已应用于主动脉夹层的治疗。

参考文献

1. Suzuki T, Distante A, Zizza A, et al. Diagnosis of acute aortic dissection by D-dimer: the International Registry of Acute Aortic Dissection Substudy on Biomarkers (IRAD-bio) experience. Circulation. 2009, 119: 2702-2707.

2. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, et al. 2010 ACCF AHA AATS ACR ASA SCA SCAI SIR STS SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease. Circulation, 2010, 121(13): e266-e369.

3. Stevens LM, Madsen JC, Isselbacher EM, et al. Surgical management and long term outcomes of acute ascending aortic dissection. J Thorac Cardiovasc Surg. 2009, 138: 1349-1357.

16

第二十章　心血管病与外科手术

颜　彦

随着人口老龄化及心血管疾病发病率的增高，心脏患者接受外科手术（包括心脏及非心脏手术）的机会也越多，由于手术可以增加心脏负担，增加围术期死亡率，因此，术前常需对患者进行手术的安全性和耐受性进行充分的评价，根据评价的结果，对手术的必要性、手术的时机、术前的准备及术中与术后可能发生的情况提出相应的建议或治疗方案。

【手术的决定】

须从已有心血管疾病对手术带来的危险和外科情况对健康或生命的威胁两方面加以考虑。从心脏状况来看手术的危险性取决于心脏功能和心肌供血情况。

（一）根据手术的迫切性做决定

1. 紧急手术　外科情况不迅速处理即危及生命，例如内脏急性穿孔、大出血、主动脉瘤破裂等此时不必多考虑心脏状况，应尽可能作好准备，争取手术。

2. 择期手术　外科情况威胁生命非手术不能解决，但并非紧急，如某些恶性肿瘤，此时应尽早作好充分准备后进行手术。

3. 一般手术　外科情况属一般慢性病或可用非手术方法治疗者，宜多考虑心脏情况，心脏病较重者尽量不作手术，或待心脏病好转后再考虑手术。

（二）根据手术的危险性作决定

1. 高度危险性手术（心肌梗死或心源性死亡率常＞5%）　包括主动脉手术、外周血管手术，急诊大手术（特别对老年人危险性更大），预计手术时间长伴体液转移多或失血量大的手术。

2. 中度危险性手术（心肌梗死或心源性死亡率在1%～5%）　包括胸腔或腹腔内手术，颈动脉内膜切除术，头颈部手术，矫形外科手术，前列腺手术等。

3. 低度危险性手术（心肌梗死或心源性死亡率＜1%）　包括内镜手术，白内障手术，表皮手术及活检术，经尿道前列腺手术等。

【手术对心脏的影响】

（一）麻醉　麻醉对心血管的影响：①麻醉药物对心血管的直接作用；②麻醉时通过自主神经系统的变化对心血管的间接作用。多数麻醉药物，尤其全身麻醉药，如氟烷、甲氧氟烷、异氟烷、安氟醚、硫喷妥钠、普鲁卡因等抑制心肌收缩；如硫喷妥钠、普鲁卡因、氟哌啶、吗啡、哌替啶、芬太尼等引起血压下降。对有心脏病基础，尤其是心肌缺血明显或心功能较差的患者容易发生心脏并发症。此外，肌肉松弛剂如琥珀酰胆碱可引起心动过缓或心跳暂停，还可使横纹肌释出钾引起高钾；筒箭毒碱使血压下降；泮库溴铵则使心率加快，血压及心排血量增高。但麻醉师的技术水平在预防心血管并发症方面起着非常重要的作用。

（二）手术操作　手术时创伤、失血及患者的应激反应会不同程度地对心脏产生负影响。失血量过多可致血压下降，严重时造成休克。血压下降使冠状动脉供血减少，心肌缺氧，易致心力衰竭、心律失常或休克。在心脏手术中，手术操作直接刺激心肌容易引起心律失常，在低温条件下手术更易发生。冠心病患者术后可发生急性心肌梗死（心梗）。栓塞性并发症在心脏病患者也较多见。手术后感染，尤其呼吸道感染，常促使心力衰竭发生。

【心脏危险性的术前评估与处理】

术前对心血管的病变和功能应作全面的检查。心电图、X线胸片及超声心动图应作为常规的检查。对于非常规检查，如检查结果不影响诊疗计划，则无须行该项检查。对患者手术的危险性要有充分的估计和评价。一种评估手术危险性的简便方法是多因素综合评分，Goldman根据1000例40岁以上的患者手术的经过提出按易患因素计分估计危险性，其方法如下，可供参考。

计分标准：①术前6个月内心肌梗死10分；②年龄＞70岁5分；③颈静脉怒张或第三心音奔马律11分；④主动脉瓣狭窄3分；⑤心律失常：房性期前收缩和窦性心律以外的心律，7分；⑥PO_2＜60mmHg或PCO_2＞50mmHg；血钾

<3.0mmol/L，血 HCO_3^- >20mmol/L；血尿素氮>50mg/dl；血肌酐>3.0mg/dl，AST 增高，3 分；⑦急症手术，4 分；胸、腹或大血管手术，3 分。各项总分为 52 分，按得分多少分级。Ⅰ级：0～5 分，重要并发症<1%，心源性死亡 0.2%。Ⅱ级：6～12 分，重要并发症 7%，心源性死亡 2%。Ⅲ级：13～25 分，重要并发症 14%，心源性死亡 2%。Ⅳ级：26 分以上，重要并发症 78%，心源性死亡 56%。

下面就具体的心血管病术前危险性的评估及相应对策分别讨论：

（一）冠心病

1. 危险性的评估

（1）临床方面：冠心病是决定围术期患病率与死亡率的重要因素。①有过心肌梗死者发生围术期心肌梗死的危险性较无冠心病者高 5～50 倍。对于挽救生命的手术必须及时施行而不应过分考虑心脏危险因素，然而对于择期手术应将手术延迟到心肌梗死后 6 个月，在这期间将心血管危险因素稳定至长期的基础状态。如要施行的手术既非急诊手术也非择期手术（如严重的有症状的外周血管病或需切除的恶性肿瘤），应延迟手术至足够的时间以减轻心脏危险因素，但也不应等满 6 个月。心肌梗死的完全愈合需 4～6 周时间，在此期间可用客观检查来评估之，如亚极量运动试验，运动耐量好者可耐受手术且风险小，而提示心肌缺血者手术风险高；②对心绞痛患者，应确定目前运动耐量状态及心绞痛为稳定型或不稳定型。运动耐量好的稳定型者，可耐受大多数手术。已成功接受冠脉血运重建术者，包括冠脉搭桥术及经皮冠脉内介入治疗，能承受大多数非心脏手术而死亡率低。不应仅依据心绞痛发作的频度来评估，患者可因运动受限（如患骨、关节病或外周血管病变而减少运动量）以致心绞痛发作次数明显减少。

（2）心肌缺血的无创检测：运动平板试验是评估运动耐量的客观手段，特别是对病史不可靠者更有价值。但标准心电图运动试验的敏感性与特异性不够高，限制其在诊断冠心病中的作用。在运动试验中能达到较高心率及负荷者，围术期心脏并发症少，运动耐量差者，发生心脏并发症的危险性大。运动能力是判断心脏并发症危险性的独立因素，但运动试验中的心电图改变则不是。因非心脏性因素不适合运动的患者（如间隙性跛行等运动障碍者），可用双嘧达莫铊心肌显像、动态心电图监测或负荷心脏超声来评估围术期的危险性。铊心肌显像能可靠识别出高危患者，对静息心电图异常或服用某些可使心电图发生变化的药物（如地高辛）而导致心电图监测不能可靠地检测心肌缺血的患者，用铊心肌显像更合适。动态心电图监测能识别出 90%的将发生术后缺血并发症的患者。高达 30%的术前或术后出现无症状的心肌缺血者将发生心脏事件，包括心肌梗死、不稳定型心绞痛、急性肺水肿或心源性死亡，相反术中出现的无症状的心肌缺血对预后的判断价值不大。部分冠心病或有危险因子的患者，在发生术后严重心脏事件前一小时或更长时间出现无症状的心肌缺血，长时间的术后无症状的心肌缺血发作有高度发生主要临床事件的危险性。核素心血池显像对心脏危险性评估的价值尚不明确。负荷心脏超声在预测心脏并发症方面与双嘧达莫铊心肌显像或动态心电图监测相似。

对心脏病患者术前危险性的评估，应结合病史及辅助检查全面考虑，可参见图 16-20-1。

2. 降低冠心病围术期危险性的方法

（1）药物：所有术前服用的心脏药物均应服用至手术的当天，术后能够进食时应立即恢复服药。接近术前服用 β 受体阻断药可减少术中发生心肌缺血和术后发生心肌梗死，接受大手术的高危患者应常规使用 β 受体阻断药。无证据表明使用硝酸酯类可减少心脏事件，预防性静脉用硝酸酯类只限于高危者。心功能差或无创性心肌缺血检查呈阳性而处于高危者，应调整治疗方案，几周后重新评估心功能，心功能及心肌缺血的改善可降低心脏并发症的危险性。

（2）冠脉血管重建术：无论是否计划手术、有指征行冠脉造影和（或）血管重建术者，应首先接受这些心脏检查或治疗，高危者尤其如此。预防性冠脉血管重建术的作用尚有争议，目前不主张术前常规行血管重建术，低危患者接受非心脏手术因心脏原因致死的发生率为 1%左右，而冠脉搭桥或经皮冠脉内介入治疗（PCI）的死亡率为 0.5%～2%，所以对低危者预防性冠脉血管重建术并不降低总死亡率。对高危者预防性冠脉血管重建术可能是合理的选择，因这类患者接受非心脏手术将面临 5%～25%的死亡率。冠脉内植入支架后有发生血栓的危险性，尤其是过早停用抗凝抗血小板药后，支架植入者不应过早接受非心脏手术。已行 PCI 而需非心脏手术的处理建议见图 16-20-2。

（二）高血压　与血压正常者比较，高血压患者术后发生心脏并发症的危险性增加，主要原因是高血压患者中有较高的冠心病、左心室功能不全、肾衰竭或其他异常的发生率。轻中度高血压，如舒张压<110mmHg，收缩压<200mmHg，且无靶器官受累者，可安全地接受全麻和较大的非心脏手术。高血压患者的血压易于波动，在术中尤其是气管插管后血压可明显增高。轻中度高血压且无靶器官受损者没必要为有效控制血压而推迟手术至数周或数月后。术前有严重高血压者围术期发生心肌梗死和心衰的危险性增加，术前应控制好血压，硝普钠及拉贝洛尔因疗效好易于调节而常被选用。过去认为持续使用降压药增加围术期低血压的发生率，但目前资料显示，降压药持续使用至手术时，可满意控制血压，无须过早停药。服用噻嗪类等利尿药的患者，常伴有不同程度的血容量不足，所以这些患者在手术的早期应积极补液。

（三）瓣膜性心脏病　心瓣膜病变患者进行手术的主要危险为心力衰竭，其他还有快速心律失常、栓塞及心内膜炎。若心功能在Ⅱ级以下，无风湿活动或严重心律失常，手术危险性并不比心功能正常者大。心功能在Ⅲ、Ⅳ级者手

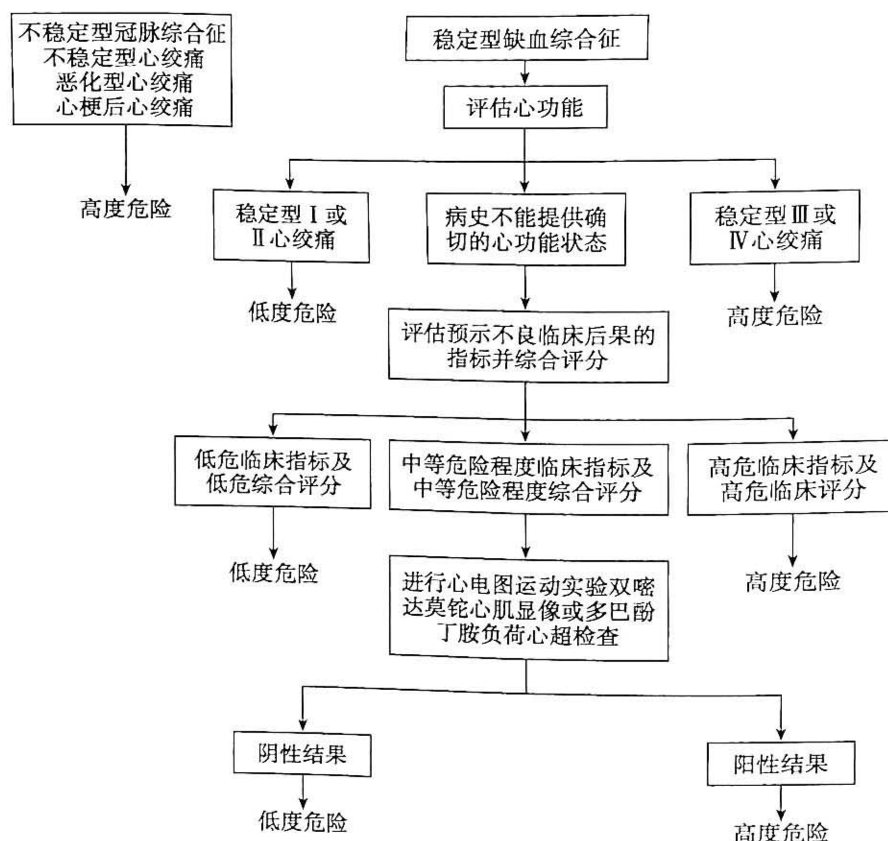


图 16-20-1 冠心病患者危险性评估流程图

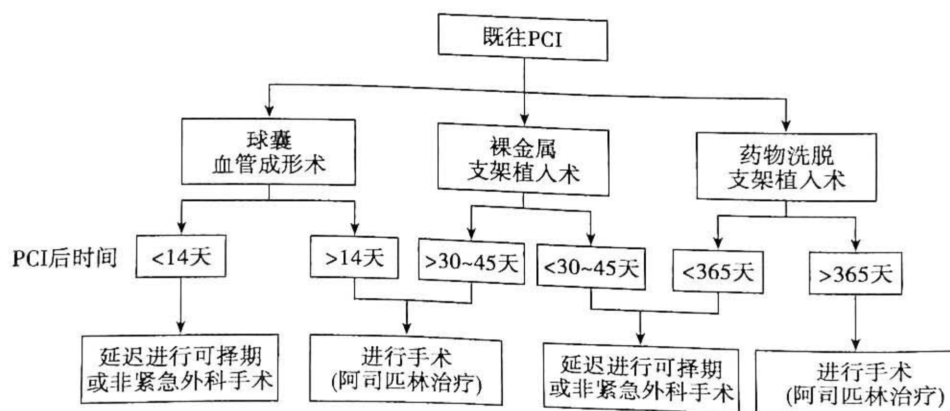


图 16-20-2 PCI 治疗后而需非心脏手术的处理建议

术危险显著增加，应在心功能改善以后再考虑手术。重度主动脉瓣和重度二尖瓣狭窄者，最好先进行瓣膜纠治手术，然后再行择期手术。有风湿活动者，应待风湿活动控制后2～3个月再予考虑。心脏瓣膜(包括人造瓣膜)病患者手术前须给抗生素以预防感染性心内膜炎的发生。

(四)充血性心力衰竭(充血性心衰) 充血性心衰是围术期危险性的重要决定因素，心功能越差死亡率越高。心衰得到满意控制的患者术后发生肺水肿的危险性仍很高，但死亡率不增加，而心衰不能控制者，如仍存在第三心音奔马律，两肺湿性啰音，胸片提示肺水肿，发生死亡的危险性高达15%，术前应使用利尿药及降低后负荷的药物控制心衰，但术前避免过度利尿以防术中因血容量不足而致低血压的发生，心衰满意控制一周后再行手术最理想。洋地黄过量是最常见的引起医源性并发症原因之一，常与术中发生的有较高危险性的缓慢型心律失常有关，除非必须通过洋地黄化来控制心衰，术前不主张洋地黄化。

(五)肥厚型心肌病 肥厚型心肌病对低血容量的耐受性很差，血容量不足引起前负荷不足导致流出道梗阻加重，同样后负荷的下降也可导致流出道梗阻加重，在围术期应避免这些情况的发生。如在术中及术后严密监护，发生严重心脏并发症的危险性不大。以往因顾忌腰麻降低外周血管阻力加重流出道梗阻的可能，将腰麻列为相对禁忌，但

目前研究表明，腰麻并不增加肥厚型心肌病的心脏并发症。

（六）人工心脏瓣膜　大多数接受人工心脏瓣膜置换术的患者需长期服用抗凝药以防栓塞并发症，如抗凝药在手术期间继续使用，可能引起血肿及术后持续性出血的发生，围术期暂停使用抗凝药，发生栓塞的危险性不大。可于术前4天停用华法林，术后尽快恢复使用，一般情况下，国际正常化比值从基础值2.0～3.0降至1.5以下，需停用华法林3～4天，而服用华法林2～3天后可恢复正常的抗凝效果。围术期有发生栓塞的高危患者，可考虑在围术期使用肝素，术前停用华法林3～4天，当国际正常化比值降至1.5以下时，静脉用普通肝素或皮下注射低分子肝素，术前6小时停用肝素，术后至少12小时以后恢复使用肝素。

（七）先天性心脏病（先心病）　先天性心脏病手术的主要危险为并发感染性心内膜炎、出血、低氧血症及反常体循环栓塞。心功能Ⅱ级左右的左向右分流的先天性心脏病，如房间隔缺损、室间隔缺损及动脉导管未闭，手术的危险性并不增加。畸形较重，心功能差，或由于大量右向左分流，严重肺动脉口狭窄，重度肺动脉高压伴发绀者，手术危险性大，应尽力改善心功能或行畸形纠治术后再进行择期手术。右向左分流的发绀型先天性心脏病常有继发性红细胞增多，术中、术后因凝血机制障碍及血小板减少易发生出血，血细胞比容大于65%者，手术前应静脉放血并输血浆，使血细胞比容降至50%～60%。手术及麻醉过程中低血压会加重这类患者的右向左分流量，法洛四联症患者应用普萘洛尔可减轻由低血压引起的继发性漏斗部痉挛和右向左分流。所有先天性心脏病患者均应在术前使用抗生素，以预防感染性心内膜炎。

（八）肺源性心脏病　肺源性心脏病手术的主要危险为并发肺炎、肺不张及心力衰竭。心肺功能代偿较好，上数层楼梯不感到呼吸困难的患者一般可以耐受手术。吸烟患者应戒烟两周左右再进行手术，以减少肺部并发症。所有患者术前应进行肺功能检查以评价是否可以耐受手术。有下列检查异常者，手术危险性大：①最大通气量小于预测值的50%；②动脉血CO_2分压异常升高；③用力肺活量比值小于0.5；④最大呼吸中段流速小于0.6L/min；⑤最大呼吸流速小于100L/min；⑥肺活量小于1L；⑦心电图异常；⑧动脉血氧分压小于55mmHg；⑨使用支气管扩张剂后上述指标无明显改善；⑩核素肺通气灌注扫描异常。

（九）心律失常　心律失常可为器质性心脏病的临床表现，常为围术期心脏并发症的信号。经仔细检查无器质性心脏病的室性期前收缩预后良好，它不应被视为心脏并发症的危险因素。产生心律失常的基础心脏病与心脏并发症的关系较心律失常本身与并发症的关系更密切，在有器质性心脏病者中，室性期前收缩或非持续性室性心动过速发作的次数与不良心脏结果无关，目前无证据显示术前用药积极控制无症状室性期前收缩及非持续性室性心动过速或预防性用药可降低围术期心脏并发症。已满意控制心室率的慢性房颤，不要因手术而复律，只需术中及术后加强监护。在接受肺部手术的老年人、心瓣膜狭窄患者及以前发生过室上性快速性心律失常的患者术后最易发生室上性快速性心律失常，尽管曾有资料提示洋地黄可降低术后发生室上性快速性心律失常的危险性且即使发生也可减低心室率，但预防性使用洋地黄的作用尚未正式研究过，考虑到洋地黄的副作用，不应作为常规使用。β受体阻断药、钙通道阻断药及腺苷能有效地治疗室上性心动过速，因此发生室上性心动过速时，运用这些药物治疗而比预防性使用洋地黄明智得多。

无症状的一度或二度房室传导阻滞及病态窦房结综合征一般可耐受手术，但在麻醉及手术时须防止刺激迷走神经出现三度房室传导阻滞或心搏骤停。凡有三度或二度Ⅱ型房室传导阻滞、双束支阻滞、阿-斯综合征既往史者及病态窦房结综合征伴有晕厥、黑矇或频繁长间歇心搏骤停者，均应在手术前安装临时或永久起搏器，以防手术中发生意外。在紧急时来不及安装心脏起搏器，可用异丙基肾上腺素或阿托品以提高心室率。右束支传导阻滞而心功能良好者对手术无明显影响。完全性左束传导阻滞常发生于较严重的心脏病，需加以注意。

（十）心脏病患者的心脏手术　心脏病患者作心脏手术的决定，施行心脏手术的目的在于矫治心血管病变或畸形，从而改变其病理生理状况，减轻或消除症状。因此，心功能不全、心绞痛和心律失常等，均不应视为妨碍施行手术的因素。凡有手术指征的患者，应在适当的内科治疗准备之后施行手术，不宜久等。绝大多数心血管病的手术治疗属于择期手术，有充分的术前研究的条件，通过检查来判断危险性。近年来心脏外科的发展使手术危险性减小，指征相应有所扩大。

【麻醉注意事项】

在高血压、冠心病或心律失常时，局部麻醉剂中不宜加入肾上腺素，以免引起心动过速及血压过高。椎管内麻醉（包括硬膜外麻醉）可能发生血压骤降，少数患者心搏骤停故不宜用于有心力衰竭或冠状动脉供血不足者。如必须应用，应与血管收缩药如麻黄素、苯肾上腺素等同用以防止血压下降。低位椎管内麻醉时，麻醉区以下血管扩张，血液积滞于下半身，对心力衰竭的患者可以减少肺水肿的威胁，若能适当防止血压骤降，可以考虑用于腹部、盆腔手术。时间不长的手术可用静脉注射硫喷妥钠或地西泮，心功能差或心肌缺血者对硫喷妥钠的耐受较差，故用量不宜太大，且应同时充分供氧，必要时给予辅助呼吸以防呼吸受抑制，影响心脏而致心搏骤停。时间长、范围大的手术需用气管内麻醉，但麻醉不宜过深，并应充分供氧，避免二氧化碳积滞。呼吸道疾病、呼吸道分泌物过多、气管导管放置不善都可以引起缺氧，故呼吸道管理极为重要，否则可以导致心律失常和血压下降。肌肉松弛剂的应用有助于改善呼吸道功能

气管插管时容易引起迷走反射增强，出现窦性心动过缓或房室交接处脱逸心律，也可能发生心搏骤停，应做好抢救的准备，早期应用阿托品可以减少上述反应。

近年来，吗啡静脉给药用于心脏手术，因其抑制心肌轻，不使心肌对儿茶酚胺敏感，故麻醉时心血管功能稳定，其缺点为不产生遗忘，神志丧失不十分可靠，也不松弛肌肉。给吗啡时作气管插管、皮肤切开等操作可因刺激而引起血压增高和心动过速，故宜合用小量硫喷妥钠或氟烷以加深麻醉水平。吗啡扩张血管，因而减少心室充盈与心排血量，此在部分心瓣膜病患者不能耐受。静脉注射吗啡过快可因组胺释出，周围血管扩张而致低血压，可经补充血容量纠正。吗啡抑制呼吸，可以有效的人工呼吸相助。一些新的麻醉药组合如芬太尼与氟哌啶醇，一氧化氮与泮库溴铵对心肌收缩抑制轻，适用于心功能受损者。发绀型先天性心脏病患者对手术和麻醉过程中出现的低血压耐受性差，故维持动脉压至关重要，一般不用有血管扩张作用的氟烷。氯氨酮有轻度的兴奋交感神经作用，可安全用于这类患者的麻醉。腰麻及硬膜外麻醉会引起周围血管扩张、血压下降，使右向左分流量加重，加重患者的缺氧，应避免使用。巴比妥类对心脏和呼吸抑制轻，适合用麻醉前用药，抗胆碱能药也常用以减少分泌，防止心动过缓。

【术中血流动力学变化及心律失常的处理】

在手术过程中，收缩压常下降至 95～105mmHg 范围内，这种血压下降多为暂时性的，减轻麻醉深度、快速补液或静脉用交感神经兴奋剂常可恢复正常。缺血性心脏病发生严重的血压下降可导致冠状动脉（冠脉）血流减少引起心肌缺血，通常短暂的血压下降不会产生严重的心血管并发症，而严重或持续的血压下降，如较术前下降 33%及持续 10 分钟以上将增加心血管并发症的发生率。在全麻过程中正压通气减少血液回流使心脏的前负荷降低，而停止正压通气时心室前负荷可能突然增加，可引发高血压或肺淤血。停止腰椎麻醉或硬膜外麻醉也可产生类似的生理变化。

在刺激迷走神经过程中，可出现短暂的心动过缓，如窦性心动过缓及交界性心律，减轻麻醉深度、注射阿托品或β受体兴奋剂，如异丙肾上腺素或肾上腺素多可恢复。循环血液中或心脏中交感神经末梢释放的儿茶酚胺对心肌的刺激以及低血容量或扩血管作用可致快速性心律失常。二尖瓣狭窄患者不能耐受心动过速，心动过速也可致冠心病患者发生心肌缺血，应避免并及时纠正。仅当心律失常导致血流动力学改变经调整麻醉深度或纠正缺氧、血容量不足、低血压或手术操作等诱发因素后仍不能恢复正常者，才应给予抗心律失常药物治疗，宜用静脉给药以求迅速起作用，药物治疗疗效不佳的快速心律失常可用电复律。如发生心搏骤停应立即进行心肺复苏的抢救。低温麻醉时心室颤动常见，一般在手术结束、复温后自行消失，否则用电击除颤。

原用心脏起搏器的患者，要在术中力求保持其功能，按需型起搏器对电磁干扰敏感，可能由于电灼器等产生电磁干扰而丧失功能。为减少其影响，应使电灼器等尽量远离起搏器，且不要连续使用，每次时间不要超过 1～2 秒。必要时可用磁铁将起搏器转为固定频率起搏。

【术中监护】

有严重器质性心脏病的患者，在麻醉过程中必须进行心脏监护，包括心律、心率及动脉血压的直接记录。桡动脉通路的建立不仅可记录动脉内压力，而且为动脉血气分析取样提供方便。当出现外周动脉收缩时，间接测压（袖套），可能明显低估动脉血压。

对于高危冠心病患者，多导联心律与 ST 段监测已成为标准的监护内容，尽管术中出现的心肌缺血在预测不良心脏事件的准确性方面不如术前及术后发生的心肌缺血，长时间的术中心肌缺血与不良心脏事件有关。对术中肺动脉楔压与心排血量监测的价值尚有争议，目前认为在有严重左心室功能不全、严重主动脉瓣狭窄或不稳定型心绞痛以及接受高危手术时，行肺动脉楔压监测有价值。

【术后并发症的防治】

术后应加强监护，防治并发症，及时发现及时处理。对心脏病症状较多、手术较大或进行心内直视手术的患者，术后应在加强病房内继续监护，直到病情稳定。监护的常规内容包括血压、脉搏、呼吸、尿量及比重、心电图、水电解质和酸碱平衡状况。心功能不稳定者继续监测中心静脉压、肺动脉压和肺毛细血管楔压，必要时测心排血量，计算心排血指数。冠心病患者，术后可能发生心肌梗死，且不少是无痛性心肌梗死。心动过速、低氧血症、低血压、低心排血量等为其诱因。一般在术后第三天为发生心肌梗死的高峰，故宜在术后监护至少 5 天。手术后频发的无症状性心肌缺血常是心肌梗死的先兆，应及时地给予治疗，包括纠正诱发因素、静脉点滴硝酸甘油和使用肝素制剂等。心肌梗死一旦发生，其处理与非手术患者相同。术后预防性使用小剂量肝素有助于减少血栓栓塞及心肌梗死并发症。

肺实质并发症在心脏病患者术后比非心脏病患者多见，可能与慢性肺淤血有关。麻醉的延续作用，肌肉松弛剂对呼吸肌的作用，切口的疼痛，气道内黏液阻塞和肺不张，小支气管痉挛，呼吸道感染，肺间质水肿，胸腔积液等都会引起肺功能减退，应及时查明原因，给以相应的处理，如吸引气道、给支气管解痉药物、控制感染、抽去胸水等。心脏直视手术，尤其体外循环后可发生肺充血、肺水肿和出血，也可因表面活性物质减少而引起肺泡萎陷，导致通气和换气障碍。此种情况多见原有发绀如法洛四联症或有肺动脉高压者，须作血气分析，如见异常即作气管切开和辅助呼吸。

术后可能出现低血压及少尿，严重者发生低排血量综

合征，表现有发绀、四肢厥冷、脉搏细弱、神志淡漠或烦躁不安。比较多见于有肺动脉高压或法洛四联症等直视手术以后。引起此种状况的原因主要是心功能低下与血容量不足。此时必须查明其主要原因：中心静脉压的测定有帮助，如低于12cm水柱，可以20ml/min的滴速静脉输入右旋糖酐100～200ml，如中心静脉压上升5cm以上，可能是心功能不全，如升高不多，则应查明有否术后出血，然后补充血容量，根据不同情况给予输血、血浆或右旋糖酐，但应控制数量及速度，以免造成心脏负荷过重而致心力衰竭。心脏收缩功能衰竭时，须给氧，用正性肌力药物如洋地黄类、异丙肾上腺素等，以及利尿药。若遇到血压低下，中心静脉压高而心排血量低，除心肌收缩力减低外，也可能有周围血管阻力增加，此时须用血管扩张药如酚妥拉明等。此外，酸中毒、心律失常、心包填塞等都可导致低血压，宜分别查明，相应处理。

术后心律失常不少见，心脏手术后更常见。非心脏手术患者的心律失常大多数由非心脏原因引起，如疼痛、焦虑、贫血、发热、感染、低氧血症、低或高血压、容量不足或过多、水电解质及酸碱平衡紊乱。故其治疗先应去除上述引起心律失常的因素，而后再考虑用抗心律失常药物。窦性心动过速，除非由心力衰竭引起，不主张用洋地黄。房颤较常见，尤其是老年人及在开胸或上腹部手术后，常与心功能不全、二尖瓣病变、容量负荷过重、肺炎、肺不张及肺梗死有关。治疗应首选β受体阻断药或非双氢吡啶类钙通道阻断药，如维拉帕米或地尔硫䓬，因洋地黄起效较慢等因素，只有当上述药物有禁忌时选用。房颤的转复宜在去除引起房颤的因素后进行，否则窦性心律不易维持。房扑则首选电复律，复律之后可用奎尼丁或普罗帕酮或胺碘酮维持。术后室上性心动过速的处理原则见图16-20-3。

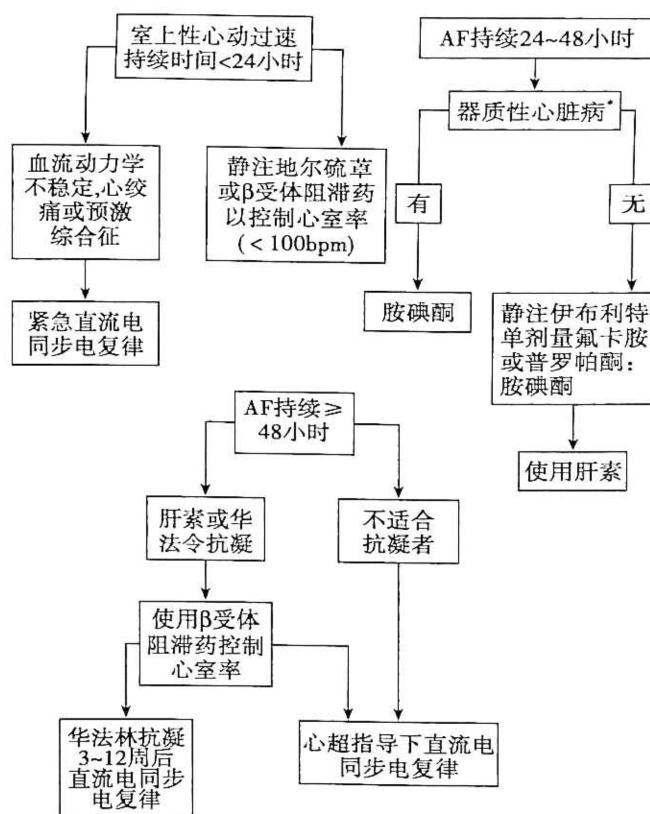


图16-20-3　术后室上性快速型心律失常的处理

注：AF：心房颤动或搏动；

* 器质性心脏病定义为：左心室肥厚，室壁厚度＞1.4cm，心瓣膜病变，冠心病或心力衰竭

术后高血压常由焦虑、疼痛、低氧血症及停止正压通气后容量负荷过重引起，因此强调针对诱发原因的治疗。吸氧、止痛及利尿是常用的治疗术后高血压的有效方法，顽固高血压者，可静脉用硝普钠、拉贝洛尔。

术后心力衰竭除原有心功能不全者外，多数是由术后补液过多、过快引起，多发生在正压通气停止后或术后24～48小时。在这种情况下，静脉用利尿药最为有效。

手术后电解质平衡应加注意。术后易有稀释性血钠过低及缺钾，前者可在限制进水后逐步恢复，缺钾则须补钾。若有少尿及肾功能不全须注意发生血钾过高。

手术后应注意预防感染，呼吸道感染最常见，也是诱发心力衰竭的重要因素，须用抗生素治疗。先天性心脏病或瓣膜病患者手术后应继续用足量抗生素以预防感染性心内膜炎。

手术时出血量多，体外循环中大量凝血因子被消耗，都会造成术后出血。术后出血不止须做凝血因子检查，决定输血浆、血液或纤维蛋白原。

心脏手术后数周至数月内，少数患者可有发热、胸痛、胸膜或心包摩擦音，并可有心包积液及心影扩大。心电图上示急性心包炎的ST-T改变。血沉常加快，白细胞计数增高，血中α球蛋白增高（心包切开后综合征）。症状经10～20日可自行消退，也有持续更久或复发者。治疗可用肾上腺皮质激素、吲哚美辛或水杨酸类。心包积液量多者须穿刺抽液。

对人造瓣膜替换术后的患者要注意有否发生瓣周漏或瓣畸形，此两种情况常可有红细胞损坏而引起溶血和贫血。严重者须考虑重新更换人造瓣膜。

【β受体阻断药和他汀在心脏病患者围术期的应用】

近年来有大量的临床研究证实围术期使用β受体阻断药在改善预后及预防并发症方面发挥重要作用，表16-20-1为美国心脏病学会/心脏病协会颁布的围术期使用β受体阻断药的建议。

他汀类药物除了调节血脂外，还有抗炎及稳定斑块功能，目前有较多研究表明，术前（非心脏手术及介入手术）接受他汀治疗的患者围术期心脏事件显著降低，对已使用他汀者应继续服用，高危患者术前应予他汀治疗。

16

表 16-20-1　围术期间使用β受体阻断药的建议

建议分类	建议内容	证据水平
Ⅰ类	符合 ACCF/AHA 指南Ⅰ类适应证正在接受β受体阻断药治疗的患者进行外科手术,应该继续使用β受体阻断药	C级
Ⅱa类	1. 冠心病或术前检查有心肌缺血的高危患者进行血管外科手术,根据心率和血压递增剂量使用β受体阻断药是可行的	B级
	2. 术前评估存在≥2个临床危险因素*的高危患者进行血管外科手术,根据心率和血压递增剂量使用β受体阻断药是合理的	C级
	3. 冠心病或≥2个临床危险因素的高危患者进行中等危险的外科手术,根据心率和血压递增剂量使用β受体阻断药是合理的	B级
Ⅱb类	1. 非冠心病患者进行中等危险的操作或血管外科手术,术前评估仅有1个临床危险因素,使用β受体阻断药的益处不确定	C级
	2. 无临床危险因素并未正在服用β受体阻断药的患者进行血管外科手术,使用β受体阻断药的益处不确定	B级
Ⅲ类	1. 存在β受体阻滞绝对禁忌的患者进行外科手术,不应该使用β受体阻断药	C级
	2. 未正在服用β受体阻断药的患者进行非心脏手术,没有递增剂量而常规给予高剂量β受体阻断药无益或可能有害	B级

注:引自 Fleischmann KE,Beckman JA,Buller CE,et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade. J Am Coll Cardiol,2009,54(22):2102-2128.

*临床危险因素包括:既往有缺血性心脏病、心力衰竭、脑血管疾病、糖尿病和肾功能不全(校正的心脏风险指数中定义术前血清肌酐值达 2mg/dl)

参考文献

1. Bonow RO,Mann DL,Zipes DP,et al. Braunwald's Heart Disease. 9th ed. Philadelphia,Elsevier Saunders,2012,1811-1823.

2. Fleisher LA,Beckman JA,Brown KA,et al. 2009 ACCF/AHA focused update on perioperative beta blockade incorporated into the ACC/AHA 2007 guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. JACC, 2009, 54:2102-2128.

3. Fleisher LA,Beckman JA,Brown KA,et al. ACC/AHA 2007. Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery:a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines(Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery). J Am Coll Cardiol,2007,50:e159-241.

第二十一章　心血管病与妊娠

严萍萍　范维琥

妊娠合并心血管疾病是产科常见的高危妊娠,是导致孕产妇死亡和病残的主要原因之一。正常孕产妇可以耐受妊娠期间的血流动力学改变,但这一生理性改变可能会导致合并心血管疾病的妊娠妇女临床情况的恶化。

【分类】

妊娠妇女心脏病分两类。①妊娠前已患心脏病。通常是风湿性瓣膜病或先天性心脏病,其他有高血压心脏病、二

尖瓣脱垂综合征、肥厚型心肌病、扩张型心肌病等，冠心病在我国罕见。心脏病患者的妊娠占全部妊娠的1%～3%，占孕妇死亡率的10%～25%。常见的并发症有充血性心力衰竭，包括肺水肿(12.3%)、心律失常(6%)、血栓栓塞(1.9%)、心绞痛(1.4%)、低氧血症(0.7%)和感染性心内膜炎(0.5%)。②妊娠诱发的心脏病：如妊娠高血压综合征、围生期心肌病、血栓栓塞引起的肺动脉栓塞和主动脉夹层分离等。

【妊娠期和分娩前后心血管系统的变化】

(一) 妊娠期

1. 血容量变化　受孕后雌激素、黄体酮和醛固酮等分泌增加，致水钠潴留；催乳素、黄体酮刺激红细胞生成，增加红细胞量。一般妊娠6周起血容量逐渐增加，32～34周达高峰，并持续到足月，增加50%左右。血浆容量增加50%～60%，血细胞增加10%～20%，血液稀释，呈"妊娠期生理性贫血"。血红蛋白由120～130g/L降至80～90g/L，产后2～6周恢复正常。

2. 血流动力学变化　休息时心排血量增加伴动静脉阻力降低是妊娠期主要血流动力学变化。妊娠10周左右心排血量开始增加，20周达高峰，以后略少。心排血量比非孕时增加40%左右，体位改变可影响心排血量。妊娠期心搏量增多，但动脉压反而轻度降低，是由于雌激素水平增高，扩张外周血管，血液稀释及胎盘形成动静脉短路，使动脉压降低和脉压加大，可出现水冲脉、毛细血管搏动、股动脉处枪击音等外周血管征，常被误认为主动脉瓣关闭不全。妊娠期回流入下腔静脉的血增多和增大的子宫对下腔静脉的压迫，使下肢静脉压增高，可比正常高出10～15mmHg，故30%的孕妇可出现踝部和外阴水肿，常被误诊为心力衰竭。可致下肢静脉曲张而形成血栓和肺栓塞。妊娠后期持续平卧有时可发生晕厥，这是由于增大的子宫压迫下腔静脉，致回心血量减少，心排血量下降和迷走神经兴奋，出现心动过缓、面色苍白、出汗、焦虑和低血压等，称为妊娠期卧位低血压综合征。左侧卧位和抬高下肢，上述症状可消失。妊娠期运动使心排血量增加有限，末3个月轻微活动子宫血流减少25%，这可能使胎儿缺氧，因此孕期剧烈运动可危及胎儿，应予避免。

3. 心脏改变　妊娠时为排出增多的血容量，心脏冲动加快，增加10～20次/分。心脏工作量多，致心肌轻度肥大。妊娠后期横膈被抬高，心脏被向上向左推移，心尖搏动位置比正常向左移位2.5～3cm，第一心音增强，肺动脉瓣区第二心音增强。妊娠后期孕妇90%在心尖区可听到第三心音，10%～15%可听到第四心音。由于心搏加强，血流加速，肺动脉瓣区在收缩早中期可听到吹风样收缩期杂音，1～3级。有时在肺动脉瓣区可听到吹风样舒张期杂音，由肺动脉的生理性扩张引起。心音改变和杂音多在妊娠12周前后开始听到，产后即消失。有些正常孕妇的心电图三导联可有Q波，T波倒置，Q波深吸气后可减小，T波在深吸气后倒置减轻或转为直立，有些在V_2导联出现R波振幅增高，以上改变在产后均消失。

(二) 分娩期　第一产程子宫收缩，每次收缩从子宫排出约500ml血液进入循环，回心血量增加，使心排血量暂时增加20%左右，与产前相比，增加40%。每次宫缩还使右心房压力增高，并使平均肺动脉压增高10%。第二产程产妇屏气用力，使肺循环压力增高。除子宫收缩外，腹壁肌与骨骼肌的收缩，更增加了周围循环阻力，心脏负担较第一产程加重。第三产程胎儿娩出，子宫骤然缩小，子宫血窦内大量血液涌入血液循环，同时子宫对下腔静脉压迫解除，大量血液回流心脏，增加回心血量；腹内压力骤减，血液回流到内脏血管床，回心血量减少。分娩期血流动力学的变化受麻醉和镇痛方式的影响。两者引起的血流动力学改变对防止心力衰竭的发生有重要意义。但对心脏病产妇，心功能已有明显损害者常不能承受，而引发心力衰竭，约2/3的危险发生在此期。

(三) 产褥期　妊娠期一系列心血管变化不能立即恢复到孕前状态。产后2周内心排血量仍较正常多。产后1～2天内，虽有分娩时失血，但组织内先潴留的水分进入血液循环，加以子宫挤入循环中的血液，全身循环血量仍一定程度增加。待多余的水分经肾脏排出后，心脏的负担才逐渐减轻。血容量恢复孕前水平需4～6周。

妊娠期心脏负担逐步加重，妊娠晚期、分娩期、产褥期的最初3天，是心脏病产妇最危险的时期，极易发生心力衰竭，大多数严重并发症发生在分娩阶段及分娩后不久。

【妊娠期心脏病的诊断】

孕前已知患有器质性心脏病，诊断不存在问题。有些患者无自觉症状，正常妊娠引起的心血管功能改变可致心悸、气急、水肿、头昏、晕厥等症状，客观检查可有心脏轻度增大、心脏杂音以及超声心动图和心电图改变等，增加心脏病诊断的困难。下列几点有助于诊断：

1. 心脏有舒张期杂音。

2. 心脏有三级以上粗糙占时较长的收缩期杂音，尤其伴有震颤者。

3. 超声心动图示心腔扩大、心肌肥厚、瓣膜形态活动异常、心内结构畸形等，均属于器质性心脏病。

4. 持续或反复出现严重心律失常，如心房颤动或心房扑动、高度房室传导阻滞、室性快速心律失常等常提示心脏病，而期前收缩、阵发性室上性心动过速在无器质性心脏病者也可发生，妊娠期间也可出现，不一定提示器质性心脏病。

5. 心包摩擦音、舒张期奔马律、交替脉等均提示有心脏病。

妊娠期判断心力衰竭需慎重。心脏病孕妇有气急、发绀、端坐呼吸、咳嗽或痰中带血、肺底有持续性啰音、颈静脉

过度充盈及肝脏肿大压痛等表现，说明有心力衰竭存在。轻度活动后即有气急、心悸或胸闷，安静状态下心率达110次/分以上，夜间阵发性气急或端坐呼吸者应考虑早期心力衰竭的可能。

【心脏病患者妊娠后的处理】

患有心血管疾病的妇女均应进行风险评估，评价患者是否可以继续妊娠，以便临床医师尽早作出正确的决定和合理的治疗，以确保心脏病孕产妇有良好的结局。

（一）不适宜妊娠组　原有心脏病妇女能否耐受妊娠取决于多方面因素。不宜妊娠的心脏病患者已怀孕，建议尽早终止妊娠。下列情况应及早终止妊娠：①心脏病较重，心功能Ⅲ级以上（LVEF＜30％），有心力衰竭史或其他并发症；②风湿性心脏病伴肺动脉高压、慢性心房颤动、高度房室传导阻滞、活动性风湿热或感染性心内膜炎；③先天性心脏病有明显发绀或肺动脉高压；④主动脉根部扩张（＞45mm）的马方综合征，二叶式主动脉瓣伴主动脉根部扩张（＞50mm），主动脉缩窄；⑤扩张型心肌病伴心衰；⑥合并其他严重疾病，如肾炎、肺结核等；⑦先天性和风湿性心脏病患者心脏经手术治疗后仍有发绀、肺动脉高压、心功能Ⅲ级以上。

（二）适宜妊娠组　心脏病病变轻心功能Ⅱ级以下，无心力衰竭史或其他并发症者，在医疗照顾下大多可耐受妊娠。

1. 妊娠期处理

（1）加强产前检查：妊娠前5个月，每2周内科及产科检查1次，5个月后每周检查1次。产前2周住院待产，以便密切观察心功能变化。因妊娠是一个动态过程，故需在孕期的不同孕周对孕妇的心脏重复进行评估，定期复查心电图、24小时动态心电图、超声心动图、肌钙蛋白等。有几种方法可对孕妇进行风险评估，其中CARPREG危险积分应用最广，以下4项各1分：①妊娠前有心血管事件（心衰、脑血管意外、心律失常）；②基础NYHA分级＞Ⅱ级或有发绀；③左心室梗阻（二尖瓣瓣口面积＜$2cm^2$，主动脉瓣瓣口面积＜$1.5cm^2$，左心室流出道最大压差＞30mmHg）；④左心室收缩功能下降（LVEF＜40％）。0分孕妇风险为5％、1分为27％、＞1分为75％。Dobbenga、Moghbeli等根据既往临床研究的数据分析将不同种类的心血管病孕妇的风险进行危险分层，分为低危、中危和高危三组，概括为表16-21-1。

表 16-21-1　不同种类心脏病孕妇妊娠期危险分层

分层	内容
低危	小的左向右分流如房缺、室缺、动脉导管未闭（左心功能和肺动脉压正常），已经纠正的缺损且心功能正常（包括法洛四联症），轻到中度的肺动脉瓣或三尖瓣病变，人工生物瓣，二尖瓣狭窄（NHYA分级为Ⅰ～Ⅱ级），主动脉根部内径正常的马方综合征，无狭窄的二叶式主动脉瓣，无明显反流的二尖瓣脱垂
中危	大的左向右分流如房缺、室缺、动脉导管未闭，非发绀性的Ebstein畸形，慢性反流性瓣膜病但收缩功能正常，无并发症的主动脉缩窄，轻到中度主动脉瓣或二尖瓣狭窄，人工瓣膜，二尖瓣狭窄伴心房颤动，重度肺动脉瓣狭窄，中重度左心功能减退，陈旧性心肌梗死，围生期心肌病史目前心功能正常
高危	肺动脉高压，主动脉根部受累（＞40mm）的马方综合征，有并发症的主动脉缩窄，重度主动脉瓣或二尖瓣狭窄，人工瓣膜血栓形成，左心室射血分数＜35％，心功能Ⅲ～Ⅳ级，围生期心肌病史且心功能减退，急性心肌梗死，突发致命的心律失常

（2）减轻心脏负担：预防感染，纠正各种影响心功能的因素，避免过度劳累，防止情绪激动；加强营养，低钠饮食，避免体重过度增加。

（3）心力衰竭的处理：与一般的心力衰竭处理原则相同，但孕妇对洋地黄的耐受性较差，应注意洋地黄用量，ACEI和ARB属禁用。虽然某些药物对胎儿可能有危害，但应以孕妇的安全作为选择的目的。

（4）治疗心律失常：所有抗心律失常药物均应默认为对胎儿具有潜在毒性，妊娠头3个月风险最大，此期应尽量避免，最后3个月可能会影响胎儿的生长发育，还可能对胎儿产生致心律失常作用。应全面评价妊娠期心律失常，个体化用药，区分出心脏性或非心脏性病因，只对持续性有症状或引起严重血流动力学改变或致命性心律失常才给予抗心律失常药物治疗。阵发性室上性心动过速转复首选迷走神经刺激，其次为静脉使用腺苷，对血流动力学不稳定患者，首选电复律。对室速患者，如有临床指征，建议在怀孕前植入ICD，也可在怀孕的任何时候植入。对持续性血流动力学稳定或不稳定的室速患者，首选考虑电复律。妊娠期抗心律失常药物安全性评价见表16-21-2。

（5）抗凝治疗：对机械瓣置换、血栓栓塞及慢性心房颤动的妊娠妇女，妊娠期的华法林抗凝治疗应进行调整。通常在妊娠头三个月可改用低分子肝素每日2次皮下注射或普通肝素，孕13～35周仍口服华法林，孕36周到分娩前给予低分子肝素或普通肝素。但对机械瓣患者，有学者认为妊娠前3个月使用肝素会使人工瓣膜血栓形成的发生率增加，而华法林每天＜5mg时对胎儿的致畸率非常低。告知孕妇各种抗凝方法的优劣。

（6）高血压的处理：妊娠期间的高血压可能与妊娠无关，如原发性高血压、肾脏疾病、嗜铬细胞瘤或主动脉缩窄；也可能是妊娠的并发症。妊娠期高血压的诊断标准是血压

表 16-21-2　妊娠期抗心律失常药物的应用及评价

药物	给药途径	临床应用	评价及 FDA 孕期分级
洋地黄	口服、静脉注射	阵发性室上性心动过速、控制慢性心房颤动和扑动的心室率	孕期使用是安全的，但可能出生低体重儿；当同时用奎尼丁或维拉帕米（异搏定）等时应调整剂量。C
双异丙比胺	口服	房性和室性快速心律失常	可致子宫收缩。C
普罗帕酮	口服、静脉注射	终止和预防室上和室性快速心律失常	未发现动物的致畸，但人类资料有限。C
β受体阻断药	口服、静脉注射	终止和预防房性和室性快速心律失常，控制房颤的心室率	长期给药可致胎儿子宫内生长迟缓、出生时低血糖、高胆红素血症。C
苯妥英钠	口服、静脉注射	洋地黄中毒所致和难治性室性心律失常	致胎儿畸形的危险性高。C
维拉帕米	口服、静脉注射	阵发性室上性心动过速、控制心房颤动的心室率	快速静脉内注射偶可引起母亲低血压或胎儿窘迫。C
利多卡因	静脉注射	室性快速心律失常，洋地黄中毒所致室性心律失常	密切监测血药浓度下妊娠期应用是安全的，中毒剂量和胎儿酸中毒可抑制新生儿中枢神经系统和心血管系统。C

C：动物实验研究证明对胎儿有不良反应，但在孕妇中尚无临床对照研究证实。孕产妇用药需要权衡利弊，在利大于弊时方能应用

≥140/90mmHg，血压≥160/110mmHg 为重度妊娠期高血压。按病程分为：①妊娠合并慢性高血压：孕前或孕 20 周前出现的高血压；②妊娠高血压：孕 20 周后出现，通常于产后 42 天内缓解。蛋白尿＞0.3g/24h 时称为子痫前期，症状可包括水肿、头痛、视觉障碍、HELLP 综合征等；③慢性高血压并发子痫前期：慢性高血压孕妇在 20 周后血压和蛋白尿恶化（＞3g/24h）；④产前未分类高血压：孕 20 周之后初次诊断为高血压，在产后 42 天内或后应重新评估血压。妊娠期间降压药选用以不损及母、儿为原则，严重者应适时终止妊娠。限盐、富钾饮食、适当运动、情绪放松、适当卧床休息等是有效安全的治疗措施，是药物治疗的基础，药物选择及用药时间长短取决于血压升高的程度及血压升高所造成的危害评估。通常当患者接受非药物治疗后，血压仍≥160/100mmHg 时应开始药物治疗，血压≥170/110mmHg 为立即住院治疗的指征，目标是将血压控制在＜140/90mmHg。甲基多巴是最安全的药物，当子痫前期患者出现肺水肿时，推荐静脉应用硝酸甘油。妊娠期间禁用 ACEI 或 ARB。

2. 分娩期处理　一般认为低风险心功能 NYHA Ⅰ～Ⅱ级无产科并发症者可经阴道分娩，心功能Ⅱ级以上或心功能Ⅰ～Ⅱ级但合并产科问题者为剖宫产术的指征。第一产程吸氧并适当选择镇静止痛剂，有心力衰竭先兆时，可静脉注射毛花苷丙。第二产程避免过度屏气，同时考虑会阴侧切及产钳助产缩短产程，胎儿娩出后立即给产妇腹部沙袋加压和多头带包扎，防腹压骤减而发生心衰。第三产程防止出血，出血过多者可注射催产素，垂体后叶素或麦角新碱不宜使用。临产后常规应用抗生素预防产时、产褥感染及细菌性心内膜炎。

3. 产褥期处理　产后三天严密观察，孕期使用抗凝剂者产后易发生大出血，应密切观察阴道出血量及宫底高度，产后 24 小时后确认子宫收缩好，无明显出血者再恢复使用抗凝剂。产程开始至产后 3～5 天，常规使用抗生素，预防感染性心内膜炎。心功能Ⅲ级以上者劝止哺乳。不宜再次妊娠者应劝作绝育手术。

【妊娠合并心脏病的特殊问题】

（一）心脏手术与妊娠　适合手术治疗的心脏病患者，一般都在孕前手术治疗，妊娠期心脏手术少见。妊娠期手术一般不增加孕妇危险，但胎儿病死率高达 20%，故只适合经内科治疗无效且威胁母亲生命又不能中止妊娠的患者。避免在孕 12 周内进行手术，若心功能不堪妊娠重负，宜先行人工流产中止妊娠。妊娠中、晚期需行手术时，若为不需体外循环的简单手术，对母儿影响小，可以在任何时间进行而不需中止妊娠。对需在体外循环下进行的较复杂手术，应尽量争取待胎儿成熟时，心脏手术和剖宫产术一起进行。

（二）驼背合并妊娠　驼背患者脊柱变形胸腔狭小、心肺血管被挤压致心肺功能障碍。妊娠后子宫增大宫底升高，心脏负担加重，孕妇可出现呼吸困难、发绀、心悸、血压升高，处理不及时可并发心功能障碍，导致孕妇和胎儿死亡，严重胸廓畸形肺活量小于 1000ml，心肺功能不良者，不宜妊娠。驼背妇女妊娠后应加强监护。妊娠期注意休息，控制呼吸道感染，纠正缺氧，可给予低浓度、低流量持续吸氧。心力衰竭时给予毛花苷丙或口服地高辛，同时应用利尿药。一般在怀孕 36～37 周终止妊娠，选择剖宫产为好。术后要严格控制输液量，少于 1000ml/d，预防肺水肿，禁用对呼吸功能有抑制作用的镇痛药，如哌替啶（度冷丁）。此类患者不宜再次妊娠。

（三）心脏移植后的妊娠　心脏移植术后妊娠的孕妇，应定期监测孕妇血中免疫抑制剂环孢素的浓度，维持在

50～150mg/ml 水平，注意排异症状的出现和防治；如可能，作心肌活检，以排除排异的可能。一项对 30 例心脏移植术后妊娠孕妇的调查表明所有患者均耐受孕期血流动力学的改变，但母亲的并发症发生率高，没有发生胎儿死亡，但 20%胎儿生长迟缓，40%早产，没有发现先天性畸形的新生儿，这提示免疫抑制剂可能没有致畸作用。但必须告诉家属和患者心脏移植患者产后可能会缩短寿命。

【围生期心肌病】

围生期心肌病（peripartum cardiomyopathy，PPCM）指在妊娠末 1 个月至产后 5 个月间发生的伴左心室收缩功能障碍的心肌病，引起心力衰竭症状和体征，妊娠前无器质性心脏病史，是一种独立的疾病，发病机制不清。发病距分娩时间越近，病情越重。临床表现差异很大。轻者仅有乏力、运动耐力下降、劳累后呼吸困难等，重者可出现呼吸困难、咯血、肝大、水肿等典型心力衰竭症状，也可出现心律失常、体循环或肺循环栓塞的体征。心电图无特异性表现；X 线检查为心脏扩大、肺淤血；超声心动图为扩张型心肌病的表现。发病两周后血清肌钙蛋白 T 可呈阳性，敏感性 54.9%、特异性 90.9%，发病后连续 6 个月随访发现肌钙蛋白 T 水平与左心室功能受损程度呈负相关。

诊断标准：①既往无器质性心脏病；②妊娠最后 1 个月及产后 5 个月内，无任何原因突然或逐渐发生心悸、呼吸困难、端坐呼吸或左心衰表现；③X 线检查心脏普遍增大、可见肺淤血，超声心动图示左心室腔扩大[左心室舒张末期内径（LVEDD）＞2.7cm/m^2]、室壁运动减弱、LVEF＜45%等改变。

治疗：休息、吸氧、低盐饮食（每天 2～4g）、加强营养等。心力衰竭时可给予洋地黄、利尿药和血管扩张剂。在孕期硝酸酯及肼苯哒嗪被认为是安全的。ACE 抑制剂和 ARB 在妊娠期禁用，但分娩后却是主要的药物，动物研究表明螺内酯对孕妇不安全。无禁忌证时，应选用选择性 β 受体阻断药，如美托洛尔、阿替洛尔不推荐使用。洋地黄疗效欠佳者，可用非洋地黄类正性肌力药多巴胺、左孟西坦。经积极抗心衰治疗病情无明显改善，考虑免疫抑制剂治疗，给予地塞米松或泼尼松；静脉应用免疫球蛋白可能有益。因 PPCM 有较高的栓塞发生率，对左心室射血分数＜35%者建议低分子肝素或普通肝素或华法林抗凝治疗。有报道在德国 PPCM 患者给予溴隐亭治疗后，左心室功能得到明显改善，目前在海地和南非正在进行溴隐亭用于 PPCM 患者的随机临床试验。上述治疗无效者建议心脏移植。重症者积极控制心衰后终止妊娠。50%患者心脏可完全恢复至正常，发病 6 个月后仍不能恢复正常者预后不良，凡遗留有心脏扩大、左心室功能不能恢复者，避免再次妊娠，并应实施心力衰竭的长期标准治疗。

参考文献

1. 刘力生，吴兆苏，朱鼎良，等. 中国高血压防治指南（2010 年修订版）. 北京：人民卫生出版社，2012.

2. Moghbeli N, PareE, Webb G. Practical assessment of maternal cardiovascular risk inpregnancy. Congenit Heart Dis, 2008, 3(5): 308-316.

3. Pyatt JR, Dubey G. Peripartum cardiomyopathy: current understanding, comprehensive management review and new developments. Postgrad Med J, 2011, 87(1023): 34-39.

4. Hu CL, Li YB, Zou YG, et al. Troponin T measurement can predict persistent left ventricular dysfunction in peripartum cardiomyopathy. Heart, 2007, 93: 488-490.

5. Task Force on The Management of Cardiovascular Disease During Pregnancy of the European Society of Cardiology. ESC guidelines on the management of cardiovascular diseases during pregnancy. Eur Heart J, 2011, 32(24): 3147-3197.

第二十二章 周围血管疾病

卜丽萍 戎卫海

第一节 多发性大动脉炎

多发性大动脉炎（Takayasu arteritis，TA）是一种原因未明，主要累及主动脉及其主要分支的慢性非特异性炎症，可造成血管腔狭窄甚至闭塞，少数可引起扩张或动脉瘤形成。本病曾有多种命名，因其在 1908 年由 Takayasu（高安）首次报道，国外文献一般称之为 Takayasu（高安）动脉

炎。由于受累动脉的不同而产生不同的临床类型，通常所称的“无脉病”(pulseless disease)，大多是本病的头和臂部动脉受累导致上肢脉搏不能触及。

【发病情况】

本病以青少年多见，发病年龄多在5～40岁，30岁以内占70%，女性的患病率高于男性，约为7：1～8：1，女性发病高峰在20岁左右，男性没有发病高峰年龄，头臂型以女性居多，肾动脉型男女比例相仿。

【病因和发病机制】

本病的病因和发病机制尚不明确，可能与下列因素有关：①自身免疫病：结核杆菌、链球菌或立克次体等感染后引起主动脉及其分支动脉壁上的抗原抗体反应导致炎症；结缔组织病如风湿热、类风湿关节炎、红斑狼疮和颞动脉炎等。在患者血液中α、γ球蛋白和免疫球蛋白G、M增高，抗主动脉壁抗体阳性，急性期血中可发现Coombs抗体和类风湿因子阳性，都提示本病可能属于自身免疫性疾病范畴；②遗传因素：有人认为本病与组织相容性抗原(HLA)系统中BW40、BW52位点有密切关系，属显性遗传；③内分泌失衡：雌激素水平高与本病发病有关。有实验证实高雌激素血症通过一氧化氮介质介导机制，引起血流动力学的一系列变化，是多发性大动脉炎血管重构的重要因素之一，由于管壁成分改变，最终将造成动脉狭窄、阻塞或动脉瘤形成。

【病理】

病变的血管呈灰白色，管壁僵硬、钙化、萎缩与周围组织粘连，管腔狭窄或闭塞。早期的活动阶段动脉有中层的淋巴细胞浸润和外膜的巨细胞存在。慢性血管阻塞阶段的特点是病变动脉段的纤维增生导致血管腔的阻塞；病变呈多节段性，在两段病变之间的动脉壁可正常。晚期可并发局部动脉瘤形成、狭窄后扩张和钙化。因受累的动脉不同有：①头臂动脉型：受累动脉为主动脉弓发出的三支大动脉，由锁骨下动脉伸展至椎动脉开口处；②胸腹主动脉型：受累动脉为降主动脉和腹主动脉，常波及到肾动脉、髂动脉等处；病变形成的过程中，同时有相应动脉的侧支循环出现；③此外，冠状动脉也可受累，典型表现为在开口处及其近端局限性病变；左、右冠状动脉可同时受累，但很少为弥漫性冠状动脉炎；④近来发现肺动脉受累也不少(图16-22-1)。

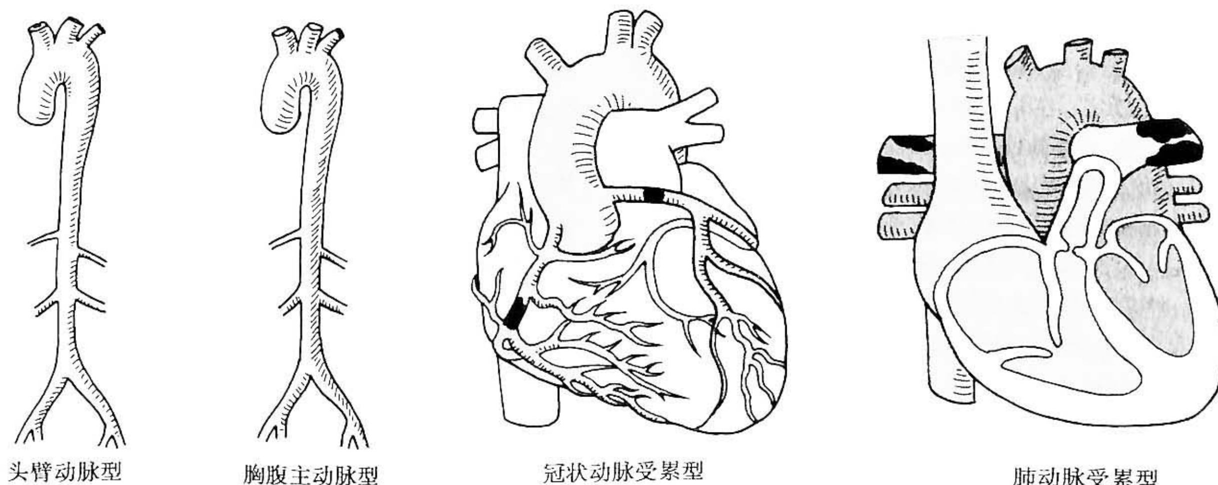


图16-22-1　多发性大动脉炎

【病理生理】

主要是病变远侧缺血，病变近侧高血压。动脉部分阻塞或完全闭塞，即阻碍其远侧部位血流的供应而产生缺血症状，根据阻塞部位和程度而有引起严重程度不同的影响。

【临床表现】

本病大多呈慢性复发性病程，亦偶有自行缓解者。据复旦大学附属中山医院171例的统计，平均病程为2～3年，最短者1个月，最长者达20年。

(一)全身性症状　在动脉炎活动期中出现，有发热、全身不适、食欲不振、出汗、苍白、消瘦等。可能伴有关节炎和结节性红斑等。患者可能有雷诺综合征表现和脾大。

(二)局部症状　临床根据受累血管的不同可分为五型。

1. 头臂动脉型　即上肢无脉型，占23%～33.3%。

(1)症状：由上肢、头、眼缺血所产生。工作时上肢易疲劳，并有疼痛、发麻或发凉感觉。这种现象常由锁骨下动脉、腋动脉或肱动脉阻塞所致，常称为上肢间歇性“跛行”。当颈总动脉、无名动脉狭窄或闭塞时可出现头面部或脑部症状，如咀嚼时颊部肌肉疼痛、情绪易激动，有眩晕、头痛、记忆力减退、易晕厥、视力减退和一过性眼前发黑等。严重

者可有精神失常、抽搐、偏瘫和昏迷。

（2）体征：单侧或双侧桡、肱、腋、颈或颞等的动脉搏动减弱或消失。上肢血压测不出或明显减低，或两臂收缩压持续相差＞20mmHg，下肢血压正常或增高。但很少有上肢肌肉萎缩。43%～51.5%的患者两侧颈部、锁骨上和胸锁乳突肌外的三角区有连续性杂音或收缩期杂音（侧支循环血管杂音）。

2. 胸腹主动脉型　即下肢无脉症型，约占19.3%。

（1）症状：缺血产生下肢麻木、疼痛、发凉感觉，易疲劳，并可有间歇性跛行。上肢血压持续增高者可有高血压，甚至发生左心衰竭。

（2）体征：下肢从股动脉开始，可有一侧或两侧动脉搏动减弱或消失，血压测不出或明显降低，上肢血压增高。腹部或肾区可听到收缩期杂音。肩胛骨附近、两肩胛间、胸部或胸骨旁，可听到连续性或收缩期杂音。

3. 肾动脉型　约占15.8%。

（1）症状：单独累及一侧或两侧肾动脉，均可有持续、严重而顽固的高血压。

（2）体征：四肢血压均明显增高，可有左心室增大或左心室衰竭的体征。上腹部或肾区可听到收缩期杂音。

4. 肺动脉型　有人报道本病中肺动脉受累高达14%～50%。病变一般累及大和中等大小的肺动脉。约63%有肺动脉高压或右心室劳损，5%可伴有胸水。72%有肺动脉瓣区第二心音亢进、收缩中期杂音及收缩喷射音等体征。

5. 混合型　约占31.6%～41.5%。患者同时患上述四型中两型或两型以上的病变。其症状或体征则随受累血管的不同而异。在复旦大学附属中山医院366例临床资料中，混合型101例，其中49例同时累及肾动脉。

此外，本病累及冠状动脉时可产生心绞痛或心肌梗死。早在1951年Frovig首先报道本病引起的冠状动脉狭窄，1977年Lupi报道在107例多发性大动脉炎中，16例有冠状动脉狭窄，其中8例有心绞痛症状。

【辅助检查】

（一）血液检查　在早期动脉炎活动阶段，红细胞沉降率（ESR）增快，抗链球菌溶血素"O"滴度和C反应蛋白（CRP）活性增高，白细胞计数增多、贫血。测定纤维蛋白原的变化和纤维蛋白的活性，有助于发现高凝状态。有些患者球蛋白、IgG、IgA、C3、C4升高，HLA-B52、B39阳性。

（二）眼底检查　在头臂动脉型中可见视乳头苍白、视神经萎缩、视网膜动静脉不同程度的扩张和相互吻合，末梢血管阻塞。

（三）心电图检查　非特异性，在胸腹主动脉型和肾动脉型中可见左心室肥大或伴有劳损。肺动脉型可见右心室肥厚伴劳损。

（四）X线检查　在胸腹主动脉型和肾动脉型的胸片中可见左心室增大，肺动脉型可见肺野外周纹理减少、肺动脉圆锥突出和右心室增大。

（五）彩色多普勒超声检查　可无创地测定病变动脉及其远端动脉搏动强度、血流，以及管径和管壁的厚度、有无动脉瘤形成等。

（六）螺旋CT血管造影（CTA）　可无创地显示升主动脉、降主动脉及其分支的各种腔内病变（包括狭窄、闭塞、扩张及动脉瘤），也可以显示肾动脉、肺动脉以及冠状动脉的狭窄等病变。

（七）磁共振血管造影（MRA）　本法可无创地观察到受累的升主动脉、主动脉弓和胸腹主动脉及其分支的病变。这一技术使机体组织显像发展到解剖学、组织生物化学和物理学特性变化相结合的高度，使得许多早期病变的检出成为可能。从造影剂方面综合比较，MRA较CTA更为安全，尤其是有肾动脉狭窄、肾功能有损害的患者，对于多部位血管显像也更倾向于使用MRA。

（八）数字减影血管造影（DSA）　应用计算机技术，探测注射造影剂前后所得影像差别，消除与血管图像无关的影像单独显示血管图像，目前已经运用于各种血管造影。与传统的动脉造影相比，图像更清晰，造影剂用量少，对肾功能损害小的优点。

【诊断与鉴别诊断】

根据病史以及特殊的体征。凡青年女性有下列一项或一项以上表现者，应考虑本病诊断：

1. 上肢和（或）下肢、单侧或双侧的肢体出现缺血症状，伴有患肢动脉搏动的减弱或消失，血压降低或不能测出，两上肢血压差＞10mmHg者。

2. 脑部缺血症状，伴有一侧或两侧颈动脉搏动减弱或消失，以及颈部或锁骨上、下区有血管杂音者。

3. 持续、严重而顽固的高血压伴有上腹部或肾区2级以上高调血管杂音者。

4. 上肢脉搏消失伴有视力减退和眼底改变者。

5. 肺动脉瓣区、腋部和背部有收缩期杂音，伴肺动脉高压者。

应选用辅助检查特别是无创性或有创性血管造影进一步确诊。本病需与血栓闭塞性脉管炎、闭塞性动脉粥样硬化、主动脉先天性畸形（如"不典型先天性主动脉缩窄"）、胸廓出口综合征、创伤或主动脉受压等鉴别。

【治疗】

本病病因未明，目前的治疗仍以对症治疗为主，可根据病情不同，采用相应的治疗方法。

（一）活动期治疗　①在本病炎症活动阶段全身症状明显时，用肾上腺皮质激素治疗，可控制炎症、改善症状，使病情趋于稳定。初始剂量一般为泼尼松20～30mg/d，如果治疗两周后临床症状没有好转、实验室数据也没有改善，可以增加剂量，每两周增加5mg/d。在使用糖皮质激素基础

上还可加用免疫抑制剂，如甲氨蝶呤（MTX）、环磷酰胺（CY）、麦考酚酯（MMF）等进一步改善症状，抗肿瘤坏死因子 a(TNF-a)药物如依那西普、英夫利昔单抗等对于改善症状控制病情发展有效；②血管扩张药物：在控制炎症基础上，辅以血管扩张药物有助于改善缺血症状；③近年的研究认为本病患者存在高凝状态，降低血液黏稠度药物如低分子右旋糖酐、中药丹参都有一定的治疗作用；④抗血小板聚集药物，双嘧达莫、肠溶阿司匹林等可以用作辅助治疗。

（二）稳定期治疗

1. 血管扩张药物选用　目的是改善脑、肾等主要脏器缺血症状，控制顽固性高血压。如妥拉苏林，25mg 每日 3 次；地巴唑，100ml 每日 3 次；己酮可可碱，常用剂量为 400mg，分 3～4 次。此外血管紧张素酶抑制剂也可以应用，如卡托普利，10mg 每日 3 次，培哚普利，4mg 每日 1 次等。

2. 抗血小板聚集药物　参见本篇第七章“动脉粥样硬化”。

3. 低分子右旋糖酐（分子量 2 万～4 万）　500ml 或加入丹参 8～10 支静滴，1～2 次/日，10～15 天为一个疗程。

（三）手术治疗　适用在慢性期，没有应用或已停用糖皮质激素和免疫抑制剂治疗，病情稳定半年至一年而病变局限的患者；有严重脑、肾、肢体缺血，影响功能但脏器功能尚未消失者；有严重顽固性高血压，降压药物治疗无效者，但需要首先用糖皮质激素药物治疗，随访 ESR＜30mm/h 和 CRP＜1.0mg/dl，才可以手术。主要的手术方式有血管旁路移植术，一侧肾动脉严重狭窄导致肾功能受损者，可行自体肾移植术或肾切除术。

（四）经皮腔内血管成形术（PTA）　可用于颈动脉、锁骨下动脉、肾动脉、髂动脉和股动脉狭窄者。如伴以支架植入，则短期疗效更佳，症状改善明显，长期疗效有待进一步证实。并发症包括穿刺部血肿、假性动脉瘤、远端动脉继发性血栓形成和血管破裂等。

第二节　雷诺综合征

雷诺综合征（Raynaud's syndrome）以往称为雷诺病和雷诺现象，是血管神经功能紊乱所引起的肢端小动脉痉挛性疾病，以阵发性四肢肢端（主要是手指）对称的间歇发白、发绀和潮红为其临床特点，常为情绪激动和受寒所诱发。本病于 1862 年由雷诺首先提出故名。

【发病情况】

本病少见，多发生于女性，尤其是神经过敏者，男女比例为 1∶10。发病年龄多在 20～40 岁之间。在寒冷季节发作较重。

【病因】

病因未完全明确，可能与下列因素有关：①中枢神经系统功能失调，使交感神经功能亢进；②血液循环中肾上腺素和去甲肾上腺素含量增高；③病情常在月经期加重，妊娠期减轻，因此有人认为与内分泌有关；④肢体小动脉本身的缺陷，对正常生理现象表现出过度反应所致；⑤肢端小动脉对寒冷有过度反应；⑥遗传，部分患者有家族史；⑦免疫和结缔组织病，如硬皮病、系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎、皮肌炎、类风湿关节炎、乙型肝炎抗原所致的血管炎、药物所致的血管炎以及 Sjogren 综合征等；⑧血清素或血栓素 A_2 等因子的释放引起血管收缩；⑨阻塞性动脉病变，如微循环栓塞、闭塞性动脉硬化、血栓闭塞性脉管炎等；⑩其他：物理因素，如震动性损伤、直接的动脉创伤、冻伤等；某些药物所致，如麦角、铅、铊、砷等中毒，聚氯乙烯、丙咪嗪、β 受体阻断药、细胞毒药物、避孕药或雌激素等；影响神经血管的因素，如颈肋、前斜角肌综合征、腕管综合征、胸廓出口综合征、拐杖使用不当压迫腋部、肿瘤压迫臂丛和锁骨下血管、颈椎炎或髓核破裂、周围神经炎、脊髓空洞症或脊髓痨等；血液病，如血液中冷凝集素增多或冷球蛋白血症、血小板增多症、血管内凝血病变、血栓性或肝素诱发的血小板减少性紫癜、真性红细胞增多症、阵发性血红蛋白尿等。其他，如变异性心绞痛患者中 26％有偏头痛、24％有雷诺综合征，提示本病患者中有一种多区域动脉痉挛的全身性缺陷；也有报道本病与原发性肺动脉高压有关。

【病理】

病变初期，指、趾动脉无显著病理变化可见。后期可见动脉内膜增生、弹力膜断裂和肌层增厚等变化，使小动脉管腔狭小、血流减少。少数患者最后可有血栓形成，管腔闭塞，伴有局部组织的营养性改变，严重者可发生指（趾）端溃疡，偶有坏死。根据指动脉的病变状况，本征可分为梗阻型（62.6％）和痉挛型（37.4％）两大组。梗阻型有明显的掌、指动脉梗阻，多由免疫性疾病和动脉粥样硬化所伴随的慢性动脉炎所致。由于有严重的动脉梗阻，故室温时指动脉压明显降低。梗阻型对寒冷的正常血管收缩反应就足以引起发作。痉挛型无明显掌、指动脉梗阻，在室温时指动脉压正常，在临界温度时（18～20℃）才引起发作。痉挛型有异常的肾上腺素能受体改变，血小板上 α_2 受体活性明显增加，致使血管对冷刺激的敏感性增高。

【临床表现】

起病缓慢，一般在受寒后，尤其是手指接触低温后发作，故冬季多发。发作时手指肤色变白，继而发绀，常先从指尖开始，以后波及整个手指，甚至手掌。伴有局部冷、麻、针刺样疼痛或其他异常感觉，而腕部脉搏正常。发作持续 3～10 分钟后自行缓解，皮肤转为潮红而伴有烧灼、刺痛感，然后转为正常色泽。局部加温、揉擦、挥动上肢等可使发作停止。受累手指往往两手对称，小指和无名指常最先受累，以后波及其他手指，拇指因血供较丰富多不受累，下

肢受累者少见。发作间歇期，除手足有寒冷感外无其他症状。

病程一般进展缓慢，约1/3患者发作频繁，每次持续可达1小时以上，常需将手（足）浸入温水中才能缓解，个别病情严重的患者，发作呈持续状态，间歇期几乎消失，有局部组织营养性变化，如皮肤萎缩或增厚，指甲呈纵向弯曲畸形，指垫消瘦，末节指骨脱钙，指尖溃疡坏疽。

最常见的为只有两手受累，有时可有两手和两足均受累。指（趾）受累最严重的部分是最远端。

【辅助检查】

（一）激发试验　①冷水试验：将指（趾）浸于4℃左右的冷水中1分钟，可诱发上述典型发作；②握拳试验：两手握拳1.5分钟后，在弯曲状态下松开手指，也可出现上述变化。

（二）指动脉压力测定　用光电容积描记仪（PPG）测定指动脉压力同指动脉造影一样精确。如指动脉压低于肱动脉压40mmHg以上，则指示为梗阻型。

（三）指温与指动脉压关系测定　正常时：随着温度降低只有轻度指动脉压下降；痉挛型：当温度降到触发温度时指动脉压突然下降；梗阻型：指动脉压也随温度下降而逐渐降低，但在常温时指动脉压仍明显低于正常。

（四）指温恢复时间测定　浸冰水20秒使手指受冷降温后，指温恢复正常的平均时间为15分钟内，而本征患者常延长至20分钟以上。

（五）指动脉造影和低温（浸冰水后）指动脉造影　通过作上肢动脉造影，可了解指动脉情况。

（六）其他　血液抗核抗体、类风湿因子、免疫球蛋白电泳、补体、抗DNA抗体、冷球蛋白以及Coombs试验检查。

【诊断与鉴别诊断】

本综合征的诊断主要根据典型的临床表现：①发作由寒冷或情绪激动所诱发；②两侧对称性发作；③无坏死或只有很小的指（趾）端皮肤坏死。结合激发试验和指动脉压测定可鉴别痉挛型和梗阻型；通过特殊血液检查，2%～5%患者可找到发病的原因。单侧病变常提示为继发性疾病。

本综合征主要与手足发绀症、网状青斑、红斑性肢痛症、腕管综合征、类风湿关节炎、手指钙化症和正常人暴露于冷空气中体表血管暂时痉挛的状况相鉴别。

【治疗】

本综合征治疗最重要的方面是可找到发病原因者给予针对原发病的治疗。对症治疗有药物疗法、血浆交换、肢体负压、生物反馈和手术等，依据患者具体情况加以选用。

（一）药物治疗　用交感神经阻断药及其他血管扩张剂，以解除血管痉挛，降低周围血管对寒冷刺激的反应。可选用：

1. **钙通道阻断药**　双氢吡啶类钙通道阻断药是治疗本综合征最有效的药物。①硝苯地平对偶尔发作者可在接触寒冷环境前半小时到一小时口服10～20mg，发作频繁者应给缓释制剂30～90mg/d；②氨氯地平2.5～10mg/d；③非洛地平2.5～10mg/d；④地尔硫䓬（对心率快者）30～60mg，3～4次/日。

2. **α肾上腺素能受体阻断药**　①盐酸妥拉苏林25～100mg，4次/日；②哌唑嗪1～5mg，3次/日；也可用特拉唑嗪等。

3. 硝酸甘油软膏局部使用。

4. **前列腺素**　可静脉给药，如PGE_1或PGI_1，前者剂量为10ng/(kg·min)，静滴数小时至3天；后者7.5ng/(kg·min)，静滴5小时，1次/周，共3次。

5. **其他**　双氢麦角碱（海特琴）、甲基多巴、利血平、三碘甲状腺原氨酸、胰舒血管素、β-组胺都可能有效。烟酸和罂粟碱虽是扩血管药物，但无益处。药物一般口服给予，必要时可肌注或静脉给药（如有相应制剂）。

（二）肢体负压治疗　患者取坐位，将患肢置入负压舱内。治疗压力为上肢-65～-100mmHg，一般为-80mmHg；下肢-80～-130mmHg，一般为-100mmHg。1次/日，10～15分钟/次，10～20次为一个疗程，平均治疗14次。治疗原理为负压使肢体血管扩张，克服了血管平滑肌的收缩，动脉出现持续扩张。

（三）诱导血管扩张疗法　患肢及全身暴露在0℃的寒冷环境中，而双手浸泡在43℃的热水中，每次治疗10分钟。冷试验结果表明，治疗后肢端温度平均升高2.2℃。其机制为通过条件反射，使患者再次暴露于寒冷环境中，肢端血管不再出现过度收缩反应。

（四）生物反馈疗法　将机体正常情况下非知觉的或难以知觉的生物信息利用专门设备进行探查、放大，并通过纪录和显示系统转变成信号，让患者感觉到这些功能变化，从而使其能把自己的某些感觉与躯体功能联系起来，并在某种程度上调节这种功能。

（五）手术治疗

1. **指征**　①病程＞3年；②症状严重，影响工作和生活；③药物治疗无效；④免疫学检查无异常发现。

2. **方法**　①交感神经切除术：上肢病变可考虑施行传统的或经胸腔镜上胸交感神经切除术，疗效40%～60%，2～5年后症状可复发。下肢病变可施行腰交感神经切除术；②掌和指动脉周围微交感神经切除术。

【预防】

包括避免寒冷刺激和情绪波动；禁忌吸烟；避免应用麦角碱、β受体阻断药和避孕药；明显职业原因所致者（长期使用震动性工具、低温下作业）尽可能改换工种。细心保护手指免受外伤，因轻微损伤容易引起指尖溃疡或其他营养

性病变。冬季注意保暖，可饮少量酒。避免不必要的情绪激动和精神紧张。积极治疗原发病。

第三节 血栓闭塞性脉管炎

血栓闭塞性脉管炎(thromboangitis obliterans，TAO)，又称为 Buerger 病(Buerger disease)，是我国慢性周围血管疾病中最常见的病种。这是一种周围血管的慢性闭塞性炎症疾病，伴有继发性神经改变，主要发生于四肢的中、小动脉和静脉，以下肢尤为多见。其临床特点为患肢缺血、疼痛、间歇性跛行、受累动脉搏动减弱或消失，伴有游走性血栓性浅表静脉炎，严重者有肢端溃疡或坏死。

【发病情况】

本病多发生于中、青年男性，发病年龄在 20～40 岁，患者绝大多数有吸烟史，从事体力劳动者居多，有报道认为本病与牙周病有一定关联。虽然本病在全世界范围内均有发生，但是在南亚、东亚等地区多见。复旦大学附属中山医院收治的 261 例中男性占 92%，女性仅占 8%。

【病因】

本病病因还不明确，可能与下列因素有关：①吸烟：患者中吸烟者占 60%～95%，且戒烟可使病情缓解，再度吸烟又可使病情加重；②慢性砷中毒：在亚洲许多砷中毒高危地区，60%以上外周动脉疾病可能是由于血栓闭塞性脉管炎所致。在我国台湾省西南地区，黑足病是一种地方性血栓闭塞性脉管炎，明显与饮用含砷量较高的井水有关；③内分泌紊乱：患者中男性占 90%以上，且都在青壮年时期发病，女性发病少且病情轻，提示性激素可能影响本病的发生；④自体免疫学说：患者血清中免疫球蛋白 G、A 和 M 明显增高，而补体 CH50 和 C3 明显降低；患者血清和病变血管中有抗动脉抗体和对动脉有强烈亲和力的免疫复合物，以及弹性蛋白抗体等；⑤遗传因素：1%～5%患者中有家族史；患者中组织相容抗原 HLA-J-1-1、HLA-B5、HLA-BW54、HLA-BW52 和 HLA-A9 阳性率增高；⑥血液凝固性增高因素：复旦大学附属中山医院对 100 例患者检查结果显示其全血黏稠度和血浆黏稠度增高，提示存在高凝状态；⑦药物性脉管炎：晚近有人提出丙硫氧嘧啶、肼屈嗪、集落刺激因子、别嘌醇、头孢克洛、米诺环素、D-青霉胺、苯妥英、异维 A 酸和甲氨蝶呤等可引起脉管炎，但大多数病例在停药后可消退；⑧其他：患肢受寒冻、潮湿或创伤，病毒或真菌感染和缺乏蛋白质、维生素 B_1 和维生素 C 等缺乏，以及血管神经调节障碍使血管易处于痉挛状态，从而导致血栓形成，血管闭塞。

【病理】

病变主要发生在四肢血管，特别是下肢的中小型动脉，如下肢的胫前、胫后、足背和跖部等动脉，严重者可累及腘、股动脉。也可累及上肢桡动脉、尺动脉和指动脉。偶有累及内脏血管者。伴行的静脉可同时累及。肉眼可见动脉萎缩变硬，动静脉间有炎症性粘连，血管腔有血栓阻塞。阻塞呈节段性，同一血管可有多处阻塞，节段之间的血管壁可能正常。病变初期镜下可见动脉从内膜到外膜各层都有炎症(全动脉炎)；周围组织有非特异性肉芽组织，其中有淋巴细胞、中性粒细胞、组织细胞、浆细胞和巨细胞浸润，伴有血管腔内血栓形成，血栓内可有微型脓肿形成。晚期，血栓机化，中层收缩，动脉周围广泛纤维化，动脉、静脉和神经被周围的致密结缔组织包裹，形成坚硬索条。静脉病变与动脉相仿。受累肢体可因局部营养障碍而发生肌肉萎缩、骨质疏松、指(趾)甲肥厚、皮肤萎缩、毛发脱落，晚期可出现溃疡和坏疽。

【临床表现】

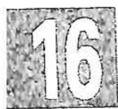
多在寒冷季节发病，病程长而反复，病变常从下肢肢端开始，以后逐渐向足部和小腿发展。单独发生在上肢者较少见，累及脑、肠、心、肾等部位者更少见。本病按发展过程在临床上可分为三期。

(一) 局部缺血期

1. 症状　往往在受寒冻或接触凉水后，觉足部麻木、发凉疼痛，走路时小腿酸胀、易疲劳，足底有硬胀感。症状逐渐加重，发生间歇性跛行。随病情的发展，患者在静息时也出现下肢疼痛，足部抬高时加重，下垂时减轻。下肢抬高后皮肤苍白，下垂后潮红或发紫。40%～50%患者在发病前期或病程中小腿或足部可反复出现游走性血栓性静脉炎。

2. 体征　①患肢动脉搏动减弱或消失。②指压试验：指压指(趾)端后观察局部皮肤或甲床毛细血管充盈情况。如松压后 5 秒皮肤或甲床仍呈苍白或紫红色，指示动脉供血不足(>2 秒即为异常)。③肢体抬高试验：抬高肢体(下肢 70°～80°，上肢直举过头)，持续 60 秒。如存在肢体动脉供血不足，则皮肤呈苍白；下垂肢体后，皮色恢复时间由正常的 10～20 秒延长到 45 秒以上，且颜色不均，呈斑片状。④静脉充盈时间：抬高患肢使静脉排空、塌陷，然后迅速下垂肢体，观察足背浅表静脉充盈情况。延长>15 秒(正常应在 15 秒内充盈)，常指示肢体动脉供血不足，部分患者可出现雷诺综合征表现。⑤尺动脉通畅试验阳性(Allen 试验)：检查者用拇指压迫患者的桡动脉，来检查尺动脉的通畅度，也可以压迫尺动脉检测桡动脉的通畅性。

(二) 营养障碍期　病情继续发展，患肢麻木、怕冷、发凉和静止时疼痛明显，夜间痛更甚。患肢动脉搏动消失，局部皮肤干燥，呈潮红、紫红或苍白色，汗毛脱落。小腿肌肉萎缩、松弛，体检提示患肢的动脉搏动消失，但尚未出现肢端溃疡或坏疽，交感神经阻滞后也会出现一定程度的皮温升高。



（三）坏死期　为病情晚期，患肢可因局部加温、药物刺激、拔甲、损伤等因素发生溃疡或坏疽，多局限在脚趾或足部，向上蔓延累及踝关节和小腿者很少见，为干性坏疽，但并发继发感染可变为湿性坏疽。当患肢溃烂后，创面可经久不愈，疼痛更剧。患者体力日衰、胃纳减退、消瘦无力，可伴有发热、明显贫血，甚至意识模糊，但发生败血症者很少见。

按照症状的轻重，本病可以按 Fontaine 法分级：Ⅰ级仅有皮肤麻木和发冷的感觉；Ⅱ级出现间歇性跛行；Ⅲ级患者在静息状态下患肢也有疼痛感；Ⅳ级是指出现溃疡或者坏死。

【辅助检查】

（一）皮肤温度　检查本病患者均有患肢皮肤温度的降低。

（二）超声血管检查　①患侧动脉搏动幅度降低，小于正常平均值的 1/3 或本人健侧肢体值的 2/3；重者测不到搏动曲线；②血压法：正常人踝部血压＞腕部血压，故血压指数（踝部血压/腕部血压）＞1.0。本病血压指数＜1.0，间歇性跛行时平均为 0.59，而静息痛时仅 0.25 左右，有坏死者则降至 0.05 左右；③踏车试验：正常人踏车时踝部血压轻度增高，停踏 1.5 分钟后血压恢复正常。患者在踏车试验时踝部血压下降，休息后血压回升缓慢。

（三）小腿阻抗式血流图检查　患肢血流图的波形呈现峰值幅度降低，降支下降速度减慢，其改变程度与患肢病变程度平行。

（四）^{32}磷皮内廓清试验或^{133}氙小腿肌肉廓清试验　示患肢廓清时间延长。

（五）甲皱微循环检查　患指（趾）毛细血管内血流速度减慢。异型毛细血管袢明显增多，其周围有渗出或出血。

（六）生化检查　显示全血黏稠度增高、红细胞电泳时间延长，而血沉正常。①尿砷＞2.66μmol/L（0.2mg/L）；②发砷＞0.1mg/100g，均说明有过量砷吸收。

（七）活动平板运动试验　计算两侧踝肱指数（ankle brachial index，ABI）＝踝部血压/肱动脉血压。然后患者在速度为 3.2km/h、斜率为 5°的运动平板上步行。记录开始出现下肢肌肉酸胀疼痛等症状的时间（相对跛行时间）和因症状加剧无法行走而停止运动的时间（绝对跛行时间）。如果 5 分钟内无症状，则走满 5 分钟停止。平卧，测运动后 2、5、10 和 20 分钟时的四肢即时血压，直到下肢血压恢复到运动前水平的 90%以上为止。结果：阳性标准为运动后下肢血压下降＞20%，恢复时间一般＞5 分钟。

（八）红外线热像图　患肢缺血部位辉度较暗，出现异常“冷区”。

（九）动脉造影　选择性动脉造影可以确定阻塞的部位、范围、程度，以及了解侧支循环建立的情况，迄今仍然公认为诊断血栓闭塞性脉管炎的“金标准”。

（十）磁共振显像（MRI）　本法可观察到动脉壁异常增厚，利用血管内的留空现象进行图像整合，从而从整体上显示患肢动、静脉的病变节段以及狭窄程度，其显像效果一定程度上可以替代血管造影（尤其是下肢股腘段的动脉）。

（十一）数字减影血管造影（DSA）　应用计算机技术，探测注射造影剂前后所得影像差别，消除与血管图像无关的影像单独显示血管图像，目前已经运用于各种血管造影。在 DSA 上，血栓闭塞性脉管炎主要表现为肢体远端动脉的节段性受累，但有时也可同时伴有近端动脉的节段性病变。病变的血管一般呈狭窄或闭塞，而受累血管之间的血管壁完全正常，光滑平整。这与动脉硬化闭塞症的动脉扭曲、钙化以及虫蚀样变不同，可资鉴别。

【诊断与鉴别诊断】

年龄 20～40 岁的男性青壮年，有一侧或两侧下肢间歇性跛行，有腘或肱动脉以下动脉搏动减弱或消失等肢体动脉慢性缺血的临床表现，伴有游走性血栓性浅表静脉炎的病史，即应考虑本病的可能。

须与闭塞性动脉粥样硬化、多发性大动脉炎、急性动脉栓塞、糖尿病性坏疽、雷诺综合征、自身免疫病等病变相鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗

1. 戒烟　这是首先也是最为重要的。戒烟后不会发生新的病变，已有的病变也较少发展。

2. 足部运动锻炼（Buerger 运动练习法），促进侧支循环的建立　患者平卧，抬高患肢 45°，维持 1～2 分钟，然后两足下垂于床边 2～5 分钟；同时两足和足趾向四周环旋活动 10 次，再将患肢放平休息 2 分钟。如此反复练习 5 次，每天数回。

3. 保暖　由于血栓闭塞性脉管炎易在寒冷的条件下发病，因此患肢应当注意保暖。

（二）药物治疗　目前对于该病没有特效治疗，主要有：

1. 低分子右旋糖酐（参见本章第一节“多发性大动脉炎”）　每个疗程结束后间歇 7～10 天可重复。在急性发展期和溃疡、坏疽伴有继发感染时不宜应用。

2. 抗血小板聚集药物　参见本篇第七章“动脉粥样硬化”。

3. 血管扩张药物　主要适用于有雷诺综合征伴溃疡的患者中，一般情况下对血管扩张药物如己酮可可碱缓释片（pentoxifylline）等的疗效尚有疑问。依洛前列环素（iloprost）在法国和德国进行多中心随机对照临床试验中，对疼痛的缓解和溃疡的愈合有较好的疗效。

4. 止痛药物　疼痛明显者，可选用各种止痛药物；或用普鲁卡因穴位封闭、静脉封闭或股动脉周围封闭，甚至用

腰交感神经阻滞、硬脊膜外麻醉等。

5. 肾上腺皮质激素　在病情急性发展阶段又无感染时，可考虑应用泼尼松 5～10mg 或地塞米松 0.75～1.5mg，3～4 次/日；或静滴氢化可的松 100～200mg，1 次/日。泼尼松龙 20mg 动脉内注射，3～7 天内可使疼痛明显减轻或消失。

6. 抗菌药物　有局部或全身感染时，选用合适的抗菌药物治疗。

7. 高压氧治疗　1 次/日，每次 3～4 小时，10 次为一疗程，可进行 2～3 个疗程。

8. 血管内皮生长因子(VEGF)基因治疗　VEGF 是一种内皮细胞特异性的分裂原，可促进内皮细胞的黏附、迁移和增殖，目前尚无明确的证据证实其临床疗效。

9. 如尿砷和发砷均高于正常，可试行慢性砷中毒的治疗方法　给予：①10%硫代硫酸钠 10ml，静注，以辅助砷排泄；②5%二巯丙醇钠 2.5～5.0ml，肌注，1 次/日，连续 3 天，停药 4 天为一疗程；一般用 2～3 个疗程；③皮肤或黏膜损伤处可用 2.5%二巯基丙醇软膏外涂。上述疗法对本病是否有效尚待进一步探讨。

（三）介入治疗　主要是介入下肢血管插管溶栓，但疗效不确切。

（四）外科处理

1. 局部溃疡、坏疽的处理。

2. 手术治疗考虑用于上述治疗无效者，可根据患者情况选作交感神经切除术、肾上腺部分切除术、动脉血栓内膜剥脱术、动脉旁路移植术等多种手术。

【预防】

戒烟和脱离接触砷的环境。其余参见本章第四节"闭塞性动脉硬化"。

第四节　闭塞性动脉硬化

闭塞性动脉硬化(arteriosclerosis obliterans)是动脉粥样硬化病变累及周围动脉并引起慢性闭塞的一种疾病。多见于腹主动脉下端的大、中型动脉，如髂总动脉、股浅动脉和腘动脉。由于动脉粥样斑块及其内部出血或斑块破裂，导致继发性血栓形成而逐渐产生管腔狭窄或闭塞，导致患肢缺血等临床表现。主要有患肢发冷、麻木、疼痛、间歇性跛行、动脉搏动消失、肢体组织营养障碍、趾或足发生溃疡或坏疽。

【发病情况】

发病年龄多在 50～70 岁之间，男性多于女性，女性仅占 8%～10%。患者中 20%伴有糖尿病，糖尿病患者发生本病者比无糖尿病患者高 11 倍，且发病年龄更早，更易影响较小口径和较远侧部位的动脉。共存的冠心病通常达 40%或以上，65 岁以上的男性至少 15%有共存的颈动脉阻塞病变和腹主动脉瘤。

【病因】

本病是全身动脉粥样硬化的一部分，其病因与发病机制尚未完全阐明(参见本篇第七章"动脉粥样硬化")。

【病理】

闭塞性动脉硬化多见于腹主动脉下端、髂动脉和股动脉，上肢动脉较少受累，偶尔可发生在锁骨下动脉近端和尺动脉。有些老年人或伴有糖尿病的患者，病变可先发生在较小的动脉，如胫前和胫后动脉。病变后期动脉常扩张、变硬，呈条索状或不规则扭曲。

动脉壁中的改变参见本篇第七章"动脉粥样硬化"。少数可导致动脉扩张，形成动脉瘤。

患肢的缺血程度取决于动脉闭塞的部位、程度、范围、闭塞发生的速度，以及侧支循环建立的代偿程度。血管狭窄不到 75%通常不影响肢体静息时的血流，血管狭窄≥60%在运动时才会发生肢体缺血。患肢组织缺血后皮肤萎缩变薄，皮下脂肪消失而由纤维、结缔组织所替代，骨质疏松，肌肉萎缩，并出现缺血性神经炎。后期可出现坏疽。

【临床表现】

本病的症状主要由于动脉狭窄或闭塞引起肢体局部血供不足所致。早期可表现为无症状的患肢脉搏减弱或局部杂音，仅在常规体检时被发现。最早出现的症状是患肢发凉、麻木或间歇性跛行。如腹主动脉下端或髂动脉发生闭塞，行走时整个臀部和下肢均有酸胀、乏力和疼痛，且可有血管源性阳痿表现；症状发生在小腿，则可能为股动脉或腘动脉闭塞；如症状累及足或趾时，可能有抵达踝部的动脉闭塞。上肢动脉硬化也可表现上肢间歇性跛行；可由于"脑窃血综合征"而出现耳鸣、眩晕、构语障碍、复视、双侧视力模糊、单侧或双侧肢体感觉缺失，甚至晕厥。随着病情的发展，缺血程度加重，出现下肢持续的静息痛和患肢皮肤、肌肉营养障碍表现(参见本章第三节"血栓闭塞性脉管炎")。后期可产生趾、足或小腿的干性坏疽和溃疡。糖尿病患者常有继发感染和湿性坏疽。患肢动脉搏动减弱或消失，血压降低或测不出；上肢病变时两臂血压相差≥20mmHg。

患肢动脉如部分阻塞，则在狭窄动脉区可听到血管的收缩期吹风样杂音，此时常指示管腔减少≥70%；少数可扪及动脉瘤，多见于腘窝或腹股沟韧带以下的股动脉部。

患肢颜色改变，特别是足和趾在抬高时苍白，下垂时潮红、发紫，提示微循环水平的动脉缺血；两侧肢体皮温不同，患侧足变凉、变冷；"充血膝征"：在股浅动脉远端或腘动脉近、中段阻塞时，患侧膝比健侧温暖，两膝温差可达 1.1℃～2.8℃。此征指示有来自股深动脉的膝周侧支循环。

【辅助检查】

（一）一般检查　包括血脂、血糖测定，心电图和运动试验检查等。

（二）行走试验　令患者在规定时间内作一定速度的原地踏步，直到出现跛行症状为止。根据肌肉酸痛、疲劳及紧固感出现的部位及时间，可初步提示病变的部位及严重程度。

（三）活动平板运动试验　参见本章第三节“血栓闭塞性脉管炎”。

（四）患肢抬高及下垂试验　在暖室中，把肢体抬高到水平位以上1～2分钟，以观察足底面的皮色。正常者足底仍保持粉红色；患肢侧支循环不足时，则足底呈苍白；然后令患肢下垂，观察足背静脉充盈时间及足部发红时间。正常人静脉充盈时间≤15秒，发红时间<10秒。一般认为肢体发红时间≥15秒不恢复为中度缺血，≥30秒为明显缺血，≥60秒为重度缺血；静脉充盈时间延长>15秒也指示患肢动脉供血不足。

（五）毛细血管充盈时间　正常时压迫甲床或趾跖侧（或指掌侧）软组织后颜色立即恢复，如果颜色恢复>2秒应考虑为有缺血。患肢颜色恢复时间显著延长。

（六）超声血管检查　①测压法：患肢踝/肱指数<1，<0.4提示患肢有明显缺血；②彩色超声多普勒检查：可直接检出血管的狭窄程度和动脉粥样斑块的病变情况。

（七）阻抗性容积描记术　此法在鉴别正常、间歇性跛行与静息痛肢体时很有价值。

（八）经皮组织氧张力测定（$PtcO_2$）　此法是通过测定局部氧释放量来了解组织血液灌注情况。正常人$PtcO_2$值为(60.7±7.48)mmHg，在站立时平均增加10mmHg，而后缓慢下降，10分钟后恢复到静息时水平。间歇性跛行者静息时$PtcO_2$值接近正常，但运动后明显下降。静息痛者运动前$PtcO_2$仅为(4.83±4.52)mmHg。

（九）X线检查

1. 患肢平片检查　可发现动脉处有不规则的钙化斑，该处常提示为闭塞病变的部位。如动脉上看到有弥漫而均匀的薄层钙化，或动脉边缘呈齿状钙化影，则提示为动脉中层钙化。

2. 动脉造影　可了解患肢动脉的阻塞部位、范围和程度，以及侧支循环建立的情况。

3. 磁共振成像　对动脉内膜斑块、腹部较大动脉分支均能显像，特别能识别合并夹层分离或动脉瘤。

【诊断与鉴别诊断】

1. 多见于老年男性，常伴有高血压、高血脂、冠心病或糖尿病。

2. 早期患肢发凉、麻木、易疲乏及间歇跛行，后期趾、足静息痛。

3. 患肢营养障碍，肤色苍白，皮温降低，感觉减退，趾甲增厚变形，动脉搏动减弱或消失，沿动脉可闻及收缩期杂音。重者肢端坏疽、溃疡，肌肉萎缩。

4. 肢体节段测压、动脉波形分析有助诊断。X线片显示动脉壁内有斑片状钙化阴影者，均应怀疑本病的可能。多普勒超声检查、动脉造影可明确诊断。

本病尚需与其他慢性动脉闭塞性病变相鉴别，包括血栓闭塞性脉管炎、多发性大动脉炎和结节性多动脉炎等。

【治疗】

（一）一般治疗　限制体力活动，卧床休息时应保持患肢低于水平面20°～30°稍稍下垂的位置；避免直接受热；戒烟；应作有规律的运动，患者在指导下行走，走到引起跛行痛的距离，然后停止行走并休息到症状缓解后，重新行走，运动时间每次约为30～45分钟，每周≥4次。通过锻炼可增加侧支循环，并使肌肉群功能增强；治疗高脂血症和控制糖尿病。

（二）血管扩张药　此类药物不能改善间歇性跛行，只能增加皮肤血流，可能加速少数伤口的愈合。在某种情况下，由于降低了动脉压和减少了侧支血流或使血流转向病变近侧的健康区域，而使远侧患肢部的灌注压降低，以致加重缺血性损害。口服己酮可可碱缓释片（pentoxifylline），400mg，2～3次/日，可延长患肢运动时间和增加红细胞变形能力，降低血液黏稠度。

（三）抗血小板聚集药　如阿司匹林、氯吡格雷、西洛他唑等（参见本篇第七章“动脉粥样硬化”）。

（四）抗凝治疗　一般用于旁路术或经皮球囊扩张血管成形术（PTA）手术后，通常用华法林治疗。

（五）血浆交换疗法　参见本章第二节“雷诺综合征”。

（六）手术治疗　鉴于病变具节段性，且多发于大、中型动脉，故约80%患者可作手术治疗。手术适用于伴有严重静息痛、症状呈进行性加剧，有产生溃疡或坏疽可能者。腰交感神经节切除术可作为一种辅助性手术治疗方法，以增加患肢皮肤血流，促进皮肤溃疡愈合。大多数采用人造血管或自体大隐静脉旁路移植术。

（七）介入治疗　主要适用于狭窄段相对较短和血管尚未完全阻塞者。方法主要有PTA和支架植入术、经皮血管腔内旋切或旋磨术。介入治疗方法简便、病残率低、价廉、成功率高、可反复使用。被扩张的血管有良好的远期通畅率，但由于血栓形成、内膜和中层增生所致，1年内再狭窄率仍高达20%～30%。血管腔内支架人工血管治疗的方法主要用于腹主动脉和髂动脉段。适用于长段狭窄，并合并有短段闭塞者。

【预防】

主要在于预防动脉粥样硬化（参见本篇第七章“动脉粥样硬化”）和避免应用收缩血管的药物。患肢应防止受冷，

但不要烘热或晒太阳；不要两腿交叉而坐，保持患肢皮肤清洁和干燥；及时剪去趾甲，但不要损伤皮肤；不要穿太紧的鞋、袜，更不能赤脚走路；及时治疗鸡眼和胼底，避免损伤，每周自我检查患足有无皲裂和伤口等，并及时局部用药治疗。

第五节　红斑性肢痛症

红斑性肢痛(erythermalgia)是一种肢端血管发生过度扩张所引起的疾病，临床上主要表现为在温热环境中阵发性肢端发红、皮肤温度增高和烧灼样疼痛。可为原发性或继发性，以前者较多见。

【发病情况】

本病属少见病。患者多为儿童或＞40岁者。国外报道男性患者多于女性，约为2∶1。但广州报道的433例中，青年女性最多，占92.86%，男女比率为1∶13。

【病因和发病机制】

本病的病因和发病机制尚不清楚。有人认为是血管运动中枢的某些障碍所致，故受累部位常呈对称性分布。也可能是由于两侧肢体动脉的血流增加，皮肤发红而温度升高。扩张的小血管压迫和刺激神经末梢，引起烧灼样疼痛。也有人发现，本病与周围循环中5-羟色胺增高，或皮肤微血管对热的反应过度，缺乏血管正常收缩的对抗机制有关。此外，一些有害因子的作用，如皮肤慢性炎症、紫外线损伤、受冻、烧伤和擦伤等，都可使皮肤微血管的紧张性消失而诱致本病。偶有遗传性。

【病理】

本病常无明显病理解剖变化，不伴有局部组织的器质性异常和营养性改变。发作时表现为局部毛细血管迅速扩张、充血，局部皮温升高(可达35～37℃)，足背和胫后动脉搏动增强。

【临床表现】

起病急骤，主要累及双足，常在温热环境中肢体下垂、站立或运动时，引起发作或使发作加重。局部皮温超过临界温度时常引起发作，夜间发作常较白昼为重。发作时的特点为两足对称性、阵发性剧烈疼痛，疼痛多为烧灼样，偶呈刺痛或胀痛。皮肤潮红充血，皮温增高伴出汗。足背和胫后动脉搏动增强。冷敷、抬高患肢或将足露出被外，局部温度低于临界温度后可使发作缓解，皮色恢复正常。疼痛通常局限于足趾和趾端，较少见在手的相应部位。每次发作持续数分钟，甚至数小时，偶尔伴有局部水肿。发作间歇期，趾端常遗留有轻度麻木或疼痛感，但不伴有溃疡或坏疽等神经营养障碍。

【辅助检查】

①皮肤临界温度试验：将足或手浸泡在32～36℃水内，若有症状出现或症状加重即为阳性；②甲皱微循环检查：示毛细血管袢轮廓模糊、扩张，其内压力增高，给予热刺激后更为严重。

【诊断与鉴别诊断】

根据特征性的临床表现，红斑性肢痛症的诊断并不困难。本病大约60%为原发性。其他可由真性红细胞增多症、甲状腺功能亢进症、系统性红斑狼疮、原发性高血压、酒精中毒、恶性贫血、血栓闭塞性脉管炎、痛风、类风湿关节炎、静脉功能不全、与糖尿病有关的周围神经炎，以及铊、汞或砷中毒和糙皮病等疾病所引起，称为"继发性红斑性肢痛症"。血管疾病经成功的动脉旁路移植术后，随着远端灌注压的恢复，缺血区可有明显的反应性充血。上述现象称为"暂时性红斑性肢痛症"，其表现可能持续数天，甚至几周，应注意鉴别。

【治疗】

(一) 热的脱敏　降低肢端血管对热的敏感性。先将患肢浸入临界温度以下的水中，然后逐渐升高水温直至出现轻微不适。每天浸泡并逐步提高水温，直到患者在临界温度以上的水温中不引起发作为止。

(二) 药物治疗

1. 阿司匹林　口服一次0.5～1.0g可预防疼痛发作数天。

2. 血管收缩剂　①麻黄碱：口服25mg，3～4次/日；②肾上腺素：发作时喷雾吸入1∶1000肾上腺素溶液；③马来酸美西麦角(methysergide maleate)：开始口服8mg/d，以后逐渐减小剂量到2～4mg/d；每年应间断1～2个月，以避免腹膜后纤维化的副作用；④β受体阻断药：如普萘洛尔，口服10～30mg，3次/日，对有些患者有效。

3. 5%葡萄糖酸钙　20ml静注，2次/日。

4. 普鲁卡因封闭　0.25%～0.5%普鲁卡因作患肢套式封闭，1～3次后症状可减轻。

(三) 手术治疗　对内科治疗无效且严重到足以使劳动力丧失者，可考虑手术切断、压榨或将酒精注入到胫后、腓或腓肠神经，后两法可以导致足部皮肤麻醉持续达3～6个月。

【预防】

患者宜穿多孔的凉鞋，夜间睡眠时足部不宜覆盖，足部尽量避免暴露于温热的环境中，特别是干热。

第六节　手足发绀症

手足发绀症(acrocyanosis)是一种血管痉挛状态，特点

为四肢皮肤呈持续、均匀的青紫色，伴有局部皮肤温度降低，而四肢脉搏正常。

【病因】

病因不明。有人认为部分患者至 25 岁左右时症状可明显缓解，故认为与内分泌功能失调有关。

【发病情况】

发病年龄多在 20～45 岁，以青年女性为多见。精神异常患者中发病率较高。

【病理】

本病的主要特点是在常温下持续的毛细血管前小动脉痉挛，导致血流减少、皮肤青紫和皮温降低，而静脉张力减低，产生继发性扩张。毛细血管中血液潴留，真皮乳头下静脉丛中含氧量低的血红蛋白量增加，引起皮肤的青紫色。无缺血性神经营养障碍所致的溃疡或坏疽。

【临床表现】

四肢末端，特别是手和前臂有持续均匀的青紫，抬高患肢可使静脉扩张和皮肤青紫消失，患肢下垂可使青紫加重和静脉充盈过度。而足和腿受累较不显著，其他部位的皮色正常。青紫在寒冷环境中和情绪波动时加重，在温热环境中和运动时减轻，但通常不完全消失。局部加压后可产生白色斑点，消退缓慢。可能伴有手掌表面多汗，手指肿胀、麻木、僵硬感或局限性压痛。皮肤温度降低，而患肢脉搏正常。不发生溃疡或坏疽等组织营养改变。

【辅助检查】

甲皱微循环检查示毛细血管袢较扩张，其内血流缓慢、停滞，血色暗红。管袢周围可有渗出，造成管袢周围轮廓不清。冷刺激试验常呈阳性。

【诊断与鉴别诊断】

青年女性，持续出现手和（或）足的青紫，患肢脉搏正常，无杵状指或心脏杂音，无慢性胸、肺疾病者即应考虑本病的可能。本病需与一些慢性器质性动脉疾病、心脏病、特别是发绀型先天性心脏病，胸、肺疾病和全身性疾病所致的缺氧状态，以及正常人暴露于冷空气中体表血管暂时性痉挛的情况相鉴别。

【治疗】

通常不需要治疗，减少或防止受寒即可。必要时可考虑应用血管扩张剂治疗：①盐酸酚苄明和氢麦角碱（海特琴）治疗（参见本章第二节“雷诺综合征”）；②环扁桃酯（cyclospasmol），口服 0.1～0.2g，3～4 次/日；③利血平，口服 0.25～0.5mg，3～4 次/日；④钙通道阻断药：可根据心率快慢选用硝苯地平或地尔硫䓬治疗（参见本章第二节“雷诺综合征”）；⑤长效妥拉苏林，80mg，每 12 小时一次；⑥伴多汗症者可用山莨菪碱治疗，10mg，3 次/日；⑦α_1 受体阻断药也可减轻症状。严重者可行胸交感神经节阻滞术或切除术。

【预防】

避免寒冷。

第七节　网 状 青 斑

网状青斑（livedo reticularis）是一种少见的功能性皮肤血管痉挛病，临床特点为肢体和（或）躯干皮肤出现持续、对称的网状或斑片状青紫。其病因尚未明确。

【发病情况】

首次发病多在儿童或青春期，尤其是 20～30 岁，女性或皮肤较白的人较常见。无季节性差异。

【病理】

有特征性的皮肤循环血流动力学异常。局部皮肤微动脉痉挛引起皮肤缺血，而毛细血管和静脉的无张力性扩张以及局部循环的淤滞，导致皮肤青紫。由于来自皮下组织的中央微动脉从下面穿入皮肤和中心区毛细血管的树枝状分支比周围毛细血管的张力稍大，血流稍快，造成青紫围绕着中间苍白区而呈网状改变。后期，微动脉管腔可因内皮增生和血栓形成而完全阻塞，导致血管梗死和皮肤溃疡。

【临床表现】

较轻型者易被遗漏或当作正常皮肤的变异。本病多发于外露的肢体部位，如手、前臂、踝部和小腿，但也可累及整个下肢或臀部，少数患者也可发生于颜面和躯干。皮肤是持续、对称的网状或斑片状青紫，网状结构的中间皮色正常。青紫在寒冷环境中加重，抬高患肢和在温热环境中则减轻，但并不完全消失。检查患肢动脉搏动良好，亦无静脉功能不全的体征。一般无其他症状，有时可伴有多汗症，患肢发凉、麻木，足和腿的感觉异常或钝痛。偶尔，腿上的皮肤可有反复的溃疡形成，但足、趾的坏疽很少见。溃疡不易治愈。

本病可分成三种类型：①大理石样皮斑（cutis marmorata）：婴儿多见，是较轻的一种。受冷后皮肤出现紫红色网纹或斑点状阴影，纹理较细。在温热环境中皮肤表现可逐渐消失。②特发性网状青斑：此型皮肤上紫红斑纹较明显，且范围较广，在温热环境中也不完全消失。伴有较高的原发性高血压发生率。③继发性网状青斑：常为全身性疾病的一个体征，如类风湿关节炎、风湿热、血小板增多症或特发性血小板减少性紫癜、白血病、某些神经系统疾病（如脑血管意外、反射性交感神经萎缩）、系统性红斑狼疮、结节

性多动脉炎、冷球蛋白血症、金刚烷胺(金刚胺)或β受体阻断药治疗等,又称为"症状性网状青斑",青斑常持久存在。

【诊断与鉴别诊断】

年轻患者,表现有四肢特别是下肢皮肤持续、对称的网状或斑片状青紫,而患肢脉搏正常时,即应考虑本病的可能。本病需与慢性冻疮、结节性血管炎、静脉功能不全、硬结红斑以及正常人暴露于冷空气中体表血管暂时性痉挛的情况相鉴别。

【治疗】

大多数患者无任何症状,无须特殊处理。有溃疡者宜卧床休息。下肢肿胀者可用弹力绷带包扎。也可用血管扩张剂,如盐酸酚苄明、环扁桃酯、硝苯地平和利血平等治疗(参见本章第六节"手足发绀症"和第二节"雷诺综合征")。对下肢溃疡经上述治疗无效者,可考虑作腰交感神经切除术。对继发性者的治疗应针对其基本病因。

【预防】

尽量避免肢体暴露于寒冷的环境,可减轻网状青斑的程度。

第八节 静脉血栓形成

静脉血栓形成(venous thrombosis)是静脉的一种急性非化脓性炎症,并伴有继发性血管腔内血栓形成的疾病。病变主要累及四肢浅表静脉或下肢深静脉。其临床特点为患肢局部肿痛、皮下可扪及有压痛的条索状物或伴有病变远端浅表静脉曲张等静脉回流受阻现象。可因血栓脱落而造成肺栓塞。

【发病情况】

本病的发生率因年龄的增长、体重指数(BMI)的增加和吸烟等因素而增加。<80 岁的男性人群中 10.7%患有本病,80 岁人群的发病率是 30 岁人群的 30 余倍。手术、外伤、恶性肿瘤、妊娠、休克、心脏病、慢性阻塞性肺部疾病及系统性疾病如结缔组织病等,均是本病的前期阶段。

【病因】

19 世纪中期 Virchow 提出静脉血栓形成的三大因素,即静脉血流滞缓、静脉壁损伤和血液高凝状态。近年来,通过大量临床与实验观察,不仅使各因素有了具体内容,而且可用检测方法予以证实。但在上述三种因素中,任何一个单一因素往往都不足以致病,必须是各种因素的组合。①静脉壁损伤:静脉内壁为一层扁平的内皮细胞,其表面由含蛋白聚糖(proteoglycans)的多糖-蛋白质复合物(glycocalyx)所覆盖。内皮细胞表面的覆盖物中含有大量的肝素,具有良好的抗凝作用,并能防止血小板的黏附;正常的内皮细胞能分泌一系列的抗凝物质,如前列腺素 I_2(PGI_2,前列环素)、抗凝血酶辅助因子血栓调节素和组织型纤溶酶原活化剂(t-PA)等。但在某些情况下,静脉内皮层可从抗凝状态转化为前凝血状态,内皮细胞产生组织因子、von Willebrand 因子和纤维连接蛋白等,内皮层通透性增加,并可见到白细胞黏附于内皮细胞表面,而内皮细胞原有的抗凝功能受到抑制。炎症细胞对血栓形成起着触发和增强的作用,其分泌的白介素-1(IL-1)和肿瘤坏死因子(TNF)能促使纤维蛋白原沉积,并抑制纤溶;TNF 可抑制内皮细胞血栓调节素的表达,使内皮细胞从抗凝状态转化为前凝血状态。此外,内皮细胞还能合成一些基底膜的组成部分,如第Ⅳ类和第Ⅲ类胶原等。因此,完整的内膜是防止纤维蛋白沉积的必要条件。病理证实,在静脉入口和汇合处,管壁的结构最为薄弱,淤血可使静脉管腔扩大,薄弱的内膜上发生极为微小的裂伤,从而使血小板黏附,出现纤维蛋白沉积。②静脉血流缓慢:因手术或重病卧床、心力衰竭、腹内压增高、下肢静脉曲张或因其他原因而长时间静坐后,均易引起深静脉血栓形成。静脉血流缓慢时可因组织缺氧导致细胞代谢障碍,使局部产生凝血酶积聚;并由于细胞的破坏而释出血清素和组胺,使内皮细胞收缩及其下方的基底膜裸露,使血流中的血小板黏附其上,引起凝血物质的释放和激活。③异常的血液高凝状态:血细胞和血浆蛋白的改变,如血小板黏附性增高,血小板数增加,血浆纤维蛋白原增加,凝血因子增多和抗纤维蛋白溶酶尤其是 α_2 球蛋白和 α_1 抗胰蛋白酶的含量增高等,有助于静脉血栓形成。其他如创伤、烧伤、分娩或严重脱水所致的血液浓缩;脾切除后血小板的急剧升高和红细胞增多症的血液黏稠度增高;因为内脏癌肿浸润组织及其破坏所释出的一些促凝物质,其中以肺癌最易引发本病;大型手术时对血小板的刺激,使血小板聚集;某些药物的反应,如长期口服女性避孕药可降低抗凝血酶Ⅲ的水平,使深静脉血栓形成的发生率增高 8 倍;妊娠或某些感染等也可使血凝增高;家族性缺乏某种抗凝因子的患者有反复发生血栓性静脉炎的倾向。

【易患因素】

(一) 年龄 深静脉血栓可见于任何年龄的人群,但统计显示,随着年龄增大,发病率逐步增高。年龄对于深静脉血栓发病的影响是多方面的,年龄增加,易患因素也增加,实验表明,老年人血液中的凝血因子活性较高,小腿肌肉的泵作用减弱使得血液在比目鱼肌静脉丛和静脉瓣袋内淤滞较严重,因此深静脉血栓的发病率较年轻人高。

(二) 制动 临床上长期卧床的患者容易患深静脉血栓。尸体解剖发现卧床 0~7 天的患者深静脉血栓的发病率为 15%,而卧床 2~12 周的患者,深静脉血栓的发病率为 79%~94%。脑卒中患者中,下肢麻痹的患者,深静脉血栓的发病率为 53%,而无下肢麻痹的患者,只有 7%;在

坐长途汽车和飞机旅行的人群中，深静脉血栓的发病率也较高。小腿肌肉的泵作用对于下肢静脉的回流起着重要的作用，制动后静脉回流明显减慢，从而增加了深静脉血栓的发生。

（三）静脉血栓史　大约有23%～26%的急性深静脉血栓的患者既往有过静脉血栓的病史，这些新形成的血栓往往来自于原来病变的静脉。研究发现，复发的深静脉血栓患者血液常呈高凝状态。

（四）恶性肿瘤　统计发现，19%～30%的深静脉血栓的患者合并有恶性肿瘤，而肺癌是最容易引发深静脉血栓的一种恶性肿瘤，其他如泌尿生殖系统和胃肠道的恶性肿瘤也容易引发深静脉血栓。恶性肿瘤引发的深静脉血栓的原因是多方面的，其中最重要的是恶性肿瘤能释放促凝物质，提高血液凝血因子的活性。另外，肿瘤的手术治疗以及化疗也是导致深静脉血栓的重要因素。

（五）手术　患者的年龄、手术种类、创伤大小、手术时间以及术后卧床的时间等都影响深静脉血栓的发生。其中手术类型尤为重要。普外科手术术后深静脉血栓的发生率在19%左右，而神经外科手术在24%左右，而股骨骨折、髋关节成形术、膝关节成形术则分别高达48%、51%和61%。手术诱发的深静脉血栓的原因包括围术期的制动、术中和术后体内凝血、抗凝及纤溶系统的异常，以及静脉血管壁的损伤。

（六）创伤　创伤死亡的尸体在解剖中发现有62%～65%的死者有深静脉血栓发生。由于创伤可以导致下肢骨折、脊髓损伤、静脉血管损伤需要手术治疗等，使创伤患者容易发生深静脉血栓。另外，机体创伤后血液处于高凝状态，也促进血栓形成。

（七）原发性血液高凝状态　常见于有基因突变或遗传性抗凝物质缺陷的患者，在所有深静脉血栓的患者中约有5%～10%是由原发性血液高凝状态引起的。

（八）怀孕　孕产期妇女容易患深静脉血栓，女性深静脉血栓患者中有近一半发生在这一时期。孕期、分娩和产后三段时间均可发病，但以产褥期最为多见，发病率约为0.23%～0.61%，孕产期妇女深静脉血栓高发的原因可能与血液高凝及血流异常有关。增大的子宫压迫髂静脉以及下腔静脉，使静脉回流变慢，下肢静脉血液淤滞；而孕产期血液中的凝血因子浓度有所增加，抗凝物质水平有所降低，纤溶活性受抑制，使孕产期妇女易患深静脉血栓。

（九）口服避孕药　早在20世纪60年代有报道口服避孕药容易引发深静脉血栓，现在已经证实育龄妇女的深静脉血栓中有1/4与应用避孕药有关，停用避孕药后由深静脉血栓引发的肺栓塞明显降低。雌激素还用于治疗男性前列腺肥大和女性更年期综合征，以及哺乳期妇女的退乳。这些人中深静脉血栓的发病率也较高。雌激素有升高血液黏稠度、提高血液纤维蛋白原、血浆凝血因子的浓度、增加血小板的黏附性和聚集作用，因此容易形成血栓。

（十）血型　现已发现血型与深静脉血栓存在一定的关系，A型血的人最容易患深静脉血栓，而O型人患病的风险最小。目前原因还未明了。

（十一）人种　深静脉血栓在欧洲的发病率较亚洲高得多，虽然种族差异可能导致群体凝血，但生活习惯以及饮食结构的不同，也可能影响深静脉血栓的发生。

（十二）中心静脉插管　临床上中心静脉插管越来越多，尤其在上肢深静脉血栓的患者中有65%与中心静脉插管有关。静脉插管不仅损伤血管壁，同时在静脉插管的表面也容易形成血栓。导管的种类对于深静脉血栓也有很大的影响。此外，导管的口径、静脉插管的次数、保留的时间以及所灌注的药物均会导致血栓形成。

（十三）肠炎　临床上常有报道肠炎患者合并肺栓塞，具体原因还不清楚，只是发现这些患者血液中血小板计数、凝血因子以及纤维蛋白原浓度明显升高。

（十四）系统性红斑狼疮　系统性红斑狼疮常合并动静脉血栓形成、反复流产、血小板减少症及神经系统疾病等。这可能与活动期体内狼疮性抗凝血酶抗体及抗心肌磷脂抗体较高有关。其他一系列自体免疫性疾病患者也有类似的情况。

（十五）其他　肥胖、静脉曲张以及心功能不全等是否与深静脉血栓形成有关，目前还有很多争论。

【病理】

血栓性浅表静脉炎和深部静脉血栓形成目前认为是一种疾病的两个不同阶段，且两者可相互转变。血栓性浅表静脉炎的病理变化特点是静脉壁有不同程度的炎症、增厚和血管腔内血栓形成。浅表静脉的血栓多与静脉壁紧粘，不易脱落。深部静脉血栓形成主要是因为静脉血流滞缓和血液高凝状态所致，血栓大部分由红细胞伴有少量纤维蛋白和血小板组成，血栓的远侧端与血管壁仅有轻度粘连，而近侧端则漂浮在血管腔内，容易脱落而导致肺栓塞。静脉血栓形成后可产生肢体静脉回流障碍，远端的静脉压增高和组织缺氧，导致毛细血管内静水压和血管壁通透性增加，出现浅表静脉曲张和肢体肿胀；在静脉血栓形成的同时，可伴有一定程度的动脉痉挛。在动脉搏动减弱的情况下可引起淋巴淤滞和回流障碍，从而加重肢体肿胀。此外，在静脉血栓形成过程中，静脉本身及其周围的炎症可引起患肢不同程度的疼痛。

【临床表现】

（一）血栓性浅静脉炎（thrombophlebitis of superficial peripheral veins）　多发生于四肢浅表静脉，如大、小隐静脉，头静脉或贵要静脉。急性期时患肢局部疼痛、肿胀，沿受累静脉的行径可摸到一条有压痛的索状物，其周围皮肤温度增高、稍红肿。一般无全身症状。1～3周后静脉炎症逐渐消退，局部遗留有硬条索状物和皮肤棕色色素沉着，常

经久不退。本病有复发倾向。

（二）深部静脉血栓形成（thrombophlebitis of deep peripheral veins，DVT）　其症状轻重不一，取决于受累静脉的部位、阻塞的程度和范围。有些患者可全无症状，而以大块肺栓塞表现成为第一症状，其炎症和血栓形成多发生于小腿静脉或腘静脉内，局部疼痛，行走时加重。轻者仅有局部沉重感、站立时明显。患肢肿胀，小腿肌肉、腘窝、腹股沟内侧等处有压痛。直腿伸踝试验（Homan 征）阳性，检查时让患者下肢伸直，将踝关节急速背屈时，由于腓肠肌和比目鱼肌被动拉长而刺激小腿中病变的静脉，引起小腿肌肉深部疼痛。同理，压迫腓肠肌试验（Neuhof 征）亦阳性。此外，常可见远侧静脉压增高所致的浅静脉曲张。当静脉血栓延伸至髂静脉、股静脉时，患肢疼痛加剧，呈痉挛性痛，伴有凹陷性水肿，出现股内侧及同侧下腹壁静脉曲张。发生于左侧者比右侧多 2～3 倍。检查时患侧股三角区有明显压痛，并可在股静脉部位摸到一条有压痛的索状物。同时，可伴有轻度的全身症状，如发热、乏力、心动过速，并有血白细胞增高和血沉增快等。当一侧髂静脉、股静脉血栓向下腔静脉延伸时，可出现上述两侧髂静脉、股静脉血栓形成的症状和体征。两下肢和外阴部均出现明显水肿，疼痛也向上扩展。后期，两侧腹壁、胸壁和臀部均有浅静脉曲张。但有时这种曲张的浅静脉可被明显的水肿所掩盖。偶可因下肢回流血量锐减而导致低血容量性休克。上肢深静脉和上腔静脉血栓形成较少见。

【辅助检查】

血栓性浅表静脉炎一般无须特殊的实验室检查。深部静脉血栓形成时可作下列检查：

（一）血液检查　发生静脉血栓时 D-二聚体增高，其阳性价值不大，但阴性预测值高达 97%～99%。

（二）静脉压测量　患肢的静脉压升高。正常站位时足背静脉弓的平均压力为 18.8cmH_2O，而颈静脉压力为 7cmH_2O。平卧位时在上、下肢的相当部位，下肢静脉压比上肢稍高。周围大静脉的正常压力平均为 6～12cmH_2O，但患肢常＞20cmH_2O。

（三）非创伤性检查

1. 放射性核素检查　①放射性核素^{125}碘纤维蛋白原摄取试验：局部血栓形成时，^{125}碘标记的纤维蛋白原进入血栓内，使患病部位的放射性增高。此法特别适用于膝关节以下的静脉血栓的定位检查，但不适宜对腹股沟韧带以上的静脉血栓检查；②高^{99m}锝酸盐法：左或右髂总静脉完全闭塞时，显影延迟 30 秒。本法适用于骨盆及下肢深静脉血栓形成的诊断；③^{99m}锝大颗粒聚合白蛋白（MAA）或^{99m}锝大颗粒微球体（MS）法检查：静脉无病变时，大隐静脉清晰可见。静脉有血栓时，阻塞部位有放射性降低或缺损区。

2. 超声血管检查　利用多普勒原理来检测静脉阻塞，在采用改变静脉血流的各种动作时，如深呼吸、Valsalva 动作或腿部挤压，可检出存在有阻塞的静脉；用彩色血流多普勒实时显像法对膝以上深静脉血栓形成有良好的特异性和敏感性，可替代 X 线静脉造影检查。

3. 体积描记法　包括电阻抗体积描记法（IPG）、应变体积描记法（SGP）、静脉血流描记法（PRG）和充电体积描记法（PPG）。血流是体内良好的电导体，电阻抗体积描记法的原理是通过测量电阻抗的改变来了解血容量的变化。此法适用于髂、股、腘静脉的急性血栓形成者，准确率可达到 96%。

4. 皮肤温度测定　检测深静脉血栓形成：①用扫描照相机检测红外线放射的方法进行下肢皮肤温度标测；②液晶温度记录仪：可检出静脉炎所致的轻微皮温增高。

（四）X 线静脉造影　本法是诊断深静脉血栓形成的“金标准”，它可显示静脉阻塞的部位、程度、范围和侧支循环血管建立的情况。具体方法是：①患者仰卧于 X 线检查平台上，头高足低，倾斜 30°～45°；②踝部扎一根橡皮止血带，使其恰能阻断浅静脉回流；③用静脉留置针穿刺足背浅静脉后松弛止血带；④患者患肢呈悬垂状态，并略向外展；⑤静脉内注入造影剂约 50ml；⑥在电视屏幕跟踪下，对小腿、膝、大腿做连续摄片；⑦当造影剂至髂静脉时，将检查平台倾斜度调整到 60°，嘱患者尽量屏气，使造影剂在髂静脉内浓聚，再行髂静脉摄片。

下列征象提示有深静脉血栓形成：①静脉主干有固定的造影剂充盈缺损；②造影剂在正常静脉内阶段，通过侧支，在血栓的近端再显影；③小腿静脉丛一次造影可能无法显示全部，如反复多次造影，同一静脉始终部分显影，提示可能有静脉血栓存在。

（五）磁共振静脉显像（MRV）　MRV 对近端主干静脉（如下腔静脉、髂静脉、股静脉等）血栓的诊断有很高的准确率。

（六）螺旋 CT 肺血管造影检查　如阴性则可以排除明显肺栓塞。

【诊断与鉴别诊断】

根据浅表静脉区的红肿和扪及压痛的条索状物等特点，血栓性浅静脉炎的诊断即可确立。凡在术后、产后或因全身性疾病长期卧床的患者中，突然出现小腿深部疼痛、压痛、肿胀，Homan 征和 Neuhof 征阳性时，应首先考虑小腿深部静脉血栓形成的可能。结合超声检查，放射性核素扫描和静脉造影即能确诊。但尚须与急性小腿肌炎、小腿蜂窝织炎、急性动脉阻塞和淋巴水肿等疾病相鉴别。

【治疗】

（一）血栓性浅静脉炎的治疗

1. 一般治疗　卧床休息，抬高患肢超过心脏水平，局部热敷，必要时可穿弹力袜或用弹性绷带包扎。避免久立或久坐。

2. 药物治疗　保泰松 0.1g，3 次/日；或吲哚美辛（消炎痛）25mg，3 次/日；或吡罗昔康（炎痛喜康）1mg，1 次/日；或口服阿司匹林 0.5～1g，3 次/日。一般不必用抗生素或抗凝剂治疗。

（二）深部静脉血栓形成的治疗　深静脉血栓能导致致命性的肺梗死，因此治疗应该包括深静脉血栓本身和预防肺栓塞的治疗。急性期治疗方案主要有手术治疗和非手术治疗两种；慢性期治疗方法有药物治疗、手术治疗和压迫治疗。

1. 急性下肢深静脉血栓形成

（1）一般治疗：①卧床休息 1～2 周，可减轻疼痛，并使血栓紧粘于静脉壁的内膜上；抬高患肢有利于静脉回流，促使肿胀消退；②保持大便通畅，以免用力排便使血栓脱落导致肺栓塞；③开始起床后应穿有压差或无压差长筒弹力袜。

（2）抗凝治疗：抗凝治疗是深静脉血栓治疗中应用最早且最广泛的方法，抗凝本身不能使已经形成的血栓溶解，但它能抑制血栓的蔓延，配合机体自身的纤溶系统溶解血栓，同时减少肺栓塞的发生。抗凝时间可贯穿整个病程，一般需要 1～2 个月，严重患者可持续用半年至一年，有的需要终身服药抗凝。

常用药物：参见本篇第八章“冠状动脉粥样硬化性心脏病”。

（3）溶栓疗法：

1）静脉溶栓疗法：主要针对新鲜血栓，越早使用效果越好，适用于发病后 24 小时内。常用的药物有链激酶（SK）、尿激酶（UK）和重组组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）。链激酶先 25 万～50 万 U 静脉注射，然后 10 万 U/h 静滴 24～72 小时。尿激酶先 4400U/kg 静脉注射，然后 4400U/(kg·h)静滴 24～72 小时。也可用 rt-PA，特别适用于合并肺栓塞时，总剂量 50～100mg，先在 1～2 分钟内静注 10mg，剩余剂量在 2 小时内静脉滴入。

2）介入溶栓疗法：适用于发病后 10 天内或合并肺栓塞时。方法：用 UK 灌注。①高剂量法：导管到位后先行团注量灌注，15 分钟内注入 UK 25 万 U，然后以 25 万 U/h 速度连续灌注 4 小时，以后剂量减为 12.5 万 U/h 灌注；②低剂量法：先团注，15 分钟内注入 5 万 U，然后以 5 万 U/h 速度灌注；③中等剂量法：15 分钟内团注 10 万 U，然后以 10 万 U/h 灌注。UK 的剂量范围为 140 万～1600 万 U，平均用量为 400 万 U。灌注时间为 15～74 小时，平均 30 小时。血栓溶解后，经导管团注肝素 5000U，然后以 800～1000U/h 速度静滴，以防血栓再形成。另一方案为 UK 4000U/min 连续灌注，直至血运建立，再以 2000U/min 灌注，直至血栓完全溶解。溶栓率可高达 88%。亦可考虑应用相应剂量的链激酶溶栓治疗。

（4）介入治疗：腔内法下腔静脉滤网置放术，目的是通过在下腔静脉内放置滤网，使下腔静脉血栓脱落后不至于引起肺栓塞。

（5）手术治疗：静脉血栓摘除术自 20 世纪 70 年代起，随着取栓后血栓复发的报道越来越多，使得人们对取栓术的价值提出质疑，而溶栓治疗的安全性逐步提高，也使得取栓手术受到一定的限制。然而仍然有些学者认为取栓手术见效快、安全且简单，只要掌握好适应证，方法改进，并配合抗凝治疗，其成功率还是相当高的。

2. 慢性下肢静脉阻塞的治疗　物理治疗利用弹力绷带或弹力袜，能明显改善患者的症状，减轻患肢胀痛感，加速肿胀消退。药物治疗一般选择口服华法林、噻氯匹定或氯吡格雷等。腔内介入治疗主要针对大血管，利用静脉造影明确狭窄的部位后，用球囊导管扩张，并放置支架，恢复管腔内径。手术治疗主要是再建静脉旁路，主要有大隐静脉-腘静脉旁路术，耻骨上静脉旁路术和股-腔静脉等人造血管旁路术。

【预防】

避免输入对静脉壁有刺激的溶液，早期拔除静脉插管，积极治疗静脉曲张，对防止血栓性浅静脉炎或深静脉血栓形成有一定作用。对有深静脉血栓形成倾向而又须手术者，可在术前 2 小时采用小剂量肝素 5000U 皮下注射。术后 2 次/日，持续 5～7 天，或术后第 4 天口服华法林；或手术前、后各用低分子右旋糖酐（分子量 2 万～4 万）500ml 静滴，以后隔天一次，共 3 次。口服具有激活纤溶酶作用的同化类固醇激素——司坦唑醇（羟甲雄烷吡唑）5mg，2 次/日，可降低自发性浅静脉炎患者的血栓形成的发生率；术后也可采用肝素 5000U 和二氢麦角胺 0.5mg 联合皮下注射，2 次/日，共 5 天，预防效果更佳；也可用口服双嘧达莫或阿司匹林预防。手术时对邻近四肢或盆腔静脉周围组织的操作应轻巧，避免对静脉壁的损伤。术后避免在小腿或腘窝下垫枕，以免影响小腿静脉回流。对大手术后、产后或慢性疾病需长期卧床者，应鼓励患者在床上进行下肢的主动活动，并作深呼吸和咳嗽动作；必要时可作踝关节被动踏板运动，穿长筒弹力袜或采用充气长筒靴间歇压迫法和腓肠肌电刺激法；术后能起床者尽可能早期下床活动，促使小腿肌肉活动，增加下肢静脉回流。手术创伤后 36 小时内皮下注射低分子量肝素 4000～5000U，每 12 小时一次，可预防深静脉血栓形成。

参考文献

1. 张延龄，吴肇汉. 实用外科学. 第 3 版. 北京：人民卫生出版社，2012.

2. Guideline for management of vasculitis syndrome (JCS 2008). Japanese Circulation Society. Circ J，2011，75(2)：474-503.

3. Saadoun D，Lambert M，Mirault T，et al. Retrospective analysis of surgery versus endovascular intervention in Takayasu arteritis：a multicenter experience. Circulation，2012，125(6)：813-819.

4. Ogino H, Matsuda H, Minatoya K, et al. Overview of late outcome of medical and surgical treatment for Takayasu arteritis. Circulation, 2008, 118(25): 2738-2747.

5. Goundry B, Bell L, Langtree M, et al. Diagnosis and management of Raynaud's phenomenon. BMJ, 2012(7)344: e289.

6. Piazza G, Creager MA. Thromboangiitis obliterans. Circulation, 2010, 121(16): 1858-1861.

7. Meissner MH, Gloviczki P, Comerota AJ, et al. Early thrombus removal strategies for acute deep venous thrombosis: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. J Vasc Surg. 2012, 5: 1449-1462.

16

第二十三章　心脏移植中的内科问题

王齐兵

心脏移植(heart transplantation)是将供体的健康心脏植入受体胸腔，部分或完全替代受体患病的心脏，从而达到维持循环功能的目的。心脏移植自20世纪初开展以来，从实验研究发展到临床应用。同种心脏移植(原位移植、异位移植)已成为治疗终末期心脏病的一种公认有效的方法。现今，随着手术水平的提高、器官保存的改进、新的免疫抑制剂的问世，心脏移植在供体与受体选择、移植术后监护治疗、抗排斥治疗方案、感染及其他并发症的早期诊断和治疗等方面取得了新的进展，接受移植的患者获得了良好的生存率。异种心脏移植尚处于实验研究阶段，将来可能有助于解决供体心脏供不应求的问题。

【适应证和禁忌证】

心脏移植是治疗终末期心脏病尤其是顽固性心力衰竭和(或)无法外科矫正的复杂先天性心脏病的行之有效的方法。然而，成功的心脏移植有赖于其合并症控制情况，并取决于终生药物治疗的依从性。因此，审慎选择受体是心脏移植成功的先决条件。在进行心脏移植前，应对潜在受体患者进行严格评估：①心力衰竭的严重程度，是否已处于终末期；②识别任何潜在的可逆性因素；③评价目前药物治疗的合理性；④其他器官系统会否影响手术成功率；⑤术后能否延长寿命并改善生活质量。

(一) 适应证　心脏移植的适应证包括各种终末期心脏病，其中晚期心力衰竭(心衰)是最常见的移植适应证，约5%来自其他适应证，如难治的致命性心律失常和顽固性心绞痛等。通常，受体的选择标准为：

1. 终末期心力衰竭[NYHA Ⅳ级，LVEF<20%；峰值氧耗(VO_2 max)<12ml/(kg·min)]，经充分的药物治疗无效，且其基础心脏病不适于外科手术矫正或矫正后无效者。

2. 心源性休克需要持续静脉应用正性肌力药物支持或机械循环支持者。

3. 经皮冠状动脉介入或外科血运重建无效的顽固性或严重心绞痛者。

4. 顽固性致命性心律失常对药物治疗、导管消融和(或)植入式心脏除颤起搏器治疗无效者。

5. 术后药物治疗依从性及心理耐受性良好者。

(二) 禁忌证　筛选移植适应证时还应除外增加短期围术期风险或影响术后长期生存的严重合并症。

1. 绝对禁忌证　①存在影响患者长期生存的系统性疾病，预期寿命<2年者(如艾滋病、恶性肿瘤、系统性红斑狼疮、系统性肉芽肿或淀粉样变仍处于活动期)；②伴有其他重要脏器的不可逆性损害(如严重肝、肾、脑功能障碍、阻塞性肺病(F_{EV1}<1L/min)等)；③不可逆的重度肺动脉高压(肺动脉收缩压>60mmHg，肺血管阻力>6个Wood U，平均跨肺压差>15mmHg)；④供体与受体的ABO血型不配。

2. 相对禁忌证　①年龄>70岁；②任何活动性感染(心室辅助装置相关性感染除外)；③活动性消化道溃疡病；④严重糖尿病伴有终末器官损害(神经病变、肾病或视网膜病变)；⑤严重周围血管或脑血管疾病(周围血管病变无法经外科或经皮介入治疗，症状性颈动脉狭窄，踝臂指数<0.7，未矫正的腹主动脉瘤>6cm)；⑥病态肥胖症(BMI>35kg/m²)或恶病质(BMI<18kg/m²)；⑦肾功能不全(血清肌酐>2.5mg/dl或肌酐清除率<25ml/min)；⑧严重肝功能障碍[血清胆红素>2.5mg/dl，血清转氨酶>3倍正常值，INR>1.5(未用华法林)]；⑨严重肺功能障碍(F_{EV1}<40%预计值)；⑩新近6～8周内肺梗死；⑪难治性高血压；⑫不可逆的神经性或神经肌肉性疾病；⑬活动性精神病或

社会心理不稳定；⑭6个月内有滥用药物、烟草或酒精史；⑮3个月内有肝素诱发的血小板减少症史。

【术前准备】

（一）供体的准备　谨慎选择和有效处理供体心脏（供心）对心脏移植的成功至关重要，故对供心的来源及质量应认真筛选。供心的选择标准为：①已证实脑死亡者，年龄为男性<45岁、女性<50岁；②供体与受体的体重之差<20%；③供心冷缺血时间<4小时，供体无长时间的心脏骤停、严重低血压或机械通气；④无糖尿病、严重高血压、高脂血症、恶性肿瘤、活动性感染或心脏病史；⑤心脏的各项检查正常，包括心电图、胸部X线片、超声心动图，甚至冠状动脉造影等。在供心初步选定之后，还应进行血型匹配、淋巴细胞交叉试验、肝炎病毒、艾滋病毒、巨细胞病毒及鼠弓形体等病原微生物方面的检查，结果要求血型一致、淋巴细胞交叉试验阴性、无上述病原微生物的证据，人类白细胞相关抗原（HLA）检查可因供体短缺及匹配困难之故而省略。

在未取得供心之前，对心脏供体的处理原则应包括恢复和维持血流动力学稳定，保持各器官尤其是心脏的充足灌注，以保证移植后的器官功能正常，同时应积极处理与脑死亡有关的并发症，并预防性使用无肾毒性的抗生素。在取得供心之后，应在4小时内进行心脏移植，以免供心冷缺血时间过长导致心肌损害。

（二）受体的准备　受体在等待心脏移植期间，应持续、有效地治疗心衰。机械辅助循环方法可作为向心脏移植过渡的治疗手段，包括主动脉内球囊反搏（IABP）、体外循环、左右心室离心泵辅助循环、左心室辅助装置及全人工心脏等。积极采取预防发生心脏性猝死（SCD）的措施。另外，术前应预防性使用抗生素，一般可应用万古霉素和头孢菌素。有些器官移植中心在患者的肾功能或白细胞正常时，术前还给予环孢素或硫唑嘌呤作为排异反应的预防措施。

【术后处理】

心脏移植术后，早期处理除侧重于监测和维持血流动力学稳定外，还应及时处理心律失常，注意监测和发现可能的急性排异反应并给予积极的免疫抑制治疗、防治感染及其他并发症等。

（一）血流动力学处理　在术后早期阶段，移植心脏可因手术创伤、肺动脉高压、保存期缺血性损伤或急性排异反应等因素发生一过性心脏抑制，出现早期心衰或低心排血量，这是导致围术期死亡的重要原因（约占25%）。血容量不足、心律失常、水电解质与酸碱平衡紊乱、感染及抑制心肌的药物等均可导致低心排血量。当心脏排血指数（cardiac index，CI）<3.0L/(min·m²)时，即认为是低心排血量，对此应根据具体原因、有创性血流动力学参数及临床表现，采取适当的治疗措施，如可应用一氧化氮（NO）、硝酸甘油或硝普钠、前列腺素E_1（PGE_1）等肺动脉血管扩张剂，也可应用正性肌力药物，加强利尿处理；对经上述药物治疗无效的患者，可予机械辅助循环支持治疗。

（二）心律失常处理　由于移植心脏是去神经化心脏，其对神经和体液调节的反应降低，术后可因缺氧、水电解质酸碱平衡紊乱、排异反应、机械损伤或刺激等原因出现各种心律失常，其中半数以上可发生窦性或交界性心动过缓、室性心律失常（主要是室性期前收缩及非持续性室性心动过速）。对此，除纠正原因或诱因外，应给予相应的抗心律失常药物治疗，但应用剂量较未去神经化的心脏更大。例如，经静脉输注异丙肾上腺素或心外膜临时起搏均可获得并维持适当的心率，茶碱或β_2受体兴奋剂（如沙丁胺醇）对缓慢心律失常者也常有效，并可减少对安置永久起搏器的需要。

（三）排异反应及其防治　心脏排异反应主要经由巨噬细胞、细胞因子及T淋巴细胞参与的细胞免疫反应所介导，也可由B淋巴细胞参与的体液免疫介导，并称为血管性排异反应。排异反应依据出现的时间和组织学、免疫学标准，可分为三种主要类型：超急性（术后数分钟至数小时发生）、急性（1周后至数年内）和慢性（1年后发生的冠状动脉血管病）排异反应。超急性排异反应是指移植心脏在循环重建后的数分钟至数小时内突发功能丧失，但在目前应用HLA分型技术后非常罕见。该现象由已有对移植心脏血管内皮细胞上同种（异体）抗原的抗体所介导，这些抗体可修饰促血管内血栓形成的补体，随后导致移植心脏血管床发生快速闭塞，并迅即出现心脏移植物完全衰竭。

急性排异反应或急性细胞介导性排异反应是一种针对移植心脏的单核细胞（主要是淋巴细胞）的炎症反应。一般常见于移植术后的第一周至数年内，术后第一年的发生率可达40%，但多数（>80%）发生于术后约3个月时。排异反应的起始和协调的关键事件是T-细胞激活，后者由细胞因子白介素-2所调控。慢性者为手术1年后发生的冠状动脉病。目前，心脏排异反应仍是受体的主要致病和死亡（约占死亡的40%）原因。

1. 排异反应的预防　对排异反应应及早使用免疫抑制药物预防，皮质类固醇加环孢素和（或）硫唑嘌呤是最常用的预防方案。一般在术中或术后数小时先应用甲泼尼龙：先静脉注射500mg，随后125mg，每8小时一次，共3次；然后改为泼尼松口服，1mg/(kg·d)，并在2周左右减量至0.4mg/(kg·d)或更小剂量维持，最后在一年内逐渐停用。环孢素在术后第1天或第2天在肾功能恢复到适当程度时使用，静脉给药：0.5～2mg/(kg·d)，口服：6～10mg/(kg·d)，此后逐渐减量并维持在2mg/(kg·d)左右。环孢素对肝和肾有较大的毒性作用并可引起高血压，应根据药物浓度仔细调整剂量，尤其在同时使用抗高血压药物者中。硫唑嘌呤的常用剂量为1.5～2mg/(kg·d)，当白细胞<4×10⁹/L时停用。

2. 排异反应的监测　除超急性排异反应外，其他类型的排异反应，可从以下三个方面加以识别：①临床表现：患者因应用免疫抑制药物，排异反应较迟缓和隐蔽，但在发生排异反应时可出现一些异常临床表现，例如：全身不适、疲倦、焦虑、嗜睡、食欲减退、低热、活动耐力下降或劳力性气促；体检发现心率增快、心律失常、舒张期奔马律或心包摩擦音等，其中奔马律很有诊断意义；②无创性检查：超声心动图示左心室舒张功能减退，左心室重量增加，室间隔及左心室后壁增厚，回声光点增粗、不匀，心内膜回声增强和心功能异常；心电图示 QRS 电压下降；外周血淋巴细胞计数、可溶性白细胞介素 2 受体(SIL-2R)水平增高等；③心内膜下心肌活检(endomyocardial biopsy，EMB)：是诊断急性排异的金标准。根据国际心肺移植协会的分级标准判断排异反应的轻重，可指导抗排异反应的治疗(表 16-23-1)。判定排异反应的组织学指标包括间质水肿、间质单核细胞浸润、细胞浸润中转化淋巴细胞(大淋巴细胞)增加、心肌细胞变性和(或)坏死、血管改变等五个方面。此外，还应注意与再灌注或缺血引起的心肌损害、感染性心肌炎、移植后淋巴细胞增殖反应及 Quilty 效应(为界限分明的淋巴细胞浸润而血管基质完整)相鉴别。

表 16-23-1　心脏移植中细胞介导的排异反应分级系统

2004 年分级		1990 年分级	
0 级	无排异	0 级	无排异
1 级，轻度	间质和(或)血管周围浸润，至多 1 个灶性肌细胞损害	1 级，轻度	
		A—局灶性	局灶性血管周围和(或)间质性浸润，无肌细胞损害
		B—弥漫性	弥漫性浸润，无肌细胞损害
2 级，中度	2 个或以上浸润灶，伴有肌细胞损害	2 级，中度(局灶性)	1 个浸润灶，伴有肌细胞损害
3 级，重度	弥漫性浸润，伴有多灶性肌细胞损害；水肿±出血±血管炎±	3 级，中度	
		A—局灶性	多灶性浸润，伴有肌细胞损害
		B—弥漫性	弥漫浸润，伴有肌细胞损害
		4 级，重度	弥漫、多形性浸润，伴有广泛肌细胞损害；出血±血管炎±

EMB 可经由颈静脉或股静脉途径进行。国外所用方案为：术后 1 个月，每周行 EMB 一次；术后 1～6 个月，每 2 周一次；以后逐渐延长间隔时间，术后 6～12 个月，每月一次；术后 1 年以后，每半年一次。国内的经验认为，在细致的临床观察和系列的无创检查监测下，不必频繁地进行心内膜活组织检查也能很好地识别排异反应，而当怀疑发生急性排异反应时不必等心肌活检证实，应尽早给予甲泼尼龙冲击治疗，以免延误治疗时机。

3. 排异反应的治疗

(1) 超急性排异反应：以急性泵衰竭为突出表现，须用大剂量的皮质类固醇、环磷酰胺及去血浆疗法，但疗效差、死亡率高，通常须立即再次心脏移植。

(2) 急性排异反应：为最常见的排异反应，多由细胞免疫引起，可出现于心脏移植后的任何阶段。应立即给予甲泼尼龙冲击疗法，500～1000mg/d 静脉滴注，连续三天；若排异反应未缓解，可给予 OKT_3，5mg/d，连续 10～14 天，或兔或马抗淋巴细胞球蛋白(ATG，ATGAM)，甚至全身淋巴结放疗(2.4～6.4Gy)，如仍无效应考虑再次心脏移植。排异反应若属中度，可增加皮质类固醇剂量，静脉或口服用药，如无效加用抗淋巴细胞药物。心脏移植后 3 个月以上出现的排异反应，可将泼尼松增加至 100mg/d，连续 3 天，然后在两周内逐渐减量至原剂量。排异反应若属轻度，仅需增加环孢素的剂量即可。一般不增加其他免疫抑制药。排异反应若属轻度持续性，可加用甲氨蝶呤，每周 15mg，分 3 次给予，共 8～16 周。若排异反应反复发生，可给予全身淋巴结照射，总剂量为 5～10 周内 2.4～12Gy，此时硫唑嘌呤应停用或减量。也可给予甲氨蝶呤。若治疗无效，则应考虑再次心脏移植，但后者的预后差。

(3) 急性或慢性血管性排异反应：见于心脏移植后早期或后期，由体液免疫介导，与移植心脏的冠状动脉病变有关，慢性者常在病变已达十分严重的阶段才被发现，是患者后期死亡的主要原因，目前缺乏有效的治疗手段。

【并发症】

心脏移植术后并发症包括感染、移植心脏血管病(cardiac allograft vasculopathy，CAV)以及肿瘤等。另外，移植术后 5 年，超过 90%的受体会发生高血压，至少 80%有高脂血症，以及 30%以上有糖尿病。进展性肾功能不全则是一个可能限制应用钙依赖磷酸酶抑制剂的潜在问题。

(一) 感染　心脏移植后容易发生各种病原体的感染。常见的病原体为葡萄球菌属、肠杆菌属、假单胞菌属、曲霉菌、深部念珠菌、放线菌属等，以及巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、肺囊虫、兔弓形虫等。常见部位为肺、血液、泌尿系统、胃肠道和手术切口。术后半年内为感染的高峰时期。细菌

和真菌感染多在术后1个月内发生。病毒感染多见于术后2个月以内。肺囊虫病多发生于术后2～6个月。兔弓形虫病多见于术后半年以内。6个月以后在没有额外增加免疫抑制剂情况下，感染的发生率与普通人群差异不大。心脏移植后的感染多数无典型症状。应定期拍胸片，提取气管分泌物或其他相应标本做有关细菌学或病毒学方面的检查，识别感染病原菌，及时给予强有力的抗生素治疗或抗病毒治疗。更昔洛韦和阿昔洛韦可用来治疗或预防巨细胞病毒或单纯疱疹病毒的感染。磺胺增效剂和磺胺甲基异噁唑可预防肺囊虫感染。乙胺嘧啶可预防兔弓形虫感染。

（二）移植心脏血管病（CAV）　CAV在心脏移植术后5年的发病率高达50%，是影响患者术后中长期存活的重要疾病。CAV的发病机制目前尚不清楚，一般认为是由免疫机制（细胞免疫和体液免疫）及非免疫因素（如受体为男性、肥胖、高血压、高脂血症、吸烟、糖尿病或胰岛素抵抗，供体年龄较大、供心有问题等）参与造成血管内皮损伤、平滑肌增生、内膜增厚，以至冠状动脉阻塞，最终移植心脏衰竭。其中，免疫学因素和抗排异反应药物的应用是CAV发病的重要原因。研究表明，CAV发病可能与巨细胞病毒感染、淋巴细胞毒性抗体、T淋巴细胞介导的血管内膜内皮炎、急性排异反应损伤、移植心脏缺血损伤等有关。CAV的病理学特点有别于传统上的冠状动脉粥样硬化，其发病早期先累及移植心脏远端小血管、进而心肌内和心外膜动脉，表现为冠状血管内膜弥漫性向心性增生、管腔狭窄，晚期可有局灶性粥样硬化斑块、内膜增厚或两者并存，但侧支循环和钙化少见。本病的早期识别较困难，冠状动脉造影（包括冠脉CTA）和血管内超声仍然是检测CAV的可靠手段，在心脏移植术后1年CAV的检出率为12%、5年为42%。由于严重内膜增厚所致的冠脉代偿性扩大和重构，冠状动脉造影常可低估病变的严重程度，而冠脉内超声检出CAV尤其是应用多巴酚丁胺负荷时更为敏感和特异。近来有研究显示，若发现室壁运动异常则是预测发生心脏事件的重要指标。目前对CAV尚无有效的预防方法，有小样本临床研究表明，钙通道阻断药（地尔硫䓬）和他汀类有预防CAV的作用。

（三）肿瘤　心脏移植后患肿瘤的风险逐渐增加，肿瘤发生率约为常人的3倍。最常见的有恶性淋巴细胞增生性疾病和肺癌，其他还有Kaposi肉瘤、非霍奇金病等。治疗可采用减少免疫抑制药物用量、放射治疗、手术切除（孤立性病灶）、抗病毒治疗（阿昔洛韦、更昔洛韦）、α干扰素和抗B细胞抗体等措施。

参考文献

1. Hertz MI, Aurora P, Christie JD, et al. Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: A quarter century of thoracic transplantation. J Heart Lung Transplant, 2008, 27: 937-942.

2. Futterman LG, Lemberg L. Cardiac Transplantation: A Second Chance for Extending Life. Am J Crit Care, 2008, 17: 168-172.

3. Haddad H, Isaac D, Legare JF, et al. Canadian Cardiovascular Society Consensus Conference Update on Cardiac Transplantation 2008: Executive Summary. Can J Cardiol, 2009, 25(4): 197-205.

4. Mancini D, Lietz K. Selection of Cardiac Transplantation Candidates in 2010. Circulation, 2010, 122: 173-183.

5. Costanzo MR, Dipchand A, Starling R, et al. The International Society of Heart and Lung Transplantation Guidelines for the Care of Heart Transplant Recipients. J Heart Lung Transplant, 2010, 29(8): 914-956.

第二十四章　心血管系统药物的临床药理

山缨　范维琥

第一节　β肾上腺素能受体阻断药

β肾上腺素能受体阻断药（β-adrenergic blocking agents）简称β阻断药，最早应用于心绞痛和心肌梗死的治疗，其后陆续被应用于高血压、肥厚型心肌病、心力衰竭等疾病，在心血管疾病治疗中占有重要地位。

【药理作用】

（一）β_1选择性　β阻断药根据其对交感神经β_1受体的选择性阻断作用可分为选择性和非选择性β阻断药。β_1

选择性阻断药，如比索洛尔、阿替洛尔、美托洛尔等在较低剂量时主要阻滞 β_1 受体，对支气管和外周血管影响较弱。在较大剂量应用时，β_1 阻断药仍然能阻断 β_2 受体。

（二）内在拟交感胺活性　有些β阻断药对 β_1 或 β_2 受体有内在拟交感胺活性，它们在阻断交感儿茶酚胺对受体作用的同时尚有部分激动β受体的作用。无内在拟交感胺活性的β阻断药，撤药反应少。近年研究表明，β阻断药对心肌梗死后二级预防具有重要的保护作用，但这些研究中所选用的β阻断药都是无内在拟交感胺活性的药物，因此，目前对有拟交感胺活性的β阻断药临床应用利弊尚无定论，有待于进一步研究。

（三）α肾上腺素能受体活性　有些β阻断药（如拉贝洛尔）能同时阻断α受体和β受体。拉贝洛尔阻断α受体的作用是酚妥拉明的1/6～1/10，而阻断β受体的作用是普萘洛尔的1/2～1/4，其阻断α受体的作用是阻断β受体作用的1/4～1/16。和其他β阻断药一样，它能有效治疗高血压和心绞痛，但它额外的α受体阻断作用还会降低外周血管阻力。这种同时兼有α阻断作用的β阻断药是否在临床上更有益处尚待研究。卡维地洛是另一种兼有α阻断作用的β阻断药，其阻断 α_1 受体的作用是阻断β受体作用的1/10，以毫克和毫克相比，此作用比普萘洛尔强4倍。阿尔马尔也是一种兼有α和β阻断作用的β阻断药，其作用比大致为1∶8。

（四）β阻断药的膜稳定作用　部分β阻断药有膜稳定作用，即降低细胞膜 Na^+ 通透性，抑制 Na^+ 快速进入细胞膜。过去曾认为β阻断药抗心律失常作用系膜稳定作用引起，但后来发现很多β阻断药无膜稳定作用，同样有抗心律失常作用，且这些药物达到具有膜稳定作用时的血药浓度远远超过治疗浓度。因此，目前认为β阻断药的抗心律失常作用与膜稳定作用几乎无关。常见有膜稳定作用的β阻断药有阿替洛尔和普萘洛尔。

（五）β阻断药的药代动力学　尽管β阻断药作为一大类药，治疗作用相似，但药代动力学有很大不同（表16-24-1）。其芳环结构的差异导致胃肠吸收程度、肝脏首过代谢、脂溶性、蛋白结合率和体内分布容积、生物转化、代谢产物活性和肾脏清除率等不同，这些都会影响临床疗效。

表16-24-1　常用β阻断药的药理特性

	内在拟交感胺活性	选择性	血浆半衰期（小时）	脂溶性	首过代谢	血浆蛋白结合率（%）
普萘洛尔	－	$\beta_1\beta_2$	1～6	＋＋＋	＋＋	90
阿替洛尔	－	β_1	6～7	－	－	10
美托洛尔		β_1	3～7	＋	＋＋	12
比索洛尔	－	β_1	9～12	＋	－	30
拉贝洛尔	－	αβ	6～8	＋＋＋	＋＋	90
卡维地洛	－	αβ	6	＋	＋＋	95
醋丁洛尔	＋＋	β_1	8～13	－	－	15
吲哚洛尔	＋	$\beta_1\beta_2$	4	＋	＋	55

注：＋：阳性作用；－：阴性作用

（六）β阻断药的基因多型性　基因多型性或合用其他影响肝代谢的药物都会影响美托洛尔、卡维地洛和普萘洛尔的代谢。美托洛尔主要通过细胞色素 P_{450} 酶CYP2D6进行氧化代谢，慢代谢型（不到10%的白种人）者药物清除半衰期显著较快代谢型者延长，因此，这类患者采用美托洛尔每日一次即可控制心绞痛，而快代谢者则需要每日2～3次用药。美托洛尔的代谢还受其他经CYP2D6代谢的药物影响。已有少量研究发现不同基因型的不稳定型心绞痛患者采用β阻断药治疗，生存率存在一定差异。

【在心血管疾病中的应用】

（一）抗心绞痛作用　β阻断药是治疗心绞痛的重要药物，其抗心肌缺血的主要机制是：①降低心肌氧耗、降低心率、血压和心肌收缩力；②增加冠脉血流：通过减慢心率增加舒张期的灌注时间，增加侧支血流和缺血区域血供再分布；③预防或减少冠状动脉粥样硬化斑块破裂及血栓形成；④减少微血管的损伤；⑤稳定细胞和溶酶体膜；⑥抑制心肌细胞凋亡。

早期以安慰剂为对照的不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死临床研究证实了β阻断药能减少心肌梗死再发和反复发作心肌缺血，但21世纪以来的研究对β阻断药能否降低这类患者死亡率还无十分肯定的证据。临床实践中对不稳定型心绞痛和非ST段抬高型心肌梗死患者，只要无禁忌证，仍建议在症状出现24小时内加用口服β阻断药，并维持至出院后。

对于急性ST段抬高型心肌梗死，β阻断药应用可分为

两阶段：早期用药和长期用药。再灌注治疗时代前的临床研究发现β阻断药可通过减慢心率、降低氧耗和延长舒张期增加心内膜下血供，减少梗死面积，降低恶性心律失常发生。但在再灌注治疗时代，早期用药对部分患者可能有潜在危害，如诱发心源性休克的风险增加，目前建议在ST段抬高型心肌梗死早期应谨慎给予β阻断药静脉制剂，尤其是在合并心力衰竭、低血压或血流动力学不稳定的患者。每2～5分钟间隔静脉给予美托洛尔5mg时，必须保证患者心率不低于60次/分，收缩压不低于100mmHg。口服制剂也应从小剂量开始，逐步加量。用药期间若有不良反应发生或患者新出现β阻断药禁忌证，则应停药。早期没用静脉β阻断药或早期存在β阻断药禁忌的患者，应定期重新评估禁忌证，对合适患者尽早开始口服β受体阻断药治疗。

（二）抗高血压作用　β阻断药的降压疗效和副作用因药物种类和制剂不同而异，其降压作用具有相对平缓的量效曲线，血压下降同时不伴有周围血管阻力的降低。尽管β阻断药作为一级预防提供的心脏保护作用较其他降压药少，但它对高血压合并冠心病或心衰患者进行二级预防有重要作用。

β阻断药与非二氢吡啶类钙通道阻断药合用时需警惕有无显著负性频率和负性传导作用，与噻嗪类利尿药合用可能会加重代谢紊乱。

（三）抗充血性心力衰竭作用　β阻断药有负性肌力作用，易加重心力衰竭患者的临床症状，早年被禁用于心力衰竭患者中，但新近的广泛研究已表明交感神经系统慢性过度激活在慢性充血性心力衰竭的发病机制中占有重要作用。循环儿茶酚胺过多会导致：①心肌肥厚、凋亡、纤维化，促进心肌重构，损害收缩功能；②β受体下调；③房性和室性心律失常；④心肌缺血；⑤肾排钠受损；⑥外周血管收缩。因此，β阻断药的应用能减缓或逆转左心室重构，降低心力衰竭患者的病死率和病残率。现行慢性心衰的治疗指南推荐，对目前或既往曾有心力衰竭症状、射血分数降低史的患者，在心衰临床症状稳定时应给予β阻断药治疗，除非存在禁忌证或不能耐受。一旦左心室收缩功能不全诊断明确，应尽早给予β阻断药治疗，而不应拖延至给予足够剂量的ACEI和利尿药后再加用。对症状轻微或无症状的左心室收缩功能不全患者，也应给予β阻断药治疗，旨在减轻左心室重构，延缓疾病发展。对NYHA(纽约心脏协会)Ⅳ级的心力衰竭患者，需待病情稳定(4天内未静脉用药、已无液体潴留并体重恒定)后，在严密监护下由专科医师指导应用。急性心衰患者也不宜给予β阻断药治疗。β阻断药还能降低心力衰竭患者的猝死发生率。

目前被证实能显著降低慢性心衰患者病死率的β阻断药有三种：比索洛尔、美托洛尔缓释片和卡维地洛，前两者是选择性β_1受体阻断药，卡维地洛则兼有α_1受体阻断作用和β_1和β_2受体阻断作用。β阻断药治疗心衰时需从小剂量开始，若能耐受，则每2周左右逐渐递增，不宜加量太快，否则易导致体液潴留而加重心衰症状。因此，在开始用药前需最佳化利尿药剂量，用药过程中若出现症状加重或体重增加，可增加利尿药剂量。

（四）抗心律失常作用　β阻断药属于第二类抗心律失常药，能延长有效不应期。对房室折返型室上性心动过速，β阻断药能改善60%～80%患者的症状，减少发作，尤其对伴有缺血性心肌病或充血性心力衰竭者更安全有效。静脉应用β阻断药还能有效控制房扑、房颤的快速心室率。对冠心病患者的室性心律失常，也有一定的抑制作用。

【常用β阻断药】

（一）卡维地洛　非心脏选择性β阻断药，兼有抗氧化和α受体阻断作用。大量随机对照试验证实其在心力衰竭和心肌梗死后左心室功能不全的患者中有显著降低病死率的作用。

（二）美托洛尔　是心脏选择性β_1阻断药，在急性心肌梗死患者中应用能显著降低其病死率，具有良好心肌保护作用。其短效静脉制剂也广泛用于心肌缺血和心肌梗死的治疗中。在急性缺血患者中，可静脉用药，5mg静脉快速推注，每5分钟应用一次，最多可连用3次，静脉用药前心率应不低于60次/分、收缩压不低于100mmHg。此后可以口服制剂维持。

（三）比索洛尔　是心脏选择性β_1阻断药，广泛用于高血压、心力衰竭和心肌缺血治疗中。CIBIS-2研究的结果显示，它能显著降低心力衰竭患者的总病死率和猝死发生率。

（四）阿替洛尔　是心脏选择性β阻断药，目前应用于心绞痛、心肌梗死后保护和高血压治疗中。它属脂溶性药物，半衰期相对较长。但有关阿替洛尔对终点事件影响的临床研究都没有发现它能减少冠脉事件，因此虽然目前阿替洛尔在心肌梗死后心肌保护中得到广泛应用，但缺乏大规模随机对照研究结果证实。此药在我国使用远少于西方国家。

（五）艾司洛尔　是一种供静脉给药、快速起效、作用时间短的选择性β_1阻断药。它在体内代谢迅速，清除半衰期约9分钟。在负荷量0.5mg/kg，继以0.05～0.3mg/(kg·min)的剂量静脉给药时，5分钟内即可达到稳态血药浓度(如不用负荷量，则需30分钟达稳态血药浓度)。可用于心房颤动、心房扑动时控制心室率、高血压急症的处理(表16-24-2、表16-24-3、表16-24-4)。

【耐受性和不良反应】

既往认为我国人群对β阻断药的耐受性较西方人群差，因此临床应用剂量偏小。但近年在我国开展的大规模双盲、安慰剂对照临床试验(COMMIT/CCS-2)中显示，中国人群对β阻断药也有良好耐受性，发生二度Ⅱ型或三度

表 16-24-2　β阻断药治疗高血压的常用剂量

药　　物	剂　　量	备　　注
阿替洛尔	25～100mg，1 次/日	心脏选择性
比索洛尔	2.5～20mg，1 次/日	心脏选择性，联合用药时作为一线用药
卡维地洛	6.25～25mg，1～2 次/日	兼有 α、β阻断作用，易发生体位性低血压
艾司洛尔	0.5mg/kg	短效静脉用药制剂
拉贝洛尔	100～400mg，2 次/日	兼有 α、β阻断作用
美托洛尔	25～100mg，2 次/日	心脏选择性
美托洛尔缓释片	23.75～200mg，1 次/日	长效制剂
普萘洛尔	10～120mg，2 次/日	非心脏选择性
阿尔马尔	10～20mg，1 次/日	兼有 α、β阻断作用

表 16-24-3　β阻断药治疗心绞痛的常用剂量

药　　物	剂　　量	药　　物	剂　　量
阿替洛尔	50～200mg，1 次/日	美托洛尔缓释片	23.75～200mg，1 次/日
比索洛尔	10mg，1 次/日	普萘洛尔	10～40mg，2 次/日
美托洛尔	25～100mg，2 次/日	阿尔马尔	5～10mg，1～2 次/日

表 16-24-4　β阻断药治疗充血性心力衰竭的常用剂量

药　　物	初始剂量	最大剂量
美托洛尔缓释片	12.5～25mg，1 次/日	200mg，2 次/日
比索洛尔	1.25mg，2 次/日	10mg，1 次/日
卡维地洛	3.125mg，2 次/日	25mg，2 次/日 （若体重>85 公斤：50mg，2 次/日）

房室传导阻滞的比例为 0.9%，与安慰剂相似（1.0%），也与西方同类研究相似，因此在东西方人群中并没有观察到任何明显的种族差异，但仍需注意个体差异。

β阻断药的主要不良反应有心动过缓、房室传导阻滞和负性肌力作用。所有β阻断药几乎都有致支气管痉挛的作用，但小剂量 β_1 阻断药的致气道痉挛作用最小，一般不易产生不良后果，但对慢性阻塞性肺病（COPD）者仍需慎用。β阻断药的其他副作用有疲乏、性功能障碍、对糖代谢和脂代谢的不利影响可能会削弱β阻断药降低心肌缺血患者心血管事件的有益作用。

长期应用β阻断药治疗心绞痛的患者骤然停药可能会加重心绞痛的发生，甚至有引发心肌梗死和死亡的报道。

β阻断药的主要禁忌证有支气管痉挛性肺病、心脏传导阻滞或病态窦房结综合征（未安装人工心脏起搏器）。胰岛素依赖性糖尿病患者需慎用。

第二节　肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂

近十余年来，肾素-血管紧张素-醛固酮系统抑制剂（renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors，RAASI）包括血管紧张素转换酶抑制剂（angiotensin converting enzyme inhibitor，ACEI）、血管紧张素Ⅱ受体阻断药（angiotensin receptor blocker，ARB）和醛固酮拮抗药，在心血管疾病治疗中的地位逐渐确立。另外，新型肾素抑制剂也在近期得到研发，2007 年 5 月第一个肾素抑制剂阿利吉仑（aliskiren）已经美国 FDA 批准正式上市。

【作用机制】

研究发现，ACEI 能抑制血管紧张素Ⅱ所介导的血管收缩（图 16-24-1），同时减少缓激肽的降解，后者能促进扩血管因子（如一氧化氮和前列腺素等）生成。ACEI 还能抑制组织（如心脏和肾脏局部）肾素血管紧张素系统，减少血管和心肌重构，减少炎症和血栓栓塞危险，并延迟肾病的进展。所有这些药理机制使 ACEI 在高血压、心力衰竭等疾病治疗中占有重要地位。随着研究的深入，发现在应用 ACEI 以后，仍有部分血管紧张素Ⅰ转换成血管紧张素Ⅱ，系通过非 ACE 依赖途径进行。ARB 能竞争性地与血管紧张素Ⅱ的Ⅰ型（AT_1）受体结合，因此，理论上可

以全面阻断血管紧张素Ⅱ的缩血管作用。血管紧张素Ⅰ向血管紧张素Ⅱ转化过程中还同时会产生血管紧张素(1～7)，它也是一种内源性的ACE底物和抑制剂，和血管紧张素Ⅰ及缓激肽一样，具有扩张血管作用，其降压作用是通过激活和释放血管扩张因子，如前列腺素、一氧化氮，促进缓激肽扩血管作用所介导。血管紧张素除有血管收缩作用外，还能使醛固酮水平增高，而醛固酮能促进水钠潴留，交感激活，并最终促进心肌和血管纤维化。尽管ACEI能短期降低醛固酮水平，但长期应用ACEI，醛固酮水平并不能得到长期抑制，即所谓"醛固酮逃逸"现象。螺内酯能竞争性抑制醛固酮敏感的肾集合小管的钠通道，促进钠水排出，保留钾离子。此外，螺内酯还能抑制心脏和体循环系统的醛固酮受体，改善心室和血管重构。

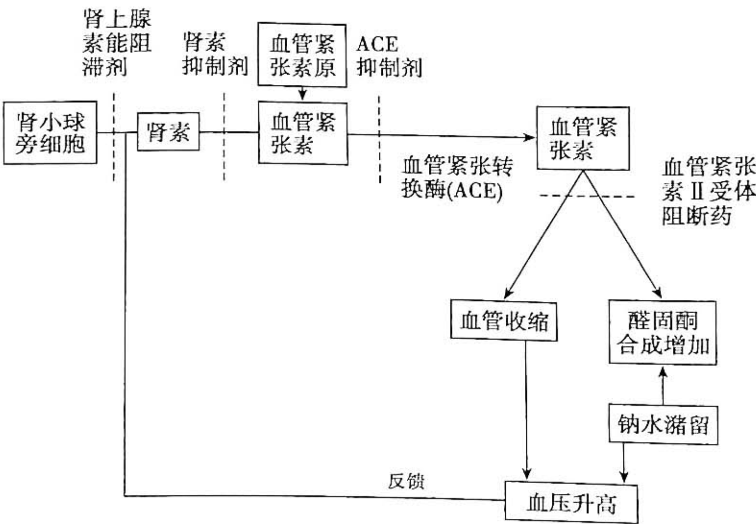


图 16-24-1　肾素-血管紧张素-醛固酮系统示意图及四个可抑制其活性的作用环节(以虚线表示)

【药理作用】

(一) 血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)

1. 分类　ACEI可根据其与ACE分子中锌原子相结合的配体不同分为三类：含巯基、含羧基和含膦酰基ACEI(表16-24-5)。

表 16-24-5　不同血管紧张素转换酶抑制剂的药代动力学特点

药物	清除半衰期(h)	肾脏清除率(%)	肾功能不全时(CrCl 10～30ml/min)剂量
含巯基ACEI			
苯那普利	11	85	2.5～10mg，2次/日
卡托普利	2	95	6.25～12.5mg，2次/日
佐芬普利	4.5	60	7.5～30mg，2次/日
含羧基ACEI			
西拉普利	10	80	0.5～2.5mg，1次/日
依那普利	11	88	2.5～20mg，1次/日
赖诺普利	12	70	2.5～5mg，1次/日
培哚普利	>24	75	2mg，1次/日
奎那普利	2～4	75	2.5～5mg，1次/日
雷米普利	8～14	85	1.25～5mg，1次/日
群多普利	16～24	15	0.5～1mg，1次/日
含膦酰基ACEI			
福辛普利	12	50	10～40mg，1次/日

注：CrCl：内生肌酐清除率

2. 药代动力学特点　不同ACEI口服吸收率有很大差别(25%～75%)。有些药物原药没有活性，只有在经肝脏或胃肠道组织水解后成为有活性的代谢产物。药物峰浓度一般出现在服药后1～4小时。大多数ACEI经肾脏排泄，但福辛普利、群多普利等经肝肾双通道排泄。卡托普利在机体内清除迅速，作用时间小于6小时，而雷米普利拉(雷米普利活性代谢产物)和群多普利酸在机体内清除较其他ACEI慢。在充血性心力衰竭患者中，药物吸收和生物转化减慢，起效慢，同时肾脏滤过率减少致药物清除减少，血浆浓度增高，作用时间延长，因此在有严重肾功能减退患者(肌酐清除率≤30ml/min)，应减少ACEI的用量。但由于福辛普利、群多普利等能同时经尿液和胆汁排泄，因此它们在肾功能损害患者中的清除率不受影响，一般不需调整剂量。

(二) 血管紧张素受体阻断药(ARB)　目前临床应用的ARB有氯沙坦、缬沙坦、替米沙坦、伊普沙坦、坎地沙坦、奥美沙坦等。从结构看，大多数ARB有一个相似的联苯四唑环结构，但侧链各不相同。伊普沙坦没有联苯四唑环结构，而有与氯沙坦相似的苯基咪唑结构。这些结构的不同导致不同ARB药代动力学和药效有所差别，主要表现在与AT_1受体的亲和力、口服生物利用度、口服吸收率和代谢及清除率等(表16-24-6)。

表16-24-6　不同ARB的药代动力学特点

	坎地沙坦酯	伊普沙坦	厄贝沙坦	氯沙坦	缬沙坦	替米沙坦	奥美沙坦
活性代谢产物	有	无	无	有	无	无	有
AT_1拮抗作用	非竞争性	竞争性	非竞争性	竞争性	竞争性	非竞争性	竞争性
生物利用度	34%～56%	13%～15%	60%～80%	33%	25%	30%～60%	25%
蛋白结合率	99.5%	98.0%	90.0%	98.7%	95.0%	>98%	99%
主要清除途径	肾(60%)	肾(90%)	胆道(75%)	胆道(70%)	胆道(80%)	胆道(100%)	胆道(50%)，肾(50%)
半衰期	9～12小时	5～7小时	11～15小时	2小时	6小时	24小时	12～18小时

氯沙坦经肝脏细胞色素P_{450}转换酶代谢为有活性的产物EXP3174，此代谢产物活性是母体药物的10～40倍，能发挥强大的阻断血管紧张素Ⅱ的作用。坎地沙坦酯是母体药物，在小肠内转换为有活性的坎地沙坦，因此它不属于经肝脏代谢的药物。不同ARB口服吸收率有很大差别，最低的是伊普沙坦(13%)，最高的是厄贝沙坦(60%～80%)，但这种差别没有导致显著临床作用差异。所有ARB药物生物利用度不受食物影响。大多数ARB药物都以原型经肾脏和胆道系统排泄，但氯沙坦经肝脏CYP3A4和CYP2C9代谢为活性和非活性产物后经肠道和尿道排泄，分别占60%和35%，厄贝沙坦经CYP2C9代谢为非活性产物，原药和代谢产物主要经胆道排泄，约占80%。

(三) 直接肾素抑制剂　阿利吉仑是第一个被美国FDA批准用于高血压治疗的直接肾抑制剂。它口服吸收差，生物利用度小(3%)，口服后1～3小时达峰。水溶性高，可与人类肾素活性位点特异性结合，半衰期长(40小时)。主要经粪便和尿液以原型药物排泄。

【临床应用】

(一) 高血压　ACEI是公认的一线降压药物，单药治疗与其他降压药疗效相当。在盐敏感、低肾素水平的高血压患者中，单用ACEI疗效略差。以ACEI为基础的治疗与安慰剂相比，还能提供额外的心血管保护作用。

ACEI降压作用的量效关系曲线在低剂量时较陡直，此后趋于平坦。不会引起水钠潴留或心率加快，剂量递增较安全，但心力衰竭患者例外。加用利尿药可增加ACEI的降压疗效。各种ACEI比较试验显示，在对等剂量时，其降压疗效和耐受性相当。

利尿药和ACEI合用有协同作用，其机制是利尿药能通过排钠刺激RAAS，使血压处于血管紧张素Ⅱ依赖状态，即便是很小剂量的利尿药(氢氯噻嗪12.5mg/d)与ACEI合用也能获得明显的血压下降。ACEI的降压效应在与二氢吡啶类或非二氢吡啶类钙阻断药合用时能得到更显著的发挥。

ACEI在大规模多中心随机对照试验中已被证实能降低慢性收缩性心力衰竭和冠心病患者的再入院率和病死率。在糖尿病或非糖尿病所致的慢性肾病患者中，ACEI类药物也能降低肾小球囊内压，从而有效降压、减少蛋白尿并保护肾功能。但ACEI也可能引起肾脏低灌注，因此ACEI用药早期(2个月内)，血肌酐可轻度上升。目前认为，只要上升不超过30%，长期用药有有益的肾脏保护作用，无须撤药。肾动脉狭窄或单侧肾患者，RAS抑制剂可引起显著的肾灌注降低，可能会诱发急性甚至持续的肾功能衰竭。总之，ACEI在伴有心力衰竭、冠脉缺血和肾病的患者中应用能得到特别的益处。

ARB也是治疗高血压的一线药物，与其他种类降压药如ACEI、利尿药、钙阻断药的降压疗效相当。ARB与ACEI的最大不同是ARB大多经肝肾双通道排泄，而

ACEI大多经肾脏排泄。目前临床应用的六种ARB药物在推荐剂量内降压疗效相当，与利尿药合用时作用增强。另外，ARB与周围性α阻断药、钙通道阻断药和醛固酮受体拮抗药合用时往往能使血压进一步下降。但若在ACEI已是大剂量时加用ARB并不加强降压作用，反而会促进肾功能不全。以ARB为基础的降压治疗能减缓2型糖尿病合并肾病患者的肾脏损害进展。

直接肾素抑制剂阿利吉仑能有效降低血压，减少左心室肥厚。研究发现，阿利吉仑与ARB合用能提供额外的降压益处。之所以此两药可以合用，是因为非肾素酶，如组织蛋白酶D和糜蛋白酶也可将血管紧张素原转变为血管紧张素Ⅰ和Ⅱ，此通路不受肾素抑制剂抑制。目前研究发现，除可能有短暂的血钾升高外，阿利吉仑与ARB降压疗效相当。目前欧美市场该类药物已广泛应用，但仍有学者认为，在未获得该类药物对高血压患者硬终点影响的结果前，仍应谨慎应用。妊娠妇女禁用RAS系统抑制剂。

（二）充血性心力衰竭

1. ACEI和ARB　大量前瞻性、双盲、安慰剂对照研究已经证实ACEI在慢性心力衰竭患者中的显著疗效。高剂量用药能较低剂量更有效降低心衰住院率。

ARB适用于EF≤40%的症状性或非症状性心衰不能耐受ACEI的患者，不能耐受原因是指干咳、皮疹和血管神经源性水肿，而非ACEI所致高血钾或肾功能不全。目前尚无ARB治疗慢性心力衰竭的临床疗效优于ACEI的证据。3种ARB药物（氯沙坦、缬沙坦和厄贝沙坦）曾被用于心衰临床研究中（CHARM-Alternative Trial，Val-HeFT和ELITE-Ⅱ等研究），证实ARB与ACEI一样能有效逆转左心室肥厚、改善患者症状、减少住院和延长生命。理论上ARB和ACEI合用会比单用更有效，但这一观点在多项临床试验中并未得到支持，而且ARB和ACEI合用会使高钾血症和肾功能恶化的机会增加。不过已有临床试验证实，在不能耐受ACEI的患者中，采用ARB治疗，患者仍可得到明显疗效。

在已接受ACEI治疗的NYHA Ⅱ～Ⅳ级的心衰患者中应用肾素抑制剂阿利吉仑能较安慰剂组获得更大幅度的NT-proBNP下降（ALOFT研究）。目前正进行阿利吉仑Ⅲ期研究，评估阿利吉仑单用、阿利吉仑-依那普利合用和依那普利单用的疗效和安全性，主要终点为心血管死亡，NYHA Ⅱ～Ⅳ级心衰患者因心衰再入院率（ATMOSPHERE研究）。

2. 醛固酮拮抗药　与ACEI和ARB一样，螺内酯通过抑制心肌和血管内醛固酮受体，调节心室和血管重构，防止心肌肥厚和纤维化。过去，螺内酯仅用于严重充血性心力衰竭、难治性水肿和低血钾患者，随着对心力衰竭醛固酮逃逸现象的认识及一些临床研究证实，心力衰竭患者对螺内酯合并ACEI治疗的耐受性良好，且能改善严重心力衰竭患者症状，降低病死率，螺内酯在慢性心力衰竭中的应用得到重视。目前推荐醛固酮拮抗药应用于EF<35%的NYHAⅢ或Ⅳ级、且已接受标准心衰治疗（包括利尿药、ACEI和β阻断药）的患者。治疗也应从小剂量逐步递增至临床研究中证实有效的目标剂量（表16-24-7）。依普利酮（eplerenone）是近几年研制的高选择性作用于盐皮质激素受体的药物。EPHESUS是一项心肌梗死后心力衰竭患者应用依普利酮的疗效和生存率研究，急性心肌梗死伴左心室功能不全和心力衰竭患者在最佳药物治疗基础上使用依普利酮，能进一步降低病死率和病残率。使用中应随访电解质，尤其是警惕高钾血症的产生。

表16-24-7　ACEI、ARB和醛固酮拮抗药的剂量和治疗建议

药物	治疗高血压剂量	治疗心力衰竭的初始剂量	治疗心力衰竭靶剂量
苯那普利	5～40mg，1次/日	—	—
卡托普利	12.5～100mg，2～3次/日	6.25mg，3次/日	50mg，3次/日
依那普利	2.5～20mg，1～2次/日	2.5mg，2次/日	10～20mg，2次/日
福辛普利	5～10mg，1次/日	5～10mg，1次/日	40mg，1次/日
赖诺普利	2.5～40mg，1次/日	2.5～5mg，1次/日	20～40mg，1次/日
培哚普利	2～16mg，1次/日	—	—
奎那普利	5～80mg，1次/日	5mg，2次/日	20mg，2次/日
雷米普利	2.5～20mg，1次/日	1.25～2.5mg，1次/日	10mg，1次/日
群多普利	1～8mg，1次/日	1mg，1次/日	4mg，1次/日
坎地沙坦	4～32mg，1次/日	4～8mg，1次/日	32mg，1次/日
氯沙坦	25～100mg，1次/日	12.5～25mg 1次/日	100mg，1次/日
缬沙坦	80～320mg，1次/日	40mg，2次/日	160mg，2次/日

续表

药物	治疗高血压剂量	治疗心力衰竭的初始剂量	治疗心力衰竭靶剂量
厄贝沙坦	75～300mg，1次/日	—	—
奥美沙坦	10～40mg，1次/日	—	—
替米沙坦	20～80mg，1次/日	—	—
阿利吉仑	150～300mg，1次/日	—	—
螺内酯	25～50mg，2次/日	12.5～25mg，1次/日	25～50mg，1次/日
依普利酮	—	25mg，1次/日	50mg，1次/日

注：—：无资料

（三）冠心病　虽然RAS抑制剂没有直接的治疗心绞痛的适应证，但这类药物能显著减少冠心病患者长期的缺血事件。ACEI在心肌梗死后、缺血或非缺血性左心室功能不全患者中的临床研究发现，ACEI能显著改善左心室肥厚、血管重构、动脉硬化进展、斑块破裂和血栓形成，改善心肌氧需和氧供平衡。

【剂量和不良反应】

（一）剂量　ACEI、ARB和肾素抑制剂治疗高血压的剂量见表16-24-7。ACEI治疗心衰时，一般从小剂量开始逐渐递增，直至靶剂量（临床试验中证实能提高生存率的剂量），并维持使用。与ACEI一样，ARB也应从小剂量开始，逐级递增，直至到达靶剂量（见表16-24-7）。

（二）不良反应　ACEI的副作用与血管紧张素Ⅱ的阻断和缓激肽的积聚有关，总发生率处于可接受的低水平范围内。常见副作用有低血压，但大多数患者无明显症状，可继续使用。应用ACEI后出现的轻度肾功能不全，部分原因可能是心功能改善，心排血量增加、肾脏灌注改善而出现，并非真正的肾功能不全，而有些与ACEI减少肾血流灌注而降低肾小球滤过率有关，需仔细区别。ACEI可引起高钾血症，在慢性肾病患者或合并应用保钾利尿药、醛固酮拮抗药者中更多见。因此用药后一周需监测血钾水平和肾功能，如果血钾＞6.0mmol/L，或血清Cr升幅＞50%，或Cr＞265μmol/L（3mg/dl）应停用ACEI。其他副作用，如味觉障碍、皮疹、咳嗽等都可在停药后恢复。需注意的是临床医师在因ACEI引起咳嗽而做停药决定时应慎重，心力衰竭本身也易引起咳嗽，但这种咳嗽可随着心功能的好转而减少。ACEI引起的咳嗽一般为干咳，多在用药后较早期出现，停药后7～10天自行消失。虽然ACEI引起的血管性水肿发生率低，但是严重时会致命，它可发生于用药后的几周至几个月，对已知有血管性水肿病史的患者不宜再给予任何一种ACEI，对应用ACEI发生血管性水肿者也应立即停药处理。ACEI类药物有致畸作用。因此ACEI类药物的绝对禁忌证包括血管性水肿、ACEI过敏、妊娠、双侧肾动脉狭窄。左心室流出道梗阻者不宜使用ACEI。ARB类发生低血压、肾功能不全和高钾血症的几率与ACEI相当，但发生咳嗽的副作用明显减少。

醛固酮拮抗药的主要不良作用是出现致死性的高钾血症，尤其是在有肾功能不全病史患者中。因此血肌酐水平高于2.5mg/dl（或eGFR＜30ml/min）或血钾高于5.5mmol/L患者不推荐使用。对有适应证的患者，在开始用药3天和1周时都需复查血钾和肾功能，若耐受，稳定患者可在6个月后再次复查。对肾功能逐步恶化的患者必须考虑终止醛固酮拮抗药使用。心衰患者由于螺内酯非特异性地与盐皮质激素受体结合而有明显的抗雄激素和促雌激素的作用，在RALES研究中有10%男性患者出现了女性型乳房发育，对严重患者，可改用依普利酮。

第三节　利　尿　药

【分类和药理作用】

利尿药（diuretics）主要通过抑制肾脏重吸收钠，促进体内钠、水排出。按其在肾脏的作用部位进行分类，噻嗪类利尿药主要抑制远端肾小管的钠转运；袢利尿药主要作用于髓袢升支的钠钾转运，产生显著排钠作用。噻嗪类利尿药和袢利尿药在排钠的同时都有排钾作用。醛固酮拮抗药能竞争性抑制醛固酮敏感性的肾集合小管钠通道，促进钠水排出，保留钾离子。

【在心血管疾病中的应用】

（一）高血压　噻嗪类利尿药是一类重要的降压药物，可以单用或与其他降压药联用产生协同作用。它的降压作用可以分为三阶段：急性、亚急性和慢性，分别产生于用药后1～2周、数周和数月。急性期阶段主要通过排钠利尿使细胞外容量减少，心排血量减少；亚急性期，降压作用逐渐由血浆容量减少向外周血管阻力降低转变，后者因小动脉管壁钠负荷降低所致；慢性阶段，降压作用的机制以降低外周血管阻力为主。噻嗪类药物，如氢氯噻嗪的量效关系曲线在剂量超过25mg/d后趋于平坦，但许多不良反应则与大剂量应用有关，如对代谢的影响包括低钾血症、低镁血症、糖耐量异常等，在小剂量应用（氢氯噻嗪12.5～25mg

d)时较少见。大量研究表明，小剂量利尿药能有效防止高血压患者的靶器官损害、预防心血管事件发生，且耐受性良好。利尿药和其他种类降压药物合用，能发挥更有效的协同降压作用，现被广泛用于各种高血压治疗的复方制剂中。总体来说，利尿药是一种价格极其便宜，但仍能提供很多临床益处的降压药。

近年来，螺内酯也逐渐被应用于原发性高血压的治疗，单用或与噻嗪类利尿药合用。它起效缓慢，首剂后的峰效应在48小时或其后，递加疗效常常在几周后出现，持续多月，不受人种和尿醛固酮分泌率的影响。螺内酯还可作为难治性高血压的联合用药之一。

（二）充血性心力衰竭　利尿药治疗后数小时至数天就能减轻充血性心力衰竭患者的症状及体征，降低心脏充盈压；长期应用可使患者运动耐量增加，生活质量提高。利尿药对心力衰竭患者病死率和病残率的影响尚不明确，现主张对所有存在（或曾有）心力衰竭症状并伴体液潴留者均给予利尿药，同时给予ACEI和β阻断药。

【剂量和不良反应】

常见利尿药剂量和不良反应见表16-24-8。

表16-24-8　常用利尿药

药物	剂　量	备　注
噻嗪类利尿药		
氢氯噻嗪	12.5～50mg，1次/日	副作用有低钾、低镁血症
吲哒帕铵	1.25～5mg，1次/日	
袢利尿药		
呋塞米	10～80mg，2～3次/日	作用持续时间短，需每日多次剂量
托拉塞米	2.5～50mg，1～2次/日	作用持续时间长，生物利用度稳定
保钾利尿药		
螺内酯	25～100mg，1～2次/日	副作用有剂量依赖性男子女性型乳房发育，半衰期长，高钾血症
氨苯蝶啶	12.5～150mg，1～2次/日	副作用为高钾血症
阿米洛利	5～10mg，1～2次/日	常合用氢氯噻嗪，以增强疗效，减少钾的潴留
依普利酮	50～200mg，1～2次/日	高选择性作用于醛固酮受体，抗雄激素作用少

尽管呋塞米是最常用的袢利尿药，但其口服的生物利用度波动于40%～70%，而托拉塞米的生物利用度超过80%。除托拉塞米外，大部分袢利尿药都是短效的（<3小时），通常每天需要给药两次。在急性充血性心衰发作时，需要静脉应用利尿药，通常为短效的袢利尿药，反复多次给药能较单次大剂量给药利尿作用强，且造成的生理紊乱少。淤血症状缓解后，仍需维持利尿治疗，保持理想的干体重。托拉塞米可能在治疗顽固性心衰或右侧心衰时更有效。

利尿药长期应用的主要不良反应是电解质紊乱、神经内分泌激活、低血压和肾功能不全，如低钾、低镁、低钠血症（主要发生于噻嗪类利尿药），高钾血症（所有保钾利尿药），男子女性型乳房（螺内酯），低钙血症（袢利尿药）和高尿酸血症，这些副作用通常呈剂量依赖性。噻嗪类利尿药有磺胺类药物相似结构，故慎用于磺胺类药物过敏的患者。螺内酯长期应用会出现促孕激素分泌和抗睾酮等副作用，产生男子女性型乳房发育，与剂量相关，停药后可以恢复，但所需时间较长。醛固酮拮抗药的另一副作用是高钾血症，常见于螺内酯与血管紧张素受体拮抗药合用的患者，尤其是在肾小球滤过率下降的患者中更多见。

第四节　有机硝酸酯类药物

有机硝酸酯类药物（organic nitrates）在人体内能快速转换为一氧化氮（NO），后者激活平滑肌细胞和血小板的鸟苷酸环化酶，使单磷酸环化鸟苷（cGMP）增加，促进血管扩张和抑制血小板聚集，发挥一系列药理作用。

【药理作用】

硝酸酯类能促进血管扩张，主要扩张静脉和大冠状动脉，对部分外周小动脉和微血管床也有扩张作用，降低心脏前后负荷，减少需氧量20%～40%。它能扩张冠脉大血管和直径大于100μm的动脉，改善冠脉循环，促进侧支血流，抑制冠脉痉挛。硝酸酯类药物对更小动脉和阻力血管没有作用。硝酸酯类还有一定程度的抑制血小板聚集作用，在体外实验、动物实验和正常人群、心绞痛和心肌梗死患者中都已证实。

【常用制剂】

不同硝酸酯类药物的药代动力学有很大差别（表16-24-9）。

表 16-24-9　常用口服或含服硝酸酯类药物

	常用剂量	起效时间(min)	作用维持有效时间
舌下硝酸甘油片	0.3～0.6mg(舌下含服)	2～5	20～30min
口服二硝酸异山梨酯	10～60mg，2～3次/日	15～45	2～6h
口服缓释二硝酸异山梨酯	80～120mg，1次/日	60～90	10～14h
口服单硝酸异山梨酯	20mg，2次/日	30～60	3～6h
口服缓释单硝酸异山梨醇酯	60～120mg，1次/日	60～90	10～14h

（一）硝酸甘油　舌下含服硝酸甘油仍然是心绞痛发作时的最佳药物选择。舌下含服能避免肝脏首过代谢，循环中药物浓度短暂而有效升高，硝酸甘油的半衰期非常短，迅速转化为两种无活性的代谢产物，从尿中排出。0.3～0.6mg舌下含服，大部分患者5分钟内起效，如果症状未缓解，可再次用药，但15分钟内不宜超过1.2mg。硝酸甘油片曝光后易失效，必须保存在暗色容器中。硝酸甘油静脉滴注可用于治疗急性冠脉综合征，从5～10μg/min剂量起始，逐步递增至5～20μg/min，剂量递增应避免引起反射性心动过速或动脉低血压，正常血压者平均动脉压可维持于比基线下降10%左右，高血压患者血压控制于比基线下降30%，应避免收缩压低于90mmHg。

（二）单硝酸和二硝酸异山梨酯　循环中二硝酸异山梨酯经肝脏首过代谢后转化为5-单硝酸异山梨酯，比二硝酸异山梨酯更具活性。5-单硝酸异山梨酯口服吸收完全，生物利用度接近100%，30分钟至2小时达峰浓度，血浆半衰期为4～6小时。一旦这些有机硝酸酯类药物的血浓度达到稳态后，耐受性也会同时产生。因此目前硝酸酯长效制剂在使用时都需要留有一定的无药时间间隙，以避免产生药物耐受性。

各类硝酸酯类药物均有静脉制剂，可用于缓解心绞痛症状或心功能不全急性发作时。

【在心血管疾病中的应用】

硝酸酯类药物可用于缓解和预防各类心绞痛发作，包括各种类型的稳定型心绞痛(劳力性、非劳力性)和不稳定型心绞痛。临床上也用于缓解急性心肌梗死时的胸痛症状。静脉给予硝酸酯尤其适用于合并高血压危象或心衰的急性心肌梗死患者。

无论是用于治疗心绞痛还是心力衰竭，若血中硝酸酯药物浓度持续偏高多个小时，及多次给药之间缺乏硝酸酯空白期，均易产生硝酸酯耐药。避免硝酸酯耐药最好的方法是采用短效口服硝酸酯，留一段药物空白时间。

【不良反应】

硝酸酯类药物的主要不良反应是头痛，但随着用药时间延长，头痛可以缓解。其次是低血压反应，发生于10%使用小剂量静脉硝酸酯类药物患者(尤其心衰患者)中，在减慢滴速和停药后可以恢复，口服硝酸酯类药物中较少发生低血压反应。部分患者在刚开始应用时会觉疲乏，甚至出现黑朦或晕厥。

硝酸酯类药物和磷酸二酯酶5抑制剂，如西地那非合用，可能引起严重持久的低血压反应，甚至威胁生命。因此，服用西地那非24小时内不宜应用任何硝酸酯类药物，包括短效的舌下含服硝酸甘油片。

第五节　钙通道阻断药

钙通道阻断药(calcium channel blocker，CCB)可以抑制多种钙通道依赖的心血管功能，抑制血管平滑肌细胞收缩，促进外周血管和冠脉扩张。主要用于高血压、心绞痛和室上性心动过速的治疗。

【分类和药理作用】

人类主要有三种钙通道：L、N和T通道，与心脏有关的是L和T通道。L通道主要分布于心肌和心脏传导组织、平滑肌细胞、脑、肾上腺和肾脏中。L通道或受体阻断可阻止钙内流入细胞，通过降低钙浓度抑制肌肉收缩，使平滑肌扩张，心肌收缩力降低，减缓窦房结冲动发放，延长房室传导时间。T通道分布于血管、肾上腺、脑、肾和心脏传导组织以及病理状态下的心肌，如心肌病者的心肌组织，阻断T通道也会使心率减慢。T通道主要在窦房结和房室结组织的除极化过程中具有重要作用。目前大部分钙通道阻断药均作用于L通道，但作用位点和结果各不相同。

CCB根据其结构可大致分为两类：二氢吡啶类和非二氢吡啶类(表16-24-10)。二氢吡啶类通过阻断平滑肌细胞钙通道，使外周和冠脉血管扩张，其对窦房结和房室结的作用是因交感活性反射加强所致。最早问世的二氢吡啶CCB是硝苯地平，它能迅速扩张血管，降低血压，但是这种快速的外周血管扩张会引起显著的低血压和反射性交感兴奋、心动过速以及肾素血管紧张素系统激活。后期研制的长效制剂，如氨氯地平、非洛地平等，因血管扩张而引起的不良反应大大减少。非二氢吡啶类药物阻断平滑肌钙通道，使外周和冠脉扩张，并减慢心率，延长房室结传导。地尔硫䓬和维拉帕米都可通过负性频率和负性传导作用而有效地终止室上性心动过速。

16

【药代动力学特点】

所有 CCB 都是通过肝酶系统代谢，肝酶活性在合用西咪替丁、抗真菌药物、或有肝功能不全时被抑制，而在合用苯妥英和苯巴比妥时被加强。

（一）维拉帕米 扩张外周动脉，但不增加心排血量和左心室射血分数。有显著的负性肌力和负性频率作用。普通片口服后血浆达峰时约 0.5～1 小时，清除半衰期 3～7 小时。长期用药或合并有肝肾功能不全时血浆半衰期延长，在有显著肝功能不全的患者中剂量应减少 50%～75%。在肌酐清除率低于 30ml/min 时，剂量应减少 50%。维拉帕米的生物利用度为 10%～20%，血浆蛋白结合率为 87%～93%。母药及其活性代谢产物去甲维拉帕米 75% 经肾脏，25%经胃肠系统排泄。维拉帕米缓释片口服后达峰时间 4～6 小时，清除半衰期 4.5～12 小时，生物利用度与普通片相似，能平稳控制 24 小时血压。

（二）地尔硫䓬 作用与维拉帕米相似，但对心脏的抑制作用较弱。口服吸收 90%，生物利用度 45%，起效时间 15～30 分钟，达峰时间 1～2 小时，清除半衰期 4～7 小时，蛋白结合率 80%～90%。地尔硫䓬在肝脏中经乙酰化转为去乙酰基地尔硫䓬，其活性是母体药物的 40%。地尔硫䓬约有 35%经肾脏排泄，65%经胃肠系统排泄。地尔硫䓬缓释片达峰时间约 6～11 小时，清除半衰期约 5～7 小时。

（三）二氢吡啶类 CCB 主要扩张动脉，其负性肌力作用较非二氢吡啶类 CCB 小。氨氯地平和非洛地平常规剂量时不抑制心肌收缩力，可用于左心室收缩功能不全患者。硝苯地平普通片口服后迅速吸收，血浆达峰时间 20～45 分钟，作用维持 4～8 小时，半衰期短，现已较少应用。但硝苯地平控释制剂能维持 24 小时稳定血浓度，每天仅需服药一次，现已取代短效普通制剂。同样，半衰期较长的二氢吡啶类 CCB 如氨氯地平、非洛地平、尼卡地平等，血管选择性高，用于高血压或心绞痛治疗时疗效和安全性均较好。拉西地平、乐卡地平和贝尼地平血浆半衰期虽不长，但具有较强的亲脂性，能与细胞膜紧密结合，从而发挥持久的钙通道阻断作用，也是长效的 CCB。

【在心血管疾病中的应用】

钙通道阻断药用于治疗高血压、心绞痛和室上性快速心律失常。短效二氢吡啶类 CCB 会造成血压急骤下降，诱发心肌缺血。长效或缓释制剂使用简便，药物释放强度减弱，副作用减少，作用时间延长，血压下降平缓，其长期缓慢低程度交感神经激活作用不会引起显著的心血管危险性。CCB 对各种高血压患者均有降压作用，可作为伴有心绞痛、间歇性跛行的高血压患者的一线降压药，但在有收缩功能不全的心力衰竭患者中要慎用地尔硫䓬和维拉帕米，此时可考虑选用长效二氢吡啶类 CCB。相反，伴有左心室肥厚、舒张功能不全的心力衰竭和室上性心动过速存在时，有负性频率作用的地尔硫䓬和维拉帕米应优先考虑。CCB 还可以和多种降压药物联合应用，如 β 阻断药、ACEI 和外周 α 阻断药等。以 CCB 为基础的多种药物联合治疗能显著降低脑卒中的发生率，尤其是老年高血压患者。

【剂量】

（一）静脉用药

1. 维拉帕米 静脉给药用于中止快速心律失常，5～10mg 静脉推注（2 分钟内），15～20 分钟后可重复给药。

2. 地尔硫䓬 为控制快速心律失常可静脉给药 0.25mg/kg（2 分钟内），必要时，15～20 分钟后可重复给药，继以 5～15mg/h 的速度静脉滴注维持。

（二）口服用药 见表 16-24-10。

表 16-24-10 钙通道阻断药的剂量

药 物	总 剂 量	备 注
二氢吡啶类		
氨氯地平	2.5～10mg，1～2 次/日	长效
非洛地平	2.5～20mg，1 次/日	与西柚汁合用时血浆浓度上升
尼卡地平	20～40mg，3 次/日	与西柚汁合用时血浆浓度上升
乐卡地平	10～20mg，1 次/日	长效
拉西地平	2～8mg，1 次/日	长效
贝尼地平	2～8mg，1 次/日	长效
硝苯地平控释片	30～90mg，1 次/日	
非二氢吡啶类		
地尔硫䓬普通片	30～60mg，3 次/日	短效制剂需要多次给药
地尔硫䓬缓释片	90～180mg，1 次/日	
维拉帕米普通片	40～120，3 次/日	短效制剂需一日三次服药
维拉帕米缓释片	120～480mg，1 次/日	

【不良反应和药物相互作用】

见表 16-24-11。

表 16-24-11　钙通道阻断药的不良反应、禁忌证和药物相互作用

种类	不良反应	禁忌证	与药物和食物相互作用
二氢吡啶类	头痛、外周水肿、面色潮红、反射性心动过速(短效制剂更明显)、皮疹、头晕、低血压、齿龈增生	药物过敏者。短效药物不宜用于高血压急诊、急性心肌梗死和脑卒中	西柚汁与部分药物(尼卡地平)。有报道芬太尼与部分钙阻断药合用致严重低血压。H_2受体拮抗药可上调二氢吡啶类药物的生物利用度
非二氢吡啶类	负性肌力、恶心、心动过缓、头晕、外周水肿、低血压、心脏传导阻滞、便秘	急性心肌梗死、一度以上房室传导阻滞、心力衰竭、肺水肿	H_2受体拮抗药可上调地尔硫䓬生物利用度。β阻断药可能加重负性肌力和负性传导作用。抑制卡马西平、环孢素、地高辛、奎尼丁和茶碱代谢

第六节　洋地黄类及其他正性肌力药物

【洋地黄】

洋地黄是一类历史悠久的正性肌力药物，广泛应用于充血性心力衰竭的治疗中，同时有负性传导作用，因此也用于控制房颤或房扑的心室率。

(一) 药理作用　抑制心肌细胞膜上的 Na^+、K^+-ATP 酶，使 Na^+-K^+ 交换减少，细胞内 Na^+ 积聚，促进 Na^+-Ca^{2+} 交换，从而使细胞钙内流增加，心肌收缩力增加，心排血量增加。后者使迷走神经兴奋性增高，心率减慢，此过程不增加心肌耗氧量。治疗剂量的洋地黄还能减慢房室传导。

(二) 临床应用　DIG 研究发现洋地黄不降低慢性充血性心力衰竭患者病死率，但能显著改善收缩性心力衰竭患者的临床症状。目前治疗指南建议，如果充血性心力衰竭患者在接受了利尿药、ACEI 或 ARB、β 阻断药以后仍然存在心力衰竭的症状，可加用洋地黄来改善。但对左心室收缩功能正常的心力衰竭患者无明显应用价值，且在急性冠脉综合征患者中应用可能会增加不良反应，因此，应慎用于急性心肌梗死患者。

洋地黄还能通过减慢房室传导作用，阻止房颤或房扑时过多的心房冲动传导到心室，从而控制和减慢心室率。

(三) 剂量和不良反应　地高辛起始剂量为 0.0625～0.25mg，每日一次，一周内逐步稳定。由于洋地黄主要通过肾脏排泄，肾功能不全患者应减量或慎用。毛花苷丙(西地兰)用 5% 葡萄糖注射液稀释后缓慢注射，对肾功能正常且 2 周内未使用过洋地黄类药物的成人常用量为首剂 0.4～0.6mg，以后每 2～4 小时可再给 0.2～0.4mg，24 小时总量 1～1.2mg。静脉注射获满意疗效后，可改口服地高辛常用维持量以保持疗效。洋地黄与很多药物存在相互作用，如与维拉帕米、螺内酯和胺碘酮合用会增加洋地黄毒性，因此需要合用时，应减少洋地黄剂量。

洋地黄类治疗剂量和中毒剂量较接近，且个体差异大，因此临床应注意其毒性反应，如胃肠道反应、中枢神经系统反应(黄视和绿视)和心脏的各种心律失常(包括快速型心律失常，如室性期前收缩和室性心动过速等，以及缓慢性心律失常，如窦性心动过缓和房室传导阻滞等)。一旦有毒性反应发生，应立即停用，纠正可能存在的电解质紊乱，如低钾血症，同时酌情给予补钾和补液治疗。

地高辛血浓度监测在评价是否存在洋地黄中毒时非常重要，一般超过 2.0ng/ml 时洋地黄中毒机会增大，但是洋地黄浓度低于此水平时也可能出现洋地黄中毒，尤其是伴有低钾或低镁血症时。

洋地黄类药物的禁忌证包括：①与钙注射剂合用；②任何强心苷制剂中毒；③室性心动过速、心室颤动；④肥厚型梗阻性心肌病(若伴收缩功能不全或心房颤动仍可考虑)；⑤预激综合征伴心房颤动或扑动；⑥缓慢性心律失常包括严重窦性心动过缓和房室传导阻滞。

【其他正性肌力药物】

临床应用的其他正性肌力药物包括 $β_1$ 受体激动剂，如多巴酚丁胺，主要通过激动心脏 $β_1$ 受体，使心肌收缩力增强，心排血量增加，并可轻度激动 $β_2$ 受体，轻度扩张小动脉，降低心脏后负荷，增加肾血流量和尿量。多巴胺有激动 α、β 和多巴胺受体作用，$α_1$ 受体激动可使血管收缩，β 受体激动使心肌收缩力增强，而多巴胺受体激动可使肾灌注增加和少许外周血管扩张。另一类正性肌力药物是磷酸二酯酶抑制剂，如米力农和氨力农，它们也增强心肌收缩力和心排血量。上述药物都能短期改善心力衰竭患者血流动力学，但不能改善患者症状和运动耐量，而且在 PROMISE 研究中还发现米力农导致患者病死率增加。因此，静脉给予

多巴酚丁胺或米力农仅适用于难治性心力衰竭的短期治疗。随着心脏移植手术的逐渐推广，多巴酚丁胺和米力农将会被更多地用作难治性心力衰竭患者等待供体时的过渡治疗。非洋地黄类正性肌力药物剂量见表 16-24-12。

表 16-24-12　非洋地黄类正性肌力药物剂量

药物	剂　量
多巴胺	1～2μg/(kg・min)：主要激动多巴胺受体 2～5μg/(kg・min)：主要激动 β 受体 >5μg/(kg・min)：激动 α 和 β 受体 >10μg/(kg・min)：主要激动 α 受体
多巴酚丁胺	2.5～30μg/(kg・min)
米力农	可给予 50μg/kg 静脉推注(10～20min)，维持量 0.25～0.75μg/(kg・min)
氨力农	可给予 0.5～1mg/kg 静脉推注(5～10min)，维持量 5～10μg/(kg・min)

【新型急性心力衰竭治疗药物】

（一）利钠肽　利钠肽(natriuretic peptide)是一种新型扩血管药物，有利尿和增加尿钠排出作用，间接增加心排血量，抑制心力衰竭患者神经内分泌激活。这类药物逐渐开始应用于急性心力衰竭治疗中，能改善心力衰竭症状，但对病死率和病残率的影响还不清楚，可作为难治性心力衰竭的辅助用药之一，间断给药。目前国内应用的利钠肽是冻干重组人脑钠肽(recombinant human brain natriuretic peptide，rhBNP)，可先给予 1.5μg/kg 静脉推注，继以 0.0075μg/(kg・min)滴注维持。一般短期给药，应用 3 天，主要用于急性心力衰竭或慢性心功能不全急性加重。

（二）钙增敏剂　钙增敏剂是一类作用机制完全不同于传统强心剂的强心药物，它主要通过增加心肌收缩系统对 Ca^{2+} 的敏感性来发挥强心作用，增加心排血量，降低充盈压。此外，它还有良好的抗休克及调节外周血管反应性、改善器官组织血流量作用。左西孟旦(levosimendan)是一种对肌钙蛋白 C 有高亲和力的钙增敏剂，在瑞典等欧美国家已被批准静脉用于治疗心力衰竭。对严重心力衰竭患者，短期给予左西孟旦有明显改善血流动力学指标作用，但目前没有该药对生存率影响的研究资料。左西孟旦半衰期短，约 1 小时，在体内代谢为活性产物 OR-1896，其清除半衰期为 70～80 小时。一般负荷剂量为 6～12μg/kg，维持剂量为 0.1～0.2μg/(kg・min)，持续 24 小时。左西孟旦耐受性尚好，没有明显药物相互作用，有研究发现延长左西孟旦用药时间至 7 天可致心率增快，这可能导致应用于重症患者中安全性下降。

第七节　抗快速心律失常药物

抗快速心律失常药物(antitachyarrhythmia drugs)虽然能改善症状，但受其有限的疗效和可能存在的致心律失常作用所限制，在一些生存率方面的临床研究中，这类药物未能证实其显著益处，某些药物甚至还有致死亡率增加的趋势。

【常用抗快速心律失常药物分类】

常用抗快速心律失常药物可按 Vaughan Williams 方法即按其电生理特性分类(表 16-24-13)。另外还有一种新的分类，即 Sicilian gambit 分类，它按抗心律失常药物对离子通道、受体和膜泵作用不同而分类。

表 16-24-13　常用抗快速心律失常药物的 Vaughan Williams 分类

类　型	药物	离子通道	自律性	传导性	有效不应期	对左心室影响
Ⅰ类钠通道阻断药						
Ⅰa 类	奎尼丁	中等 Na^+ 通道阻断药	↓	↓	↑	—
	普鲁卡因胺	中等 Na^+ 通道阻断药	↓	↓	↑	↓
	双异丙吡胺	中等 Na^+ 通道阻断药	↓	↓	↑	↓
						有抗胆碱能效应·
Ⅰb 类钾转运促进剂	利多卡因	弱 Na^+ 通道阻断药	↓	↑	↓	—
	美西律	弱 Na^+ 通道阻断药	↓	↑	↓	—
Ⅰc 类	普罗帕酮	强 Na^+ 通道阻断药	↓	±	±	↓
Ⅱ类	β 阻断药		↓	↓	↑	↓

续表

类　型	药物	离子通道	自律性	传导性	有效不应期	对左心室影响
Ⅲ类延长复极化药	索他洛尔	强 K^+ 通道阻断药	↓	↓	↑	↓
	胺碘酮	强 K^+ 通道阻断药	↓	↓	↑	—
Ⅳ类钙通道阻断药	维拉帕米	强 Ca^{2+} 通道阻断药	↓	↓	↑（房室结）	↓
	地尔硫䓬	中等 Ca^{2+} 通道阻断药				↓
其他	腺苷	腺苷受体激活，促进 K^+ 外流	↓	↓（房-室）	↑	—

注：↓：降低；↑：增加；—：无变化

莫雷西嗪属Ⅰ类抗快速心律失常药，具体分类尚有不同意见。它可抑制快 Na^+ 内流，具有膜稳定作用，缩短2相和3相复极及动作电位时间，缩短有效不应期。对窦房结自律性影响很小，但可延长房室及希普系统的传导。血流动力学作用轻微，在严重器质性心脏病患者可使心衰加重。

【临床应用】

抗快速心律失常药物的临床应用剂量和药代动力学参数见表16-24-14。

表 16-24-14　抗心律失常药物临床应用参数

药物	静脉用药(mg)		口服用药(mg)		口服达峰时间(h)	半衰期(h)	生物利用度(%)	清除途径	妊娠分级
	负荷	维持	负荷	维持					
奎尼丁	6～10mg/kg 起始，按0.5mg/(kg·min)给药	—	800～1000	300～600，每6小时	1.5～3	5～9	60～80	肝	C
普鲁卡因胺	6～13mg/kg 开始，以0.2～0.5mg/(kg·min)给药	2～6mg/min	500～1000	250～1000，每4～6小时	1	3～5	70～85	肾	C
利多卡因	1～3mg/kg，以20～50mg/min 给药	1～4mg/min	NA	NA	NA	1～2	NA	肝	B
美西律	NA	NA	400～600	150～300，每8～12小时	2～4	10～17	90	肝	C
普罗帕酮	1～2mg/kg		600～900	150～300，每8～12小时	1～3	5～8	25～75	肝	C
普萘洛尔	0.25～0.5mg，每5分钟，总小于0.2mg/kg			10～200mg，每6～8小时	4	3～6	35～65	肝	C
胺碘酮	15mg/min 10分钟给药，1mg/min 用药3小时，改0.5mg/min	1mg/min	800～1600每天，持续7～14天	200～600，每天		56天	25	肾	D
决奈达隆	NA	NA	NA	400mg，每12小时	3～4	13～19	70～90	肝	X
索他洛尔	10mg，1～2分钟给药			80～320，每12小时	2.5～4	12	90～100	肾	B
伊布利特	1mg，10分钟给药	NA	NA	NA	NA	6		肾	C
维拉帕米	5～10mg，1～2分钟给药	0.005mg/(kg·min)		80～120，每6～8小时	1～2	3～8	10～35	肝	C
腺苷	6～18mg(快速)	NA	NA	NA	NA				C

注：NA：无此应用

妊娠分级：A：对照研究提示无致胎儿危险性；B：无对照研究证据，但目前无致胎儿危险性证据，不大可能致胎儿危险性；C：不除外致胎儿危险性，只有在权衡潜在利大于弊时才能应用；D：确定致胎儿危险性，除非有威胁生命或其他更安全措施缺乏，都应避免使用；X：孕妇禁忌

Ⅱ类和Ⅳ类抗快速心律失常药物主要用于快速性室上性心律失常的治疗（分别见本章第一节“β肾上腺素能受体阻断药”、第五节“钙通道阻断药”），其他抗心律失常药物的临床应用如下。

（一）奎尼丁　奎尼丁在不同个体中的有效剂量并不相同，个体差异大。它可引起QT间期延长，尖端扭转型室速，易致奎尼丁晕厥，严重时可导致猝死。由于奎尼丁有α受体阻断作用，因此，用药时可出现低血压反应。其他不良反应包括常见的腹泻、呕吐，血浓度增高时会有耳鸣，较少出现血小板减少症，在合并有传导系统疾病的患者中，可能会出现传导阻滞。

（二）普鲁卡因胺　超过一半人群属于普鲁卡因胺快速乙酰化显型，能迅速将普鲁卡因胺转化为N-乙酰普鲁卡因胺，后者有Ⅲ类抗快速心律失常药物的作用。

普鲁卡因胺长期服用可能引起红斑狼疮样综合征，故已少应用。肾功能不全或低心排血量者需减量用药，因普鲁卡因胺和N-乙酰普鲁卡因胺浓度增高会导致毒性反应。普鲁卡因胺较少与其他药物发生相互作用。

（三）利多卡因　利多卡因口服吸收良好，但生物利用度差，首过效应强。其清除易受肝血流量的影响，代谢产物经肾排泄。静脉给药后，人体内药代动力学呈典型的双室模型，其抗快速心律失常作用与中央室利多卡因浓度相关，因此治疗时应重复多次负荷剂量，继以一定剂量维持，使血浆和心肌组织内维持一定的治疗浓度。正常人达稳态血浓度的时间通常接近8～10小时，在心力衰竭和（或）伴有肝病者，最长需要20～24小时。

利多卡因主要用于快速抑制有症状的室性心律失常。在肝病或肾病患者中，利多卡因初始剂量无须调整，但肝病和心力衰竭患者因清除减少，而需减少维持量。机械通气患者，由于心排血量和肝血流量的减少，也需要调整利多卡因的剂量。心力衰竭患者应用利多卡因后，其利多卡因血浓度可为正常人给予相同剂量后的2倍，因其中央室分布通常受阻，因此负荷剂量通常需要减半，由于其清除也受阻，因此其维持剂量也应减为常用剂量的一半。当利多卡因与其他抗心律失常药物合用时，可对心脏传导有一定的抑制作用。西咪替丁会降低利多卡因的分布容积，抑制利多卡因代谢酶CYP1A2和CYP3A4，使利多卡因血浓度增高。

（四）美西律　口服美西律的生物利用度接近90%，体内分布容积大，血浆浓度仅占1%，其中70%与血清蛋白结合，肝脏首过代谢少，但清除途径主要为肝脏，经CYP2D6酶代谢，清除率个体差异大。美西律应从小剂量开始应用，每2～3天逐步递增剂量，直至产生疗效。肾功能衰竭患者如果合并有肝CYP2D6酶缺乏，可显著减少美西律清除，因此所有肾功能不全患者均需降低初始剂量。在有明显充血性心力衰竭和肝功能衰竭患者中，血浆清除半衰期显著延长，建议剂量减半。美西律肝脏代谢可因苯巴比妥、苯妥英钠等药物加强，利福平可缩短其半衰期，导致常规剂量效果不佳，同样，如果已经与这些药物合用，则停用这些药物后，原有剂量则可导致中毒。

（五）普罗帕酮　普罗帕酮结构和普萘洛尔颇为相似，可蓄积产生一定的β阻断作用，它的代谢途径个体差异大，在缺乏肝酶CYP2D6的低代谢患者中，普罗帕酮清除减少，产生活性代谢产物5-羟普罗帕酮减少。肝功能不全患者应适当减少剂量，肾功能不全患者无须调整剂量。

（六）莫雷西嗪　口服生物利用度38%，饭后30分钟服用影响吸收速度，使峰浓度下降，但不影响吸收量。蛋白结合率约95%，约60%经肝脏生物转化，至少有两种代谢产物具药理活性，清除半衰期为1.5～3.5小时。口服后0.5～2小时血药浓度达峰值，抗心律失常作用与血药浓度的高低和时程无关。服用剂量的56%从粪便排出。主要适用于室性心律失常，包括室性期前收缩及室性心动过速。口服，成人常用量150～300mg，每8小时一次，极量为每日900mg。副作用包括头晕、恶心、头痛、乏力、嗜睡、腹痛、消化不良、呕吐、出汗、感觉异常、口干、复视等。禁忌证包括：二度或三度房室传导阻滞及双束支传导阻滞且未用起搏器者，以及心源性休克与过敏。20世纪80年代开展的急性心肌梗死后伴室性心律失常患者随机、双盲，采用莫雷西嗪和安慰剂对照研究（CAST Ⅱ研究），因急性期（2周内）治疗组死亡率增高而终止。该药已于2008年底撤出美国市场。

（七）索他洛尔　索他洛尔阻断心肌钾通道，同时又有一定的β阻断活性，属Ⅲ类抗心律失常药物。肾功能不全患者需调整剂量，肌酐清除率（CrCl）在30～60ml/min时，用药间隔为24小时，当CrCl在10～30ml/min时，用药间隔为36～48小时，或将剂量减半，每24小时一次用药。由于有潜在的致心律失常（尖端扭转型室性心动过速，发生率较胺碘酮高，且与剂量相关，>240mg/日发生率增加）和加重心力衰竭的作用，在心功能不全患者中应从小剂量开始应用，且密切随访QT间期。索他洛尔临床应用还需警惕有无心动过缓、支气管痉挛和心力衰竭加重等情况。

（八）胺碘酮　胺碘酮阻断钾通道、钠通道和钙通道，同时兼有α和β阻断作用。该药为脂溶性，人体药代动力学个体差异大。胺碘酮经肝酶CYP3A4代谢后转化为去乙基胺碘酮，极少量经尿液排泄。去乙基胺碘酮的抗快速心律失常作用与胺碘酮相当或更强。胺碘酮在体内部分组织（如心肌等）中可快速沉积，但在其他组织如脂肪等，则缓慢蓄积，心肌组织中的胺碘酮还可重分布至脂肪组织中，当它在所有组织中的浓度饱和后，心肌组织中的药物再重分布，易出现致心律失常等副作用。胺碘酮的代谢十分缓慢，个体差异也很大。

充血性心力衰竭患者长期采用胺碘酮治疗耐受性好，但目前研究未表明它能提高充血性心力衰竭患者的生存率。临床应用胺碘酮需警惕其不良反应，如窦性心动过缓、

传导阻滞，尖端扭转型室速、肝功能损害等，胺碘酮长期应用还需警惕肺纤维化、甲状腺功能异常、角膜色素沉着等，因此用药期间需密切随访。胺碘酮抑制肝 P_{450} 酶活性，因此，它可以与很多药物发生相互作用，如华法林、奎尼丁、双嘧达莫、美西律和普罗帕酮等，使这些药物血药浓度增高。

（九）决奈达隆　决奈达隆能强力阻断快钠电流，它阻断钾电流的作用与胺碘酮相似。决奈达隆经肝 CYP3A4 代谢，因此，不宜与其他经该酶代谢的药物合用。决奈达隆近期刚被美国 FDA 批准用于房颤和房扑患者维持窦律。其维持窦律作用略逊于胺碘酮。虽然决奈达隆对心功能影响小，但在 ANDROMEDA 研究中采用决奈达隆治疗的中重度心衰患者病死率显著高于安慰剂，故它不宜用于有明显临床症状的心衰患者。决奈达隆治疗剂量会引起短暂血肌酐轻度增高，但不会影响肾功能，无须改变剂量或停药。严重肝损害患者不宜用决奈达隆。常见副作用有皮疹、恶心、光敏感、腹泻、乏力。因决奈达隆不含碘，因此肺和甲状腺毒性较胺碘酮少。决奈达隆不能用于妊娠妇女和哺乳妇女。

（十）富马酸伊布利特　伊布利特只有静脉制剂适用于房颤或房扑转复窦律，用药后 10 分钟内快速分布于组织中，目前还没有关于此药与其他药物相互作用的研究报道。由于存在潜在的致尖端扭转型室速可能，建议在用药期间及用药后至少 4 小时内进行监护。目前还没有该药在肝肾功能不全患者中应用的临床研究报道，一般建议在合并有肝肾功能不全患者中减量使用。同类的口服制剂有多非利特。

（十一）腺苷　腺苷静脉注射后，快速进入红细胞和内皮细胞中，能延长房室结的不应期，可用于终止阵发性室上性心动过速，最大作用可在静脉用药后 30 秒内产生。

第八节　抗血小板聚集、抗凝和溶栓药

【抗血小板聚集药物】

抗血小板聚集剂的临床应用是不稳定型心绞痛、非 ST 段抬高型急性心肌梗死或急性 ST 段抬高型心肌梗死治疗的里程碑。药物通过不同机制抑制血小板聚集途径中的不同环节，如环氧化酶(COX)、磷酸二酯酶、血栓素和糖蛋白受体等，达到抑制血小板聚集的作用，其中以阿司匹林、噻吩吡啶和静脉应用的血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体抑制剂的研究最为广泛。

（一）抗血小板聚集药物的分类　根据药物作用靶位不同，临床常用抗血小板药物可以分为：①抑制血栓素 A_2 的药物，如阿司匹林；②抑制 ADP 诱导血小板聚集的药物，如噻氯匹定和氯吡格雷；③抑制环核酸磷酸二酯酶 PDE_3 的药物，如西洛他唑；④抑制血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体药物，如阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽等。

（二）常用抗血小板聚集药物

1. 阿司匹林　主要通过抑制血小板环氧化酶活性，阻断花生四烯酸转化为前列腺素 H_2(PGH_2)，后者是血栓素 A_2(TXA_2)的前体，血小板受到某些刺激因子后可以合成 TXA_2，并有自身放大作用，促进血小板聚集，引起血管收缩。阿司匹林是已被证实在心血管疾病中能有效预防动脉硬化并发症的药物，它在心肌梗死、脑卒中和心血管死亡的一级和二级预防中都有良好疗效，同时在急性心肌梗死和血栓事件发作时也发挥有效作用。目前推荐使用剂量为每天 100～325mg。

2. 噻吩吡啶类　噻吩吡啶衍生物有噻氯匹定、氯吡格雷和普拉格雷，它们都是前体药物，经肝脏细胞色素 P_{450} 系统氧化后成为有活性的代谢产物，不可逆地抑制 ADP 诱导的血小板聚集。

噻氯匹定是第一代噻吩吡啶类药物，可引起严重粒细胞缺乏症，或血栓性血小板减少性紫癜。噻氯匹定在不稳定型心绞痛、周围动脉疾病和脑血管疾病中的推荐剂量为 250mg，每日 2 次。目前临床较少处方。

氯吡格雷与阿司匹林联用预防支架内血栓的有效作用与噻氯匹定和阿司匹林合用相似，因此氯吡格雷成为临床上应用最广泛的噻吩吡啶类衍生物。对不稳定型心绞痛/非 ST 段抬高型心肌梗死患者，推荐在入院即刻开始氯吡格雷治疗，起始剂量为 300～600mg 的负荷量，继以 75mg/d 的维持量。如果以 75mg/d 的起始剂量用药，则需 3～5 天才能获得血小板抑制，300mg 负荷量应用可在 4～6 小时获得血小板抑制，600mg 负荷量可在 2 小时内达到稳态的血小板抑制作用。因此，多项 PCI 研究采用了 600mg 负荷量起始。一些研究已经发现人群中存在氯吡格雷无反应或低反应者，氯吡格雷低反应者多见于糖尿病、肥胖、高龄以及细胞色素 P_{450} 基因多型性者，体内活性代谢产物浓度低，复发心脏事件多见，临床可将氯吡格雷维持剂量上调至 150mg/d，或换用普拉格雷 10mg/d，或加用西洛他唑。

普拉格雷的体内代谢途径与氯吡格雷相似。虽然体外研究发现普拉格雷和氯吡格雷活性代谢产物抑制血小板聚集功能相似，但在体内，普拉格雷代谢产物活性是氯吡格雷的 10 倍，因此，作用明显增强。TRITON-TIMI 38 研究发现，在接受 PCI 治疗的患者中，普拉格雷(负荷量 60mg，继以 10mg/d)治疗较氯吡格雷(负荷量 300mg，继以 75mg/d)治疗更多降低主要终点事件(心血管死亡、心肌梗死、脑卒中)约 19%(15 个月)，普拉格雷组支架内血栓发生率是氯吡格雷组的一半。但同时，普拉格雷治疗组的出血风险高于氯吡格雷治疗组。TIMI 38 研究中，普拉格雷治疗组的严重出血风险较氯吡格雷组增高 32%，尤其是在高龄(≥75 岁)、低体重者中(<60kg)，因此对这两类患者避免应用普拉格雷。普拉格雷禁用于有脑卒中或短暂性脑缺血发作史患者，且需在外科手术前至少停药一周。

3. 替格瑞洛　替格瑞洛可逆性阻断 $P2Y_{12}$ 血小板受

体，口服后经代谢转变为活性代谢产物，母体和代谢产物活性相似，都经胆汁排泄。与普拉格雷相似，替格瑞洛完全地抑制 $P2Y_{12}$ 介导血小板聚集。DISPERSE-2 研究比较了替格瑞洛(90mg，2 次/日)和氯吡格雷(300～600mg 负荷量继以 75mg/d)在 UA/NSTEMI 患者中疗效，两组都加用了阿司匹林，替格瑞洛组主要终点事件(心血管死亡、心肌梗死、脑卒中)下降 16%，两组总出血风险相似。由于替格瑞洛抑制血小板作用是可逆的，因此无论是药物治疗还是 PCI 治疗，患者应在急诊室就开始治疗，若病程中需要 CABG，可在停药 48～72 小时后进行。

4. 西洛他唑　西洛他唑(cilostazol)能可逆性地选择性抑制环核酸磷酸二酯酶 3，同时抑制腺苷的摄取，在体外和部分体内试验中，它有抑制血小板聚集作用。研究发现，西洛他唑能促进动脉血管扩张，抑制血管平滑肌细胞增殖和内膜增厚。在行经皮冠状动脉血管支架术后患者中应用能减少再狭窄，但在支架术后患者是否需要阿司匹林、氯吡格雷和西洛他唑三药联用还有待于更大规模前瞻性研究。西洛他唑常用剂量为 100mg/次，每日 2 次口服。

5. 血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药　血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体主要连接纤维蛋白原和细胞内信号通路，最终促进血小板聚集，血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药特异性地阻断血小板聚集所需信号通路的最后一步，发挥强大抑制血小板聚集作用，大量临床试验已经证实它强大有效的抗血栓形成作用。常用药物有阿昔单抗、依替巴肽和替罗非班。目前有证据支持在不稳定型心绞痛或非 ST 段抬高型心肌梗死患者 PCI 治疗时静脉应用血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药，可减少冠状动脉缺血性事件的发生。阿昔单抗常用剂量为：0.25mg/kg 静脉推注，继以 0.125μg/(kg·min)维持静脉滴注 12 小时，并同时应用肝素，在冠状动脉介入治疗前即开始应用。依替巴肽的剂量为：180μg/kg 静脉推注两次，间隔 10 分钟以上，继以 2μg/(kg·min)静脉输注，在肌酐清除率低于 50ml/min 的患者中，滴注剂量应该减半。替罗非班剂量为：0.4μg/(kg·min)滴注 30 分钟，继以 0.1μg/(kg·min)维持，必须与肝素同用，在肌酐清除率低于 30ml/min 的患者中，输注剂量减半。虽然静脉用血小板Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药在急性冠脉综合征和冠状动脉血运重建中有良好疗效，但其口服制剂的临床研究却没有显示临床益处。

(三) 不良反应　阿司匹林会引起出血，但一般为轻微出血，大出血较少见，主要发生于有凝血功能障碍或合并应用其他抗凝药物的患者中，出血程度与阿司匹林剂量相关。阿司匹林的不良反应主要是胃肠道不适，与剂量呈一定关系，在小剂量应用时症状可减轻，同时，阿司匹林还可引起胃黏膜糜烂，出血或溃疡。

噻氯匹定引起粒细胞缺乏症的比例约为 1%，大多数患者在停药后可以恢复，但有些患者不可逆转，最终致死，因此在开始用药的前 3 个月，必须密切随访，警惕严重并发症的发生。噻氯匹定的另一严重并发症是血小板减少性紫癜。氯吡格雷引起粒细胞缺乏症的比例很低，但仍有可能引起血小板减少性紫癜，需引起警惕。噻吩吡啶类药物有致出血的倾向，尤其是准备近期内手术的患者。

西洛他唑的常见不良反应有皮疹、心悸、头痛等。

血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药的主要不良反应是出血和血小板减少性紫癜。免疫机制是目前公认的几种血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药发生血小板减少性紫癜的主要原因，虽然其发生率很低，但往往会威胁生命，阿昔单抗发生此副作用(定义为血小板计数＜100×10^9)的比例是 2.5%～6%，而严重血小板减少性紫癜的发生率为 0.4%～1.6%(定义为血小板计数＜50×10^9)，依替巴肽发生此副作用的比例是 1.2%～6.8%，替罗非班的比例是 1.1%～1.9%。

【抗凝药】

从组织因子暴露到凝血酶生成，凝血途径中一系列的环节都可成为抗凝药物的作用靶点，如组织因子抗体、凝血Ⅹ因子抑制剂等，都是很强的抗凝血酶生成的药物，而直接凝血酶抑制剂是作用于已生成的凝血酶发挥抗凝作用。

(一) 普通肝素　所有肝素制剂都是从猪小肠黏膜和牛肺组织提取，同时含有高分子量(占 66%)和低分子量(占 33%)成分，高分子量成分抗凝作用弱，低分子量成分产生 85%的抗凝作用。肝素在不稳定型心绞痛和非 ST 段抬高型心肌梗死中应用已有很多年，已被证实与阿司匹林合用有良好疗效。肝素还可作为溶栓治疗时的辅助用药，在急性 ST 段抬高型心肌梗死接受 tPA 溶栓治疗时需同时给予肝素，在溶栓前给予 60U/kg(最多为 4000U)静脉推注，然后以 12U/(kg·h)(最大为 1000U/h)的速度静脉滴注，维持 APTT 时间延长 1.5～2 倍，如果已合并应用阿司匹林，肝素维持 48 小时即可。肝素的主要不良反应是出血，在近期的研究中，静脉应用肝素的出血危险性＜3%，但在肝素剂量增大、合并应用抗血小板聚集药物或高龄患者中出血风险增大。肝素的另一副作用是血小板减少，一般发生于肝素治疗的第 5～15 天，主要原因是体内产生抗肝素/血小板因子 4 复合物的抗体。

(二) 低分子量肝素(low molecular weight heparin，LMWH)　LMWH 使用方便，无须监测 APTT 时间，是强凝血酶抑制剂和Ⅹa 因子抑制剂，可以皮下给药，吸收迅速，较少引起血小板减少性紫癜。Meta 分析研究显示，在非 ST 段抬高型急性冠脉综合征患者中，LMWH 的疗效可能优于普通肝素。与普通肝素一样，LMWH 不能用于有活动性出血、明显血小板减少性紫癜、近期有颅脑手术或出血史、创伤、心内膜炎和重度高血压患者。

(三) 磺达肝癸钠　磺达肝癸钠(fondaparinux sodium)是一种合成的戊糖，非直接Ⅹa 因子抑制剂，需在抗凝血酶存在的情况下发挥作用。最早于 2003 年被美国 FDA 批准

用于下肢深静脉血栓的预防性治疗。在 OASIS-5 和 6 研究中发现，磺达肝癸钠组患者 PCI 后 9 天和 30 天内死亡、心肌梗死等临床事件发生率低于依诺肝素组，且大出血并发症未见增加，因此，欧盟已将磺达肝癸钠批准应用于需要紧急或择期行介入性冠脉血运重建的患者中，其出血风险低，尤其推荐用于出血高危患者。常用剂量为 2.5mg 皮下注射，每天一次。肌酐清除率低于 30ml/min 者需减量使用。

（四）比伐卢定　直接凝血酶抑制剂比非直接凝血酶抑制剂（UFH，LMWH 等）有潜在的优点，它无须抗凝血酶，可抑制血块连接凝血酶。它们不与血浆蛋白结合，可发挥稳定的抗凝作用，也不引起血栓减少性紫癜。

水蛭素来源的水蛭肽，具有直接抗凝血酶作用，可人工合成。水蛭肽-1（比伐卢定，bivalirudin）具有与凝血酶活性部位可逆性结合的基团 D-Phe-Pro-Arg-Pro，抑制凝血酶活性。既往研究发现比伐卢定与链激酶联合应用于 ST 段抬高型心肌梗死患者会有出血增多情况，但在冠脉血管重建时能有效预防血管的急性闭塞，而且安全性好。在不稳定型心绞痛和心肌梗死后心绞痛患者中应用价值与肝素相当，但中度出血较后者减少。尽管比伐卢定能减少 PCI 后的缺血并发症和出血，但其与氯吡格雷、血小板糖蛋白 Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药等合用的疗效还有待于进一步研究。目前欧盟已经批准该药用于紧急冠脉血管重建治疗。比伐卢定在 PCI 中的剂量为：0.75mg/kg 静脉推注，继以 1.75mg/(kg·h)维持，在静脉推注后 5 分钟内需测 ACT 时间，以决定是否需要追加 0.3mg/kg 剂量静脉注射。静脉滴注一般维持至 PCI 术后 4 小时。肌酐清除率低于 30ml/min 者需减量使用。

（五）华法林　华法林是香豆素类口服抗凝药。化学结构与维生素 K 相似。其抗凝血作用的机制是竞争性拮抗维生素 K 的作用，从而使维生素 K 依赖性凝血因子 Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ 等的合成显著减少，延长凝血酶原时间。本品在体外无效，在体内需待已合成的上述凝血因子耗竭后，才能发挥作用。华法林用于血栓栓塞性疾病的预防，如心脏机械瓣置换术后的抗凝、下肢深静脉血栓、肺栓塞、肺动脉高压等，也能显著降低阵发性或持续性房颤患者缺血性脑卒中发生率。华法林可从小剂量开始，逐步递增，直至凝血酶原时间国际标准化比率（INR）稳定于 2.0～3.0。在使用过程中，需监测凝血功能调整剂量。

（六）口服 Ⅹa 因子抑制剂　两种作用强大的口服 Ⅹa 因子抑制剂正在进行Ⅲ期临床研究。在 ATLAS ACS TIMI 46 研究中，利伐沙班和阿司匹林合用能显著降低近期 ACS 患者发生死亡、心肌梗死和脑卒中事件约 31%，但出血危险上升。在 APPRAISE 研究中，阿哌沙班显示有缺血事件减少，但与剂量相关的出血增加。上述两项研究中，阿司匹林和 Ⅹa 因子抑制剂合用都有缺血事件下降趋势，但阿司匹林、氯吡格雷和 Ⅹa 因子抑制剂合用出血风险最高。

【溶栓药物】

溶栓药物主要用于急性 ST 段抬高型心肌梗死，通过恢复冠状动脉的再灌注而保护左心室功能、降低心血管并发症，其主要的副作用是严重出血并发症包括致死性脑出血的增加。血浆纤维蛋白酶原是一种酶原，在纤溶酶原激活物的转化下成为有活性的纤溶酶，降解纤维蛋白成为可溶性片段产物。溶栓药物必须在急性 ST 段抬高型心肌梗死症状出现 12 小时内给药。不稳定型心绞痛不伴 ST 段抬高的患者，应用溶栓药物未证实有显著临床益处。

第一代溶栓药物有尿激酶：150 万 U 于 30 分钟内静滴，配合 LMWH 皮下注射，每日 2 次。链激酶或重组链激酶：150 万 U 于 1 小时内静滴，LMWH 皮下注射，每日 2 次。第二代溶栓药有重组组织型纤溶酶原激活剂（rt-PA）：静脉注射 15mg，继之在 30 分钟内静滴 0.75mg/kg（不超过 50mg），再在 60 分钟内静滴 0.5mg/kg（不超过 35mg）。给药前静脉注射肝素 5000U，继之以 1000U/h 的速率静滴，以 APTT 结果调整肝素给药剂量，使 APTT 维持在 60～80 秒。主要副作用是出血，应用 tPA 后颅内出血的发生率是 0.5%，随着患者年龄增大，其出血发生率可增至 1%～2%。尿激酶的出血发生率为 5%～11%，主要为注射或穿刺局部血肿或组织内出血，一般比较轻微，少数严重者也可有脑出血。链激酶的主要不良反应还有药物过敏，发生率约为 5%，不过全身性过敏反应较少见。第三代溶栓药主要有 TNK-组织型纤溶酶原激活剂（TNK-tPA）、瑞替普酶（r-PA）、那替普酶（n-PA）等，它们是通过改造自然型 t-PA 的分子结构而获得，其选择性溶栓效果提高，半衰期延长，一次或两次静脉注射给药即可达到治疗目的。

第九节　调脂和抗动脉粥样硬化药物

近年来，调脂药物不仅被证实能有效调整血脂各组分，延缓动脉粥样硬化的发展，而且能显著降低心血管事件发生率和死亡率。

【降低低密度脂蛋白胆固醇水平的药物】

（一）他汀类药物

1. 药理作用　他汀类药物是肝细胞胆固醇合成中 HMG-CoA 还原酶抑制剂，能有效降低血低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）和升高血高密度脂蛋白胆固醇（HDL-C）水平，同时对中间密度脂蛋白胆固醇（IDL-C）和极低密度脂蛋白胆固醇（VLDL-C）也有降低作用。他汀可提高 HDL，部分是通过阻断三磷酸尿苷结合蛋白 Rho A 的二牛龙牛儿基丙酮化，以及过氧化物酶增殖体激活受体 α（PPARα）

的磷酸化，后者也能调节 apo A-Ⅰ转录。

他汀类药物能有效治疗因各种原因导致的高低密度脂蛋白血症和高甘油三酯血症。在冠心病一级和二级预防中都能有效降低冠心病的发生率和病死、病残率。他汀类药物降低总胆固醇、LDL-C 和甘油三酯以及升高 HDL-C 的不同剂量疗效比较见表 16-24-15。

表 16-24-15　他汀类药物对高胆固醇血症患者脂质和脂蛋白的影响

他汀类药物(mg)					脂质和脂蛋白的改变水平			
阿托伐他汀	辛伐他汀	洛伐他汀	普伐他汀	氟伐他汀	总胆固醇	LDL-C	HDL-C	甘油三酯
…	10	20	20	40	−22%	−27%	+4%～+8%	−10%～−15%
10	20	40	40	80	−27%	−34%	+4%～+8%	−10%～−20%
20	40	80	…	…	−32%	−41%	+4%～+8%	−15%～−25%
40	80	…	…	…	−37%	−48%	+4%～+8%	−20%～−30%
80	…	…	…	…	−42%	−55%	+4%～+8%	−25%～−35%

注：−：降低；+：增加

他汀类药物还能抑制炎症和氧化，如降低炎症指标高敏感性 C 反应蛋白的水平等，这种抗炎作用独立于降脂作用以外。

常用他汀类药物的药代动力学特点见表 16-24-16。

表 16-24-16　他汀类药物药代动力学特点

他汀类药物	阿托伐他汀	氟伐他汀	洛伐他汀	普伐他汀	瑞舒伐他汀	辛伐他汀
生物利用度	12	12～29	5	18	20	5
脂溶性	+	+	+	−	−	+
蛋白结合率(%)	>98	>99	>95	50	88	95
肝脏 CYP 代谢	3A4	2C9	3A4	−	2C9	3A4
活性产物	+	−	+	−	+	+
尿/粪排泄%	2/70	6/90	10/83	20/71	10/90	13/58
肝脏排泄%	>70	>68	>70	44～60	63	78～87
半衰期(小时)	15～30	0.5～2.3	2.9	1.3～2.8	20.8	2～3

注：+：阳性作用；−：阴性作用

2. 临床应用　近十年来的双盲随机对照研究证实他汀类药物能显著减缓动脉粥样硬化的进展，在冠心病一级和二级预防中都有重要作用。他汀类药物的有益作用在用药第一年就已出现，在随后长期治疗中更多显现。

3. 药物剂量和药物相互作用

(1) 药物剂量：他汀类药物降低总胆固醇和 LDL-C 的作用虽与药物剂量有相关性，但不呈直线相关关系。当他汀类药物的剂量增大一倍时，其降低总胆固醇的幅度仅增加 5%，降低 LDL-C 的幅度增加约 6%，具体剂量见表 16-24-17。

(2) 药物相互作用：他汀类药物与其他药物合用时可有相互作用，需减少剂量，如辛伐他汀与胺碘酮、维拉帕米合用时必须减量。红霉素、克拉霉素、咪唑类抗真菌药(酮康唑)、蛋白酶抑制剂都会增加他汀类药物血浓度。氟伐他汀经肝 2C9 通路代谢，氟康唑和华法林会增加其血浓度。

表 16-24-17　他汀类药物剂量

药物	降低 LDL-C 水平 30%～40%所需剂量 (mg/d)	推荐剂量范围 (mg/d)
阿托伐他汀	10	10～80
洛伐他汀	40	20～80
普伐他汀	40	10～40
辛伐他汀	20～40	10～80
氟伐他汀	40～80	20～80
瑞舒伐他汀	5～10	5～40

由于瑞舒伐他汀仅极少量经 2C9 通路代谢，它与氟康唑无相互作用。普伐他汀不经肝酶 P_{450} 代谢，但蛋白酶抑制剂

可降低其血浓度。所有他汀类药物都与环孢霉素和其他类调脂药物有相互作用，如贝特类和烟酸类药物等。

(3)药物不良反应：他汀类药物存在两大主要不良反应，即对肝脏和肌肉的影响。他汀类药物致肝酶增高发生率低于2%，大剂量时多见。肝酶增高一般发生于用药12周之内，患者自觉症状少，黄疸、胆汁淤积或进展至肝功能衰竭非常少见，大多停药后可以恢复。肝酶增高更多发生于他汀类药物与其他药物合用发生药物相互作用时，或原有活动性肝病或胆汁淤积症患者。目前建议他汀类药物用药后6～12周应随访肝功能，此后每年随访一次，或在调整剂量后适当时间或临床有相应症状时随访肝功能。肝酶超过正常值上限2倍以上者应停用他汀类药物。

与他汀类药物相关的肌病包括：肌痛[表现为肌肉疼痛或无力，不伴肌酸激酶(CK)升高]、肌炎(有肌肉症状，并伴CK升高)和横纹肌溶解(有肌肉症状，伴CK显著升高超过正常上限10倍和血肌酐升高，常有褐色尿和肌红蛋白尿)。横纹肌溶解症是他汀类药物最危险的不良反应，严重者可致死亡。在安慰剂对照试验中，不同他汀类药物的肌肉不适发生率不同，一般在5%左右。有些患者无肌肉不适而有轻至中度的CK升高，由于CK升高不具特异性，与药物的关系须仔细分析后判定。接受他汀类药物治疗的患者出现严重的肌炎(以肌肉疼痛、触痛或无力，通常伴CK水平高于正常上限10倍为特征)可导致横纹肌溶解、肌红蛋白尿和急性肾坏死，威胁生命。他汀类药物与吉非贝齐合用虽然能进一步改善血脂指标，但引起肌病的可能性显著增大，因此两者不宜合用。可能增加肌病发生的因素包括高龄、饮酒、合并肝肾功能不全、甲状腺功能减退和糖尿病等。

(二)胆固醇吸收抑制剂　依折麦布是选择性肠道胆固醇吸收抑制剂。口服吸收后，在肝脏快速葡萄糖醛酸化，并经肠肝循环到达小肠黏膜，通过干扰NPC1-L1，限制小肠壁细胞选择性吸收胆固醇和其他脂类，阻止饮食和胆管中的胆固醇吸收。常用剂量为10mg/d，能降低LDL-C约20%，它可作为不能耐受他汀类药物患者的替代选择。对他汀大剂量不能耐受或降LDL-C未达标者，可在他汀类药物应用同时加用依折麦布，进一步降低LDL-C水平约18%。依折麦布对心血管终点事件的影响尚在研究中。

对大多数患者来说，依折麦布耐受性良好，几乎与安慰剂相当。但在不能耐受他汀治疗患者改用依折麦布治疗后仍需监测有无不良反应的发生。因为仍有少数报道依折麦布相关的肝酶升高和肝病，因此，在采用依折麦布治疗前和用药后6～12周仍需进行肝功能检测。

【治疗高甘油三酯血症和低高密度脂蛋白血症的药物】

他汀类药物的众多临床试验都表明，积极降低LDL-C水平能减少心血管死亡和病残率，但即使在低LDL-C水平患者中，高危患者发生心血管事件的危险性仍较高，因而非他汀类调脂药物研究也相应得到了进一步发展。

(一)烟酸类　烟酸是一种可溶性的维生素B，它能改善血脂中的各成分，如降低总胆固醇和甘油三酯，升高HDL-C。但是由于其明显的不良反应而未能在临床上广泛应用。

1. 药理作用　烟酸的降脂作用机制尚不十分明确，可能与抑制脂肪组织的脂解和减少肝脏中VLDL合成和分泌有关。目前研究已知烟酸能平均降低LDL-C 10%～20%，降低甘油三酯20%～40%，升高HDL-C 15%～30%。烟酸也是目前已知唯一的一种能降低Lp(a)的调脂药。

2. 临床疗效　近年研究发现，无论是单用烟酸，或与其他调脂药物联合应用，都能获得降低心血管终点事件的有益作用。FATS和HATS研究尽管样本量不大，但在烟酸与他汀类合用组心血管事件发生率显著下降(-75%)，远远超过在众多研究中单用他汀类药物所能获得的临床事件下降率(约30%)，提示烟酸具有的提高HDL-C水平和降低甘油三酯和Lp(a)水平在降低心血管事件中具有重要作用。CDP研究中，入选患者经过6年治疗，与安慰剂组相比，单用烟酸治疗组非致死性心肌梗死的危险低27%；随访15年，烟酸组总死亡率低11%。冠状动脉造影显示，烟酸能延缓冠状动脉粥样斑块的进展。

3. 剂量和不良反应　烟酸有速释和缓释两种剂型。速释剂不良反应明显，一般难以耐受，现已不用。缓释型烟酸片不良反应明显减轻，较易耐受。轻中度糖尿病患者坚持服用，无明显不良反应。烟酸缓释片常用量为1～2g，1次/日。开始用量为0.375～0.5g，睡前服用；4周后增量至1g/d，逐渐增至最大剂量2g/d。

烟酸的常见不良反应有颜面潮红、高血糖、高尿酸(或痛风)、上消化道不适等。其绝对禁忌证为慢性肝病和严重痛风；相对禁忌证为溃疡病和高尿酸血症。缓释型制剂的不良反应轻，易耐受。

(二)贝特类

1. 药理作用　贝特类药物通过激活过氧化物酶增殖体活化受体α(PPARα)，刺激脂蛋白脂酶(LPL)、apoAⅠ和apoAⅡ基因的表达，以及抑制apoCⅠ基因的表达，增强LPL的脂解活性，有利于去除血液循环中富含甘油三酯的脂蛋白，降低血浆甘油三酯和提高HDL-C水平，促进胆固醇的逆向转运，并使LDL亚型由小而密颗粒向大而疏松颗粒转变，也有一定的降低LDL-C作用。

2. 临床应用　临床试验证实，贝特类能延缓经血管造影所证实的动脉粥样硬化进展。

3. 剂量和不良反应　临床上可供选择的贝特类药物有：非诺贝特(片剂0.1g，3次/日；微粒化胶囊0.2g，1次/日)；苯扎贝特0.2g，3次/日；吉非贝齐0.6g，2次/日。

常见不良反应为消化不良、胆石症等，也可引起肝脏血清酶升高和肌病。绝对禁忌证为严重肾病和严重肝病。吉



非罗齐虽有明显的调脂疗效，但安全性不如其他贝特类药物。由于贝特类单用或与他汀类合用时也可发生肌病，应用贝特类药时也须监测肝酶与肌酶。

参考文献

1. Antman EM. Cardiovascular therapeutics: a companion to Braunwald's heart disease. 3rd ed. Philadelphia; Elsevier Saunders, 2007.

2. Willerson JT, Cohn JN, Wellens HJJ, et al. Cardiovascular medicine. 3rd ed. London; Springer-Verlag, 2007.

3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol, 2007, 50: e1.

4. Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, et al. Braunwald's Heart Disease, 9th ed. Philadelphia: WB Saunders Co, Elsevier Inc, 2012.

第十七篇　呼吸系统疾病

17

第一章　总　　论

白春学　何礼贤　钮善福

吸烟，大气污染（包括 PM2.5），理化因子、生物因子吸入，以及人口年龄老化等多种因素引起肺癌、支气管哮喘和慢性阻塞性肺疾病发病率不断增加，肺血管疾病、肺间质纤维化和免疫低下性肺部感染等疾病日渐增多，肺结核发病率居高不下，进而导致重要的医疗保健问题。2008 年公布的我国人口死因调查显示，呼吸系统疾病（不包括肺癌）死亡在各类疾病死因中居第 3 位，仅次于恶性肿瘤和脑血管病。此外，2002—2003 年冬春突如其来的严重急性呼吸综合征（SARS）和 2009 年出现的人禽流感（H5N1）也极大地加重了社会疾病负担，使得呼吸系统疾病的防治和研究工作比以往任何时候都显得重要和迫切。

【呼吸系统疾病致病因素】

（一）吸烟　流行病学调查证实，呼吸系统疾病的增加与吸烟密切相关，吸烟者慢性支气管炎的发病率较非吸烟者高 2～4 倍以上，肺癌发病率高 4～10 倍。据 2002 年统计，我国成年人吸烟率约为 35.8%（男性 66.0%），烟草总消耗量居世界首位，已经成为慢性阻塞性肺疾病（COPD）和肺癌发病率增加的重要因素。据世界卫生组织统计，按目前吸烟现状发展下去，到 2025 年，世界上每年因吸烟致死者将达到 1000 万人，为 2012 年的 3 倍，我国将占 200 万人。

（二）空气污染　以往研究表明，当空气中降尘或二氧化硫超过 1000μg/m³ 时，慢性支气管炎急性发作明显增多；而其他粉尘如二氧化硅、煤尘、棉尘等可刺激呼吸系统引起各种肺尘埃沉着病。工业废气中致癌物质污染大气，特别是细颗粒物（fine particulate matters，PM2.5）已逐渐成为影响我国居民健康的重要因素。我国实施的大气质量标准（1996 年完成并经多次修改的 GB3095—1996）《环境空气质量标准》，与 WHO 公布的最新大气质量基准（air quality guidelines，AQG）相比，尚未包含对呼吸系统、心血管系统等有着重要影响的 PM2.5。早在 1997 年，美国环保局（EPA）即颁布了细颗粒物的空气质量标准年均值为 0.015mg/m³，日均值为 0.065mg/m³，并经多次提出需进一步降低其限值以保护人民健康，这些现在已经受到我国关注。

（三）吸入性变应原增加　随着我国工业化经济的发展，城市中可引起变应性疾病（哮喘、鼻炎等）的变应原种类及数量都增加，如：地毯、窗帘的广泛应用使室内尘螨数量增多；宠物饲养（鸟、狗、猫）导致动物皮毛变应原增加；此外，空调机中的真菌，城市绿化产生的某些花粉孢子，有机或无机化工原料，药物，食物添加剂，及某些促发因子（如主动或被动吸烟、汽车排放的氮氧化物、燃煤产生的二氧化硫、细菌及病毒感染等），均造成哮喘的患病率增加。

（四）肺部感染病原学的变异及耐药性的增加　呼吸道及肺部感染是呼吸系统疾病的重要组成部分。我国结核病（主要是肺结核）患者人数居全球第二，肺结核患者有 450 万，其中具传染性者 120 万人，而耐药结核分枝杆菌感染者可达 25%以上。对于病毒，迄今为止，尚无有效的防治方法，因此，其感染性疾病的发病率仍居高不下。尽管自广泛应用抗生素以来，细菌性肺炎的病死率显著下降，但老年人肺炎的病死率仍很高，且发病率也未见降低。医院获得性肺部感染中，革兰阴性菌占优势，产 β 内酰胺酶（可分解 β-内酰胺类抗生素）菌株明显增多，而革兰阳性球菌中，甲氧西林耐药菌株明显增加。社区获得性肺炎仍以肺炎链球菌和流感嗜血杆菌为主要病原菌，此外，还包括军团菌、支原体、衣原体、病毒等。2003 年暴发的 SARS 为冠状病毒感染。免疫低下或免疫缺陷者的呼吸系统感染，应重视特殊病原体如真菌（卡氏肺孢子菌）及非典型分枝杆菌等。

【呼吸系统防御与呼吸功能】

（一）呼吸系统的防御功能　呼吸系统是机体直接与

外环境持续进行物质交换、表面积最大的系统。成人每天约吸入空气10 000L，以满足机体代谢需要，因此易遭遇环境空气中有害因子如微生物、尘埃和毒性气体等侵袭。此外，肺是体内血流量最丰富和重要的免疫器官之一，其他器官乃至全身性疾病也易累及呼吸系统。为避免这些危险因素损害，需要呼吸系统有效整合众多防御功能，保护其免受侵害或使损害降低至最低限度。

1. 物理防御　空气中含有大量气溶胶颗粒，它们在一定时间内足以保持在空气中的悬浮状态。能够吸入呼吸道的颗粒大小在0.01～10μm之间。气溶胶颗粒是环境空气中包括微生物在内的有害物质存在的形式或载体。呼吸道清除气溶胶颗粒首先依赖物理性作用。90% 10μm大小的颗粒和75% 5μm大小的颗粒随吸入气流黏附于鼻中隔和大面积的鼻甲黏膜上，其余多因气流经过上呼吸道时形成涡流导致颗粒相互碰撞而沉积。为数不多的>5μm的颗粒进入下呼吸道时在气管隆突和第1～2级支气管分叉处碰撞沉积。<5μm的颗粒，尤其是PM2.5易进入周围气道，由于气流减慢并形成层流，颗粒因重力沉降作用而沉积于气道黏膜表面，借黏液纤毛系统而排出。支气管黏膜中的黏液腺和杯状细胞分泌黏液10～100ml/d，覆盖于黏膜表面形成两层黏液毯。浅层为黏稠的凝胶层，能够吸附颗粒。深层为稀薄的溶胶层，便于纤毛浸浴其中，并以1000～1500次/分的速度协调摆动，使含有颗粒的黏液以10～20mm/min的速度向隆突移动，最终到达气管和咽部后被咳出，约90%的颗粒可于1小时内被清除。纤毛先天性缺陷如原发性纤毛不动综合征患者因纤毛功能受损，反复发生呼吸道感染和并发支气管扩张。颗粒<0.1μm者受气体分子碰撞产生布朗运动弥散至肺泡，进而被肺泡巨噬细胞吞噬清除。颗粒或气体吸入受呼吸形式的影响，吸入气流快会增加颗粒的惰性撞击和在气道的沉积，而慢而深的吸气则使其在肺泡沉积最多。吸烟、有毒物质（如二氧化硫、二氧化氮）和痰液黏稠，均可抑制纤毛正常活动。人体呼吸道清除功能极为有效，一个煤矿工人毕生吸入煤尘约6kg，但尸检测定只有60～80g遗留在肺内。

有害气体对呼吸道的损害程度，主要依据其PM2.5成分而定。PM2.5不是单一的大气污染物，其成分因污染源不同，以及不同地点、不同季节所吸附的其他有毒有害物质不同而异。除自身成分外，其表面还吸附许多其他有毒物质，包括无机物C、S，各种过渡金属Fe、Mn、Ni等，有机物如各种微生物和碳氢化合物多环芳烃（polycyclic aromatic hydrocarbons，PAH）类致癌物质等，它们共同构成了颗粒物的主要毒性物质。风险评估认为细颗粒物（此细颗粒物包含超细颗粒物）是癌症和其他疾病风险增加的主要原因。

2. 吞噬细胞防御　突破物理防御而进入下呼吸道和肺泡的有害颗粒将为吞噬细胞吞噬和灭活。正常情况下，呼吸系统中的吞噬细胞主要为多核粒细胞和肺泡巨噬细胞，它们既具非特异性防御功能，又在非特异性防御与特异性免疫防御之间起桥梁作用。

（1）多核粒细胞：正常情况下，气道和肺泡仅有少数多核粒细胞，主要来源于肺血管床内附壁粒细胞的非定向移行，或者由气道内的趋化物质吸引而来。当呼吸系统遭受刺激时大量粒细胞迅速内流，并发生局部募集，进而吞噬和灭活入侵物。这一过程的发生首先依赖于趋化物质存在，包括细菌胞壁物质（如FMLP）和微生物激活补体旁路释放C5a。当然，一旦巨噬细胞被激活或免疫反应启动则将导致更多的趋化因子产生和参与。粒细胞自血管腔经肺间质移至肺泡腔或气道涉及黏附分子等一系列复杂机制。粒细胞吞噬功能受免疫球蛋白的调理而加强，其杀菌作用借氧依赖性和非氧依赖性两种机制完成，前者又分髓过氧化物酶介导和非髓过氧化物酶介导。

（2）肺泡巨噬细胞：源于骨髓，而直接补充主要来自血液中单核细胞，少数来自肺间质巨噬细胞。肺泡巨噬细胞尚可以在肺内局部复制和更新，在吸烟或其他炎症刺激下其复制能力有时可以提高4～15倍。在肺泡内，巨噬细胞或黏附于肺泡壁，或浸润于表面活性物质及其他肺泡液中。游走性肺泡巨噬细胞可移行至传导性气道，其中少数附着于支气管上皮，大多数负责吞噬颗粒的肺泡巨噬细胞在气道内随黏液纤毛运输系统排出体外，此外亦可穿透上皮屏障，进入区域性淋巴结，最终被清除。健康人肺泡巨噬细胞占支气管肺泡灌洗液（BALF）细胞总数的85%以上。应用白蛋白梯度或Percoll密度梯度法可以分离出至少3种不同密度的肺泡巨噬细胞。随着密度增加，细胞形态上表现为核浆比例增高，细胞变小，非特异性酯酶染色增浓，过氧化酶着色细胞比例上升，在功能上细胞运动能力提高，受刺激后超氧阴离子和IL-1等释放增加。这种不均一性可能代表了分化成熟阶段的不同。肺泡巨噬细胞是下呼吸道的最重要防线，被激活后其吞噬和杀菌活力显著增强。巨噬细胞的吞噬过程与多核粒细胞相似，但与粒细胞不同，缺少髓过氧化物酶、乳铁蛋白、中性粒细胞蛋白酶、杀菌性/通透性增强蛋白和组织蛋白酶G。肺泡巨噬细胞对某些专性或兼性需氧性细胞内病原体如分枝杆菌吞噬后的杀菌作用需要特异性细胞免疫的参与。肺泡巨噬细胞不仅是非特异性防御细胞，而且具有递呈抗原以及作为效应细胞的重要功能，分泌60多种炎症免疫活性物质。

（3）嗜酸性粒细胞：具备吞噬抗原-抗体复合物的能力。在寄生虫感染时其聚集可能与吞噬及过敏有关。其分泌的主要产物，如碱性蛋白、嗜酸性粒细胞阳离子蛋白和过氧化酶等特别具有损伤作用。

3. 免疫防御

（1）呼吸系统免疫反应的结构基础：在呼吸道各级水平，从鼻咽部和传导性气道黏膜下直至肺间质和肺泡均分布着淋巴细胞和单核巨噬细胞，它们在不同水平聚集形成淋巴组织。①淋巴结：位于近肺门较大支气管处，充满抗原递呈细胞及抗原反应性T和B细胞；②淋巴样小结；③淋

巴样集合体。传导性气道黏膜固有层的淋巴细胞在某些部位可以选择性发育成淋巴滤泡，在大支气管分叉处则形成含1～2个孤立性淋巴小结的淋巴样集合体，称支气管相关淋巴样组织(bronchus associated lymphoid tissue，BALT)，其表面覆盖单层淋巴上皮细胞，胞浆内存在供选择性转运抗原分子的质膜空泡，而且由于缺少纤毛，清除作用削弱，有利于气流中颗粒与上皮的接触，便于抗原捕获。④肺间质和肺泡腔内淋巴细胞或细胞小丛。呼吸道淋巴组织分布的一般规律是愈向周围部分，淋巴结构的器官化程度愈低。

(2) 呼吸道的抗原摄取：在气道，沉积于黏膜表面的抗原物质大多被清除，只有穿透防御屏障到达反应性淋巴组织的抗原才能激起免疫反应。病毒感染、炎症和肿瘤等破坏黏膜屏障的完整性，能促进抗原入侵。黏膜表面抗原的命运还取决于它对降解酶的抵抗力。抗原为抗原递呈细胞摄取后经引流淋巴管到达区域性淋巴结，或经血流分布于全身，最终免疫反应的定位取决于何种途径和结果占优势。在肺实质颗粒性抗原被肺泡巨噬细胞吞噬后到达肺门淋巴结；可溶性抗原则直接吸收至血流和扩散到全身淋巴组织。最后，抗原可被储存于间质腔中的吞噬细胞或树突状细胞拦隔于局部。

4. 呼吸道免疫反应的表达

(1) 气道：黏膜表面的分泌性抗体是传导性气道最主要的免疫特征。由于研究取材困难，目前所知甚少。在气道分泌物中各型Ig均能测得，但以IgA为主，其浓度超过血清。从上气道至周围气道IgA逐渐减少，而IgG趋于增高。IgA、IgM和IgE主要由黏膜下反应性B淋巴细胞产生，IgG大多自循环血弥散而来。IgA的功能主要为中和病毒，而调理素和补体激活剂的作用甚少，IgG和IgM是呼吸道最主要防御成分，前者是最有效的调理素抗体。

(2) 肺实质：由肺泡进入肺间质的抗原被输送至胸内区域性淋巴结或体淋巴组织，抗原递呈细胞激活淋巴结内B和T淋巴细胞。倘若肺内抗原持续存在或重新摄入，借介质或自发机制，激活的淋巴细胞经传出淋巴管或血液循环被吸引至肺内抗原沉积部位，初始为$CD4^+$细胞，后为B细胞和$CD8^+$细胞，肺免疫反应随之发生，且存留在肺内的抗原仍可刺激淋巴细胞局部增殖。在原先致敏的机体，一旦抗原进入，记忆细胞可以立即诱导肺免疫反应。肺泡和肺间质抗体由肺内激活的B细胞产生，亦有部分来自血液。激活的$CD4^+$和$CD8^+$淋巴细胞则介导细胞免疫，分别参与迟发型超敏反应和细胞毒反应。

特异性体液免疫的防御作用包括：增强吞噬作用，提高杀菌活性，中和毒素，抑制微生物生长与黏附，激活补体瀑布和募集急性炎症细胞。细胞免疫的作用有：溶解病毒感染细胞和肿瘤细胞，激活肺泡巨噬细胞以增强细胞内杀菌和细胞溶解作用，募集慢性炎症细胞和诱导肉芽肿形成。适度免疫反应是机体防御有害物质包括微生物入侵的有效机制，但超常免疫反应则引起肺免疫损伤。肺泡环境内丰富的巨噬细胞和T淋巴细胞通过自分泌或旁分泌作用分泌的细胞因子，以及肺泡表面活性物质能够抑制免疫的激活与增殖，从而为免疫平衡调节提供了基础。

5. 炎症免疫机制失衡　有控和适度的免疫炎症反应对宿主有利，而失控和过激反应则导致肺损伤。关于免疫反应过激和歧向请参考第二十一篇免疫性疾病，这里简述炎症和肺损伤。

以中性粒细胞反应为代表的炎症反应释放多种代谢产物、酶类和介质等许多炎症因子，进而造成组织损伤。这些炎症因子包括：①反应性氧代谢产物，如超氧阴离子、过氧化氢、单态氧、羟基、次氯酸；②酶类，主要有弹性蛋白酶、组织胶原酶、胶原酶、神经氨酸酶、肝素酶、髓过氧化物酶等；③阴离子蛋白，即防御素、阴离子抗微生物蛋白；④促炎介质，主要有血小板活化因子、白细胞三烯、细胞因子(如IL-1等)、趋化因子(IL-8等)。

为使炎症有利于清除致病因子，又不招致组织损伤或遗留显著瘢痕，期望炎症过程限制在一定水平，避免过剧，就必须：①中性粒细胞移行迅速，它和内皮细胞/上皮细胞之间的接触时间最短，以便有可能使中性粒细胞在这个过程中处于非分泌状态；②细胞移行所必需的基质降解是局部的和高度受控的；③中性粒细胞在吞噬和消化细菌过程中颗粒酶和氧反应中间产物的释放最少；④中性粒细胞移行迅速中止，血管外的中性粒细胞大多以原形迅速凋亡清除；⑤对上皮和内皮细胞的局部损伤最轻，并迅速修复；⑥除为保证有效修复的少量需要外不出现纤维化。在这样一个危险的平衡系统中上述为保持有益作用的任何一点不足，便会使平衡向着组织损伤方面倾斜，引起过剧的组织损伤，导致炎症一组织损伤一炎症持续的恶性循环，肺常常是最先受累的器官。严重的肺损伤救治困难，最终导致多器官功能衰竭，病死率甚高。即使有益的和自限性的炎症其内皮和上皮细胞均有不同程度的损伤。

中性粒细胞引起组织损伤的机制尚不完全清楚。中性粒细胞介导内皮损伤的体外实验以及急性肺损伤的实验模型都表明，损伤的发生需要引爆剂和激活剂的综合作用，同时需要中性粒细胞与“靶”细胞之间紧密的相互作用。表面黏附分子可以介导这一过程，而在肺血管床减少中性粒细胞变形的多种因素也可能促进毛细血管中细胞与细胞的接触。密切和延长活性分泌中性粒细胞与内皮细胞之间的接触将促进和加重损伤。在紧密接触的细胞内，微环境中可以形成专门区域。在该区域，组织毒性物质的浓度很高，而相对应的抑制剂或清除剂特别是高分子量者被逐出。因此，在细胞与细胞接触的有限区域内，损伤能力显著加强，而损伤性中性粒细胞蛋白酶可以在其与内皮细胞接触的中性粒细胞表面形成很高的局部浓度。现在还很难确定哪一种损伤性炎症细胞产物在介导组织损伤中居于中心或主导地位。普遍认为中性粒细胞弹性蛋白酶在中性粒细胞介导的组织损伤中起着非常突出的作用，除弹力蛋白外，它尚能

消化多种蛋白，其本身还是一种高活性的阳离子物质，在活体已证明经酶活性或其他机制可引起细胞毒性作用和损伤。

如何使炎症控制在适当水平和避免组织损伤是人们关注的焦点。在实验性细菌性肺炎、新生儿急性肺损伤和急性关节炎中观察到中性粒细胞凋亡。另一些研究进一步提示粒细胞凋亡提供一种限制损伤的清除机制，可以促进炎症消散而避免炎症的持续存在。在凋亡中可见中性粒细胞的若干功能显著降低，包括趋化、超氧阴离子和颗粒酶的分泌作用。凋亡的中性粒细胞主要被巨噬细胞，可能尚有成纤维细胞（半职业性吞噬细胞）所吞噬和清除。巨噬细胞识别和吞食凋亡中性粒细胞是特异性的，涉及巨噬细胞表面分子 CD36 和 $\alpha_2\beta_3$ 整合素。凋亡的中性粒细胞仍保留完整，其颗粒酶和其他胞内产物不会漏出，巨噬细胞吞食凋亡粒细胞的过程中也不释放炎症介质。多种炎症介质如 LPS、C5a 和 GM-CSF 等抑制中性粒细胞凋亡。凋亡的细胞内机制尚不清楚，可能涉及第二信号系统包括 Ca^{2+}、多种肿瘤基因如 *c-myc*、*c-ras*、*bcl2* 和 *P53*。总之，中性粒细胞凋亡的调控仍不清楚。在分子水平深入研究凋亡过程及其调控将有助于控制肺部炎症反应在适度水平，从而避免组织损伤。

（二）呼吸系统的呼吸功能　内外环境间的气体交换即外呼吸，在循环系统配合下最后排出二氧化碳并将氧气送到组织是肺的最重要功能。任何疾病或病变累及呼吸生理的任何环节后均可导致呼吸障碍，详见本篇第二章“呼吸功能及其障碍”。

【呼吸系统疾病常见症状】

（一）咳嗽　急性支气管炎咳嗽较剧，呈阵发性，慢性支气管炎咳嗽多在秋冬寒冷季节发作。空洞性肺结核、肺脓肿和支气管扩张等咳嗽多在晨起体位变动痰液排出时加剧。肺癌初期为干咳，待肿瘤增大阻塞支气管，常出现高音调、阻塞性咳嗽。小儿百日咳在阵咳后常有吼鸣出现。

（二）咳痰　痰量及其性状对诊断肺部感染和推测可能的病原体极有帮助。痰量原来较多，突然减少，且伴发热，可能是支气管引流不畅所致。

（三）咯血　虽然咯血多数为呼吸系统疾病，但也可涉及心血管系统、血液病和其他全身性疾病。咯血量少者为痰中带血，大量多在 300～600ml/24h 以上。支气管黏膜和肺脏充血时咯血量少。肺癌多为痰中带血或少量咯血。支气管扩张症、支气管黏膜溃疡、支气管动脉病变和肺结核空洞壁动脉瘤破裂等，可引起大量咯血。咯血量多，可引起气道阻塞和窒息，威胁患者生命。

（四）呼吸困难　可分为急性、慢性和反复发作性。大量气胸和胸腔积液时常迅速出现呼吸困难。慢性支气管炎、COPD 大多历经数年，甚至 20 年以上才出现呼吸困难。哮喘表现为反复发作性呼吸困难，且伴哮鸣音。按呼吸时相可将呼吸困难分为吸气性、呼气性和混合性三种。喉头水肿、喉部和气道炎症、肿瘤或异物引起的上气道狭窄，表现为吸气性呼吸困难，并伴喘鸣。慢性支气管炎、COPD 和支气管哮喘，呈呼气性呼吸困难。阻塞性肺疾患呼吸深缓，限制性肺疾患如间质性肺纤维化呼吸浅速。

（五）胸痛　胸壁包括软组织及肋骨的疼痛属浅部疼痛，见于胸廓创伤、肋骨骨折、肋软骨炎、带状疱疹、干性胸膜炎等。急性支气管炎、心绞痛、纵隔炎、食管疾病等引起者均属深部疼痛。胸痛的临床意义有时不易确定，有时提示疾病严重，如肺癌转移至肋骨，呈持续性刀割样疼痛。

【呼吸系统疾病主要诊断方法】

（一）肺功能检查　常规肺功能、小气道功能、气道反应性、呼吸动力学检查，特别是呼吸肌功能测定、动脉血气分析、运动负荷试验，以及呼吸中枢反应性测定等已经在临床逐渐应用。由于电子计算机微处理技术的应用，特别是物联网医学的兴起，将会为慢性气道疾病管理，以及呼吸衰竭和呼吸窘迫综合征的诊断、病情监测、疗效考核发挥更加重要的作用。

（二）影像学检查

1. 胸部 X 线检查　包括透视、常规摄影（后前位、侧位和各种特殊位置）、高千伏摄影、体层摄影、造影（支气管、血管、淋巴管），以及介入放射学技术应用等。阅读胸片应就病变定位、范围或数量、形态特征，如形状、密度、边缘，以及伴随改变仔细研究，推测其病理基础，从而作出影像学诊断。常规胸片虽受影像重叠和分辨率不高等限制，不能发现某些细微病变或隐蔽病变，但依然能满足临床大多数呼吸系病的诊断要求。血管造影结合介入放射学技术不仅用于诊断如隐源性大咯血，而且可用于治疗（灌注药物、治疗栓塞、腔内成形等）。

2. 胸部 CT 检查　对肺部疾病的诊断和鉴别诊断发挥越来越重要的作用。与常规 X 线相比，其可更敏感地发现肺内细微病变、纵隔、胸膜和隐蔽区域病变，对隐匿性肺癌和肺癌分期尤具价值。研究表明，CT 筛查肺癌可降低 20%肺癌死亡率。高分辨 CT 有助于肺间质病变和支气管扩张的诊断和鉴别诊断，CT 肺血管造影（CTPA）还有助于肺栓塞的诊断。

3. 胸部磁共振成像（MRI）　MRI 具有良好的软组织分辨率，如脂肪、肺组织及其病变，血液、肌肉、纤维等均显示不同信号强度，对纵隔、心脏、胸壁病变的诊断有其独特优点。在呼吸系统疾病诊断中的应用主要限于血管、锁骨上窝区、纵隔、胸膜、脊柱及胸壁病变。

4. 胸部核素检查　用于肺本身的核素检查技术有肺灌注显像、通气显像以及肺部病变阳性显像和断层显像。核素检查对肺栓塞和血管病变有很高的诊断价值，对弥漫性肺部病变、COPD、肺部肿瘤的诊断或病情估价亦有很高

的参考价值。正电子发射计算机断层扫描（PET），特别是其延迟显像对于肺癌的诊断和鉴别诊断以及分期也发挥越来越重要的作用。自2005年以来又发展了用于肺上皮通透性测定、呼吸道黏膜纤毛清除功能测定等技术，为呼吸系统功能和病理生理研究提供了手段。

5. 胸部超声检查　对于胸腔积液的诊断和定位，以及贴近胸壁的胸膜肿瘤、纵隔肿瘤（含囊肿）的定位穿刺有指导意义，也用于肺动脉高压的无创评估。

（三）微生物学检查　痰标本应经细胞学筛选挑选合格标本（涂片镜检鳞状上皮细胞<10个/低倍视野或白细胞>25个/低倍视野）接种，或经洗涤、定量培养等技术处理，以减少污染或避免结果解释上的困扰。经气管吸引（transtracheal aspiration，TTA）、经纤支镜应用防污染样本毛刷（protected specimens brush，PSB）、支气管肺泡灌洗（broncho alveolar lavage，BAL）直接采集下呼吸道标本，特别是后两者，近年来在有指征患者中被积极提倡。应当指出，血液和胸液是容易获得的无污染标本，应注意采集。此外，需要强调应在抗生素使用前先留取标本，并尽快送实验室并及时处理。当临床怀疑特殊病原体感染时尚需采取相应的检测技术。

（四）细胞学检查　痰和胸液细胞学检查是肺癌和恶性胸腔积液患者的常规检查，阳性率与标本质量有关，应告知患者留取深部咳痰或带血丝的标本，及时制备涂片。在慢性气道疾病患者痰细胞学检查对临床状态的估价极有帮助，如慢性支气管炎继发细菌性感染时不仅见到细菌，而且炎症细胞总数、中性粒细胞及其比率增加，组织细胞和支气管上皮细胞与细胞总数比率通常降低；如果见有细菌，但上述细胞数量和比率无改变，则属细菌定植；病毒感染时除中性粒细胞增加外，支气管上皮细胞数量和比率亦增高。稳定状态哮喘患者痰中各类细胞通常无改变，而过敏原暴露致急性发作时嗜酸性粒细胞及支气管上皮细胞数量和比率均见增加。

（五）内镜、活组织检查和支气管肺泡灌洗

1. 内镜　①纤维光束支气管镜（纤支镜）：已不再限于对肺癌的诊断，在肺部感染、肺不张、弥漫性肺疾病等及呼吸急诊中也得到广泛应用。20世纪80年代中期以来尚有超细（外径1.8mm和2.2mm）纤支镜可伸至第7～10级支气管，对发现和观察小气道病变颇有帮助。附加的成像装置和功能，使信息更便于分析和交流。纤支镜的治疗性应用也日益增加。②自荧光纤维支气管镜（AFB）：实时采集图像，检测出气管支气管黏膜中很小区域的荧光变化。对气管支气管树上异常荧光区域黏膜的活检可增加小的恶变前病灶（发育异常）或早期恶变（原位癌）的检出率。③支气管内超声（EBUS）：EBUS将支气管镜和超声系统联合起来，可以弥补肉眼的不足，提高外周孤立肺结节活检的阳性率，提高对纵隔淋巴结分期的准确度，提高早期支气管内肿瘤（原位癌）的检出率，并可指导局部治疗。④胸腔镜：对原因不明的胸膜疾病（特别是胸腔积液）、膈肌、纵隔、心包和肺浅表病变诊断很有帮助。亦可辅以胸膜粘连术和粘连带灼断术治疗恶性胸腔积液和顽固性气胸。近年来尚有治疗手术用胸腔镜，可行肺叶切除等手术，大大减少了剖胸创伤。⑤纵隔镜：适用于纵隔肿块，特别是诊断不明的纵隔淋巴结肿大的诊断，对肺癌分期亦有帮助。

2. 活组织检查　①经内镜活检：最常用，也是内镜检查的必备操作项目。②经皮穿刺肺活检和胸膜活检：须在X线、CT或B超引导下进行。细针穿刺吸引，适用于可疑肺部肿瘤的诊断。采用切割针，以取得较多组织做组织病理学检查，能提高诊断效率。胸膜活检多采用Abrams针在胸腔抽液时进行，阳性率与操作经验有关。③剖胸活检：对于指征较强、经其他检查手段未能确诊的患者值得提倡。经胸腔镜或小切口剖胸活检创伤甚少，取得组织块较大，诊断率高。

3. 支气管肺泡灌洗（BAL）　为不少肺部疾病，特别是弥漫性肺疾病的病因、发病机制的研究以及临床诊治提供了手段。目前操作方法也渐趋标准化。非吸烟健康人支气管肺泡灌洗液（BALF）细胞总数为15×10^6，肺泡巨噬细胞≥85%，淋巴细胞7%～12%，中性粒细胞1%～2%；淋巴细胞亚群分布大致是CD3占70%，CD4占50%，CD8占30%，NK-T占7%，CD38（浆细胞）占3%～10%，未分类淋巴细胞占5%。按BALF细胞学分析，弥漫性肺疾病可分为两类：①以淋巴细胞增高为主：结节病、外源性过敏性肺泡炎、铍肺、胶原性肺病、肺泡蛋白沉着症等；②以中性粒细胞增高为主：特发性肺纤维化、组织细胞增生症X、石棉沉着病（石棉肺）和急性呼吸窘迫综合征等。BALF可溶性成分如免疫性球蛋白（Ig）、各类介质、蛋白酶等检测用于研究、临床病变活动性评价和指导治疗等正成为研究热点。治疗性BAL对于肺泡蛋白沉着症疗效肯定，某些其他疾病亦被试用，尚待确切评价。

（六）分子生物学检验技术　尽管分子生物学技术在呼吸系统疾病的应用大多尚处于研究阶段，但是已有用于指导肺癌的个体化治疗，即靶向治疗。随着技术的进步，将来可能还会用于病原微生物的快速诊断和其他疾病的个体化治疗。

【呼吸系统疾病特殊治疗方法】

（一）氧疗　指征包括：①急性低氧血症性缺氧：各类呼吸系统疾病和吸入氧气浓度不足所致急性低氧血症。若无CO_2潴留，吸氧浓度或流量以达到维持满意的氧合水平为准；若伴有CO_2潴留，则应采用控制氧疗（venturi面罩或低流量鼻导管吸氧以使动脉血氧分压（PaO_2）达到50mmHg或略高，而避免二氧化碳分压（PCO_2）升高，保持pH不低于7.25。如果提高吸氧浓度，PaO_2不能达到50mmHg或所期望水平，或者PaO_2升高后，伴随CO_2潴留

和 pH 降低到不能接受的水平，则需要改用机械通气。②慢性低氧血症性缺氧：COPD、中枢性睡眠呼吸暂停等慢性低氧血症需要长期氧疗（LTOT）或间隙氧疗。③循环性缺氧：心功能不全、循环功能不全时氧疗有帮助。急性心肌梗死患者高流量吸氧（6L/min）可改善心电图异常，但对预后和减少心律失常发生率似乎没有帮助。④氧运输障碍性缺氧：严重贫血、急性失血者重在补偿治疗，氧疗价值十分有限。CO 中毒和其他原因的血红蛋白携氧障碍应用高压氧舱治疗是有意义的临时治疗措施。⑤氧利用障碍性缺氧：理论上高浓度氧疗可能提高 PaO_2，改善组织细胞对氧的摄取和激活失活的细胞呼吸酶，但实际效果很难确定。⑥其他：纯氧或高浓度（>60%）吸入可增加气胸吸收速度，亦有助于纵隔气肿的吸收。氧疗也常常是围术期治疗的综合措施之一，术后轻度低氧血症很常见，应予监测和合理氧疗；大系列（1500 例）研究报道表明，术中和术后 2 小时吸入 80%氧气与吸入 30%氧气比较，伤口感染率从 11%降至 5%，有待进一步积累经验。供氧储备有压缩氧、液态氧和氧浓集器（制氧机）。家庭 LTOT 以氧浓集器最为方便，但小瓶压缩氧和液态氧装置方便患者携氧户外活动，可进一步改善生活质量。

（二）机械通气　见本篇第二十章“机械通气的应用”。

（三）吸入治疗　分为湿化（humidification）和雾化（aerosolization）吸入两种，前者是通过湿化装置（鼓泡式湿化器、加热湿化器、湿热交换器即人工鼻等）将雾气或蒸汽送至气道，改善黏液毯结构稀释呼吸道分泌物，并间接保护气道黏膜纤毛功能；后者则是借助气溶胶发生装置将药物递送至气道，以发挥其局部药理作用。常用药物为支气管扩张药、抗炎药（表面作用糖皮质激素）、黏液溶解剂和抗微生物药物。抗微生物药物吸入治疗目前得到认可的是吸入喷他脒治疗和预防卡氏肺孢子菌肺炎以及吸入扎那米韦治疗流感，可以试用的是吸入多黏菌素、庆大霉素和妥布霉素治疗支气管-肺铜绿假单胞菌感染；两性霉素 B 脂质体吸入治疗曲霉肺病感染有待进一步评价；而吸入利巴韦林治疗呼吸道融合病毒细支气管炎尚存在很大争议。但是吸入抗微生物药物作为一种局部治疗，容易导致耐药，通常不予提倡。吸入装置有超声雾化器、压力定量吸入器（PMDIS）和干粉吸入器（DPIS）等，为改善吸入效能，PMIDS 常加用储雾器（spacer）。

（四）肺康复治疗　运用理疗、呼吸训练和全身锻炼、LTOT、合理用药、营养、戒烟、心理支持和教育等综合措施，改善慢性呼吸系统疾病的症状，提高活动耐力和生命质量，减少急性加重或尽可能达到改善生命质量和寿命。这是一种费时、耗资、长期和艰巨的治疗，预期效果取决于恰当的康复治疗方案和患者持之以恒的配合。康复治疗应按医学研究委员会呼吸致残程度分级，3～4 级（MRC 3～4，能够户外活动）患者接受康复治疗能获得明显改善，而 MRC 5（严重致残者，生活限制在室内、穿脱衣即感气急）很少获益。依从性差者自然不能入选，有报道在 126 例适合康复治疗的 COPD 患者调查中，29%的人拒绝参加康复治疗。虽然肺康复治疗没有绝对禁忌证，但是 Goldstein 等认为下列情况应慎重：①存在合并症；②继续吸烟；③远离医院；④存在语言隔阂、认知障碍或不利社会状况以及严重致残者。目前对除 COPD 以外的慢性肺部疾病，如哮喘、神经肌肉疾病、肺囊性纤维化、胸腹手术和肺移植术前和术后康复治疗亦有应用，疗效有待进一步评价。

（五）肺移植　自 1981 年世界上第 1 例心肺联合移植、1986 年第 1 例单肺移植、1988 年第 1 例双肺移植成功以来，肺移植已成为治疗终末期肺病的有效方法。成人肺移植的适应证为：现有治疗失效，预计生存期不超过 2 年；年龄限制在心肺移植不超过 55 岁，肺移植不超过 60 岁，单肺移植不超过 65 岁。禁忌证为：合并其他重要器官系统疾病、急性肺外感染、仍在吸烟、康复可能性很少、系统性骨质疏松、明显的心理问题、毒瘾和治疗依从性差者。考虑肺移植的具体疾病指征规定是：①COPD：FEV_1 <25%预计值（不可逆）和（或）$PaCO_2$（动脉血二氧化碳分压）≥55mmHg，和（或）肺动脉高压进行性加重如肺心病。②肺囊性纤维化和支气管扩张症：FEV_1≤30%预计值或虽然 FEV_1>30%但伴快速进行性病情恶化，如住院次数增加，FEV_1迅速下降，大咯血或经过积极治疗恶病质仍在加重；呼吸空气时静息 $PaCO_2$ > 50mmHg，PaO_2 < 55mmHg；年轻女性肺囊性纤维化进展迅速，且预后甚差，可根据具体情况进行评估，而不一定完全按照肺功能指标。③特发性肺纤维化：虽经激素或其他免疫抑制剂治疗，但症状仍继续进展，肺功能不足以维持，每隔 3 个月进行一次评估。④系统性疾病伴肺纤维化：肺功能符合肺移植一般标准且系统性疾病已经静止。⑤肺动脉高压：经合理的药物（前列腺素）和外科治疗，症状仍然进展，心脏指数<$1L/(min \cdot m^2)$，右房压>15mmHg，平均肺动脉压>55mmHg。继发于先天性心脏病的肺动脉高压（艾森门格综合征）上述血流动力学指标的意义不能确定。关于合并其他器官功能衰竭时肺与其他器官的联合移植目前经验十分有限，不足以评价。

【呼吸系统疾病研究现状与展望】

尽管近年来我国呼吸界做了很多工作，但是距离国际先进的呼吸病防治水平还有一定差距，这与目前我国控烟重视度不够，医疗资源不到位，以及呼吸专家在公共卫生中发挥的作用不够有关。

由于 COPD、肺癌及职业性肺病是与空气污染密切相关的疾病，应积极开展控烟，减少大气污染。同时由于我国大部分城市空气污染严重，特别是 PM2.5 更具危害性，必须严格执行国家环保部门制定的空气污染物综合性排放标准，改造工业及家用燃料，将工业废气及室内空气污染降至

联合国世界卫生组织规定的标准(或以下)。对于SARS、禽流感之类的急性肺部传染性疾病,要按照《中华人民共和国传染病防治法》法定传染病进行管理,针对传染源、传播途径、易感人群三个环节,采取管理传染源,预防控制医院内传播为主的综合性预防措施。

在基础研究方面,先要做好接轨国际,再奋起直追,进而超越。紧跟分子生物学技术、生物物理学,以及物联网医学的发展,积极培养我国自己的领军人才,逐渐接近国际先进水平。在临床治疗上,由于呼吸生理和重症监护医学,包括仪器设备的创新,以及重症监护病房(ICU)组织及管理系统的建立,特别是呼吸支持技术的发展与完善,极大地丰富了重症患者呼吸衰竭抢救的理论与实践,降低了病死率。对睡眠状态的全套临床生理学监测和无创正压通气为睡眠呼吸障碍的诊断和治疗提供了全面的技术手段。但是目前还主要靠进口设备,因此要加速缩短与国际先进水平的差距,同时发展我国自己的有独立知识产权的技术和设备;也要引领公共卫生,在防病方面发挥更加重要的作用。最终造就一批"国际大会有声音、国际杂志有影响、国际学会有位置、国际社会有认可"的四有专家,建立可持续发展的基础平台。

参考文献



1. 白春学.新中国呼吸病学的回顾与展望.上海医学,2010,1(33):36-40.

2. Zhang J, Ou JX, Bai CX. Tobacco smoking in China: prevalence, disease burden, challenges and future strategies. Respirology, 2011, 16(8): 1165-1172.

3. Fang XC, Wang XD, Bai CX. COPD in China: The Burden and Importance of Proper Management. (Review) Chest, 2011, 139(4): 920-929.

4. Zhong N, Wang C, Yao W, et al. Prevalence of chronic obstructive pulmonary disease in China: a large, population-based survey. Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(11): 1169.

5. JP Zheng, J Kang, SG Huang, et al. Effect of carbocisteine on acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease (PEACE Study): a randomized placebo-controlled study. Lancet, 2008, 371 (2008): 2013-2018.

第二章 呼吸功能及其障碍

宋元林 钮善福

呼吸系统的主要功能是氧合血液,排出血液内的二氧化碳,而这一功能的实现需要完整且扩张良好的胸廓、健全的呼吸肌、正常的肺组织及与之相匹配的肺循环、畅通的气道,以及调节灵敏的呼吸中枢与神经传导系统,并且在机体运动时又可以迅速动员各个环节的潜力,满足全身脏器对氧的需要。上述任何环节的异常均可导致通气和(或)换气功能障碍。呼吸功能测定不仅是理解呼吸系统疾病的病理生理所必需,而且能够对呼吸功能损害作出质和量的评估,为疾病诊断、治疗和疗效评估提供客观依据。本章从应用角度按通气功能、换气功能和最终反映通气与换气损害的动脉血气,分别就测定指标及临床相关问题进行叙述。关于肺循环异常及其测定可参考第十篇第八章"危重患者监护"有关内容。

【通气功能及其障碍】

在了解通气功能及其障碍之前,有必要对引起肺和胸壁运动的各个力作一简要介绍。气体进出呼吸道和肺泡是遵循压力差原则,气体总是由压力高的地方向压力低的地方移动(图17-2-1)。

气体从外界经口腔气管进入肺泡,需要克服经呼吸系统压(Prs),即外界大气压与肺泡内的压力差。人体由功能残气位置开始吸气时,在肋间外肌和膈肌作用下,向上向外扩张胸廓,由于肺始终处于回缩状态,而胸膜为潜在密闭腔隙,胸膜腔内出现负压,牵拉肺进行扩张。胸膜与外界大气压之间的压力差为经壁压(Pw),胸膜腔与肺泡之间的压力差为经肺压(Pl)。由于胸廓的扩张,肺泡内压力变为低于大气压(静态下口腔压等于肺泡压),气体自口腔进入各级支气管最后到达肺泡。呼气时相反,胸廓被动或主动回缩,肺泡内压力升高,气体自肺泡向口腔方向流动,出现呼气状态。这里要注意的是上述各压力的测定是在呼吸肌完全放松的情况下,此时 Prs=Pl+Pw。测定肺的弹性回缩力时,呼吸气流应该为零。临床上常以食管中下1/3交界处的压

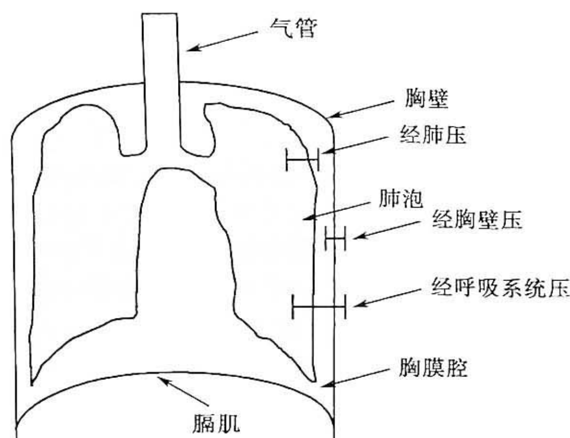


图 17-2-1 图解经肺压、经胸壁压、经呼吸系统压

力来反映 Ppl(胸膜腔内压力),而 Pl=Pao-Peso(Pao 为口腔压,Peso 为食管压)。对经胸壁压,在肌肉放松气流为零的情况下,Pw=Ppl-Pb(Pb 为大气压)。Prs=Pl+Pw=Pao-Peso+Ppl-Pb=Pao-Ppl+Ppl-Pb=Pao-Pb=Pao(Pb 大气压,设为零)。

所以,Prs=Pao,也就是说气流为零时通过测定 Pao 与肺容积的变化,可得到 Prs 压力与肺容积变化曲线。在临床实践中,肺和呼吸系统的压力容积曲线往往直接从呼吸机上读取,可以动态观察肺和呼吸系统顺应性的变化,也为选择合适的 PEEP(呼气末正压)和潮气量提供参考。

(一)肺容量及其组成 肺功能值与性别、年龄、身高和体重均有关,与人种也有关。任何肺功能报告需基于测定人所属正常人群的标准值,并根据自身身高、性别、年龄和体重报告实测值占预计值的百分比。

1. 肺容积(lung volume)和肺容量(lung capacity) 肺容积是不能分割的最小单位,不仅具静态解剖意义,也反映肺和胸廓扩张的程度。而肺容量包括两个或两个以上肺容积(图 17-2-2)。它们各自具有不同的生理意义和临床意义。

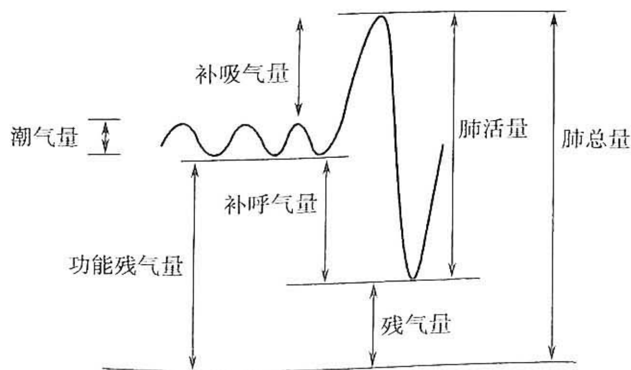


图 17-2-2 肺容积和容量示意图

(1)潮气量(tidal volume,VT):平静呼吸时,每次吸入或呼出的气体量为 VT。成人静息状态时 VT 约为 500ml(男性 7.8ml/kg,女性 6.6ml/kg),运动时 VT 明显增加。正常情况下吸入和呼出气体量非常接近,但在运动时,呼出气 VT 可大于吸入气 VT。

(2)深吸气量(inspiratory capacity,IC)、补呼气量(expiratory reserve volume,ERV)、肺活量(vital capacity,VC)和补吸气量(inspiratory reserve volume,IRV):IC 和 ERV 分别为平静呼气末深吸气所能吸入或平静呼气末深呼气所能呼出的最大气量。而 VC 为深吸气末再呼气的最大呼气量,即为 IC 与 ERV 之和。IRV 为潮气量吸气末所能吸入的最大气量,IRV 与 VT 相加即为 IC。IC、ERV、IRV 和 VC 的大小均与体表面积、性别、年龄、胸廓结构和肺的弹性,以及呼吸肌强度有关,亦受职业、体力、锻炼等因素影响。评估肺活量以实测值占预计值百分数来表示,如低于预计值的 80%以下,定为异常。

(3)残气量(residual volume,RV)和功能残气量(function residual capacity,FRC):RV 和 FRC 分别为深呼气末和平静呼气末肺内剩留的气量,后者为 ERV 和 RV 之和。为排除体表面积对残气的影响,将 RV 占 TLC(肺总量)的百分比作为肺泡内气体滞留的指标。RV/TLC%和 FRC/TLC%均随年龄增长和肺弹性减退而递增。功能残气能使肺气体交换连续进行,对稳定肺泡气体浓度具缓冲作用,其多少取决于胸廓与肺组织的弹性平衡及气道阻力。严重阻塞性肺气肿因肺弹性下降,加上呼气末之陷闭气量(小气道萎陷),使 FRC/TLC%增加,若超过胸廓的自然位置的 67%(文末彩图 17-2-3),则患者吸气时除需克服肺弹性回缩力外,还要克服胸廓的弹性回缩力,使呼吸功增加,患者感气急和呼吸劳累。哮喘发作和阻塞性肺气肿,RV/TLC%显著增加。但前者经支气管扩张药治疗,支气管痉挛解除后,RV/TLC%可恢复,而后者则不能。

(4)肺总量(total lung capacity,TLC):TLC 为深吸气后肺内所含的气量,即各部分肺容积的总和(VC+RV 或 IRV+FRV,或 IRV+VT+ERV+RV)。严重肺气肿患者,肺总量由于肺的容积增大而增加。急性呼吸窘迫综合征患者因为肺的实变,肺总量往往减少。

2. 常用通气功能测定指标 胸廓扩张和收缩改变肺容量而产生通气(ventilation),测定单位时间内吸入或呼出的气量称为通气量。

(1)每分钟静息通气量(minute ventilation,MV)和肺泡通气量(alveolar ventilation):基础代谢测的 MV 为 VT 与呼吸频率(f)的乘积(MV=VT×f)。而肺泡通气量(或称有效通气量,$\dot{V}$)为 VT 减去生理死腔(解剖死腔+肺泡气死腔,V_D)与呼吸频率乘积,即 $\dot{V}_A=(VT-V_D)\times f$。在成年人,生理死腔约 150ml。虽深而慢(VT:500ml,f:12 次/分)与浅而快(VT:250ml,f:24 次/分)的 MV 均为 6000ml,但它们的肺泡通气量分别为 4200ml 和 2400ml,说明深而慢的呼吸通气效率高。肺泡通气量与肺泡二氧化碳分压(P_ACO_2)密切相关,临床上以 P_ACO_2 或动脉血二氧化碳分压($PaCO_2$)作为衡量肺泡通气量的指标。

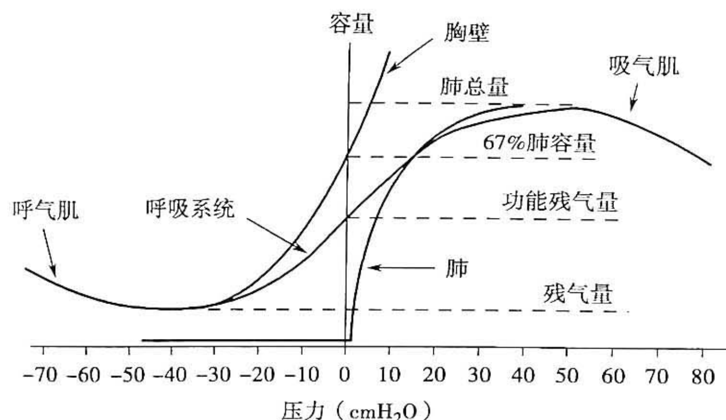


图 17-2-3　分离的肺、胸壁，以及合并的胸壁和肺的压力-容量曲线

（2）最大通气量（maximum breathing capacity，MBC）：以最大努力所能取得的每分钟通气量，称为MBC。它能反映机体通气储备能力，大小取决于胸廓完整性和呼吸肌力量、肺弹性和呼吸道阻力，其中以气道阻力影响最大。最大通气量随年龄、性别、体表面积而异，故通常先计算出MBC预计值，再计算实测值占预计值的百分数，若降低20%以上可认为不正常。

气速指数为MBC占预计值百分数与肺活量占预计值百分数之比值。在限制性通气功能障碍时，因气道通畅，肺活量的减少比MBC的减少更为明显，故气速指数大于1；相反阻塞性通气障碍则小于1。但应指出，比值与1的差值应大于15%才有临床意义。

（3）用力肺活量（forced vital capacity，FVC）：深吸气后，以最大力量所呼出的气量。在1、2、3秒内所呼出的气量称1、2、3秒用力呼气容积。临床常用1秒用力呼气容积占FVC比值（FEV_1%），又称1秒率来考核通气功能损害的程度和鉴别阻塞与限制性通气功能障碍，FEV_1%参照值为80%。目前2011版GOLD指南的COPD临床分级标准Ⅰ级是FEV_1%低于80%。

最大呼气中段流量（maximal mid-expiratory flow rate，MMFR）是测定用力肺活量的25%和75%之间的流量。用力呼气开始25%呼出容积的流量与用力有关，且不易掌握，故弃去不用；呼气容积在最后25%流量因肺容积减小、肺组织弹性回缩力减低、支气管口径狭窄而减低，亦不予考虑。MMFR的意义与MBC和FVC相当，但其灵敏度较高。

3. 间接反映通气功能的测定指标

（1）最大呼气流量-容积曲线（maximal expiratory flow-volume curves，MEFV）：作用力肺活量测定时，将呼出的流量为纵轴，与相对应的呼出容积为横轴，描记成流量-容积曲线。在肺容量大于75%肺活量时最大呼气流量随呼气肌用力增加而增多；而在低肺容量即小于50%肺活量的最大呼气流量，因肺组织对小气道管腔牵引力减弱，加上胸内压对小气道管壁的挤压使管腔变细，气道阻力增加，呼气流量受限制［动态气流受限（dynamic airflow limitation）］，很少受用力影响，重复性好。所以低容积的最大呼气流量如50%以及25%肺活量的最大呼气流量（$\dot{V}max_{50}$，$\dot{V}max_{25}$），是反映小气道病变的较好指标。阻塞性与限制性通气功能障碍在MEFV描图上亦显示显著差别，见图17-2-4。

最大呼气或吸气流量-容积曲线测定对大气道阻塞有重要的诊断价值。管腔狭窄固定在大气道（在胸腔内或外），吸气和呼气最大流量均减少，其高峰流量段呈平坦，表现为梯形的流量-容积描图（图17-2-5A）；不固定的气管狭窄在胸外，呼气时气道不受胸内压影响，测流量-容积环无明显改变，而吸气时，由于大气压大于气管内压，吸气最大流量受限制，出现吸气平坦的流量-容积环（图17-2-5B）；不固定的气管狭窄位于胸腔内，因受胸腔内压改变的影响，吸气时，胸腔负压增加，扩张阻塞管腔的阻力减小，吸气流量-容积环无明显异常，而呼气时，因胸内压增加，挤压阻塞管腔，出现平坦的呼气高峰段（图17-2-5C）。

（2）口腔闭合压（$P_{0.1}$）：在阻断气流后，测定吸气开始0.1秒时的口腔压力，反映中枢兴奋性和呼吸驱动能力，间接反映通气功能。由于气流阻断，吸气流量为零，且无容量变化，因此不受气道阻力和胸肺顺应性的影响，它是膈肌收缩时需要的神经兴奋强度，常用于撤机评价。参照值（1.53±0.51）cmH_2O。呼吸中枢驱动和神经肌肉疾患可引起$P_{0.1}$低下，导致通气不足。$P_{0.1}$增加，提示可能是呼吸肌负荷过重导致的呼吸中枢代偿性功能能增加，或呼吸功能未完全恢复，需要更大的驱动力产生呼吸肌收缩。$P_{0.1}$大于6cmH_2O往往提示不能撤机。

（3）最大吸气压（maximum inspiratory pressure，MIP）和最大呼气压（maximum expiratory pressure，MEP）：呼吸肌疲劳会导致呼吸肌衰竭，又称呼吸泵衰竭。随访患者的MIP和MEP，可客观反映呼吸肌力量，间接评价通气功能。MIP为最大呼气后（残气位），用力吸气时所测得的最大口腔压力；最大呼气压为吸气至肺总量时，用力呼气所产生的最大口腔压力；男性参照值MIP＝143－0.55×年

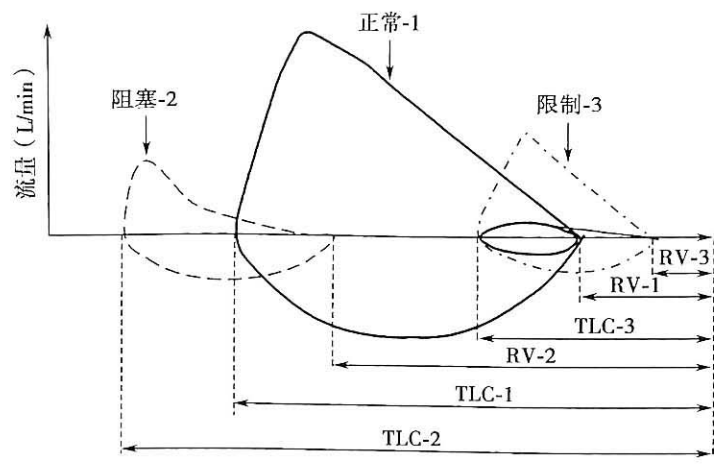


图 17-2-4 不同类型通气功能障碍患者流量-容积曲线描图

正常-1；阻塞-2；限制-3

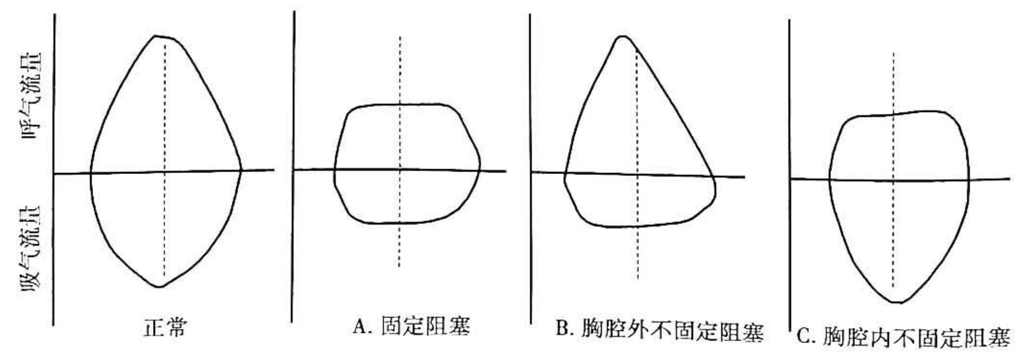


图 17-2-5 大气道不同阻塞情况下的最大吸气和呼气流量-容积曲线

龄（cmH_2O），女性 MIP＝104 － 0.51×年龄（cmH_2O）。COPD 和肺心病患者，其膈肌长期缺 O_2 变薄，以及肺容量增加，使膈肌低平，曲率半径增大，膈肌收缩力下降，呼吸肌收缩产生的压力不能克服气道阻力和胸肺弹性阻力来维持足够通气量。当 MIP＜－30cmH_2O，预示撤离呼吸机可能成功，而＞－20cmH_2O，预示撤机失败。通过呼吸肌锻炼和营养治疗，MIP 可明显增加，故 MIP 亦可用作评价呼吸康复锻炼的疗效。

（4）膈肌功能测定：膈肌在通气功能中占重要地位，是呼吸运动的主要动力。在肺气肿患者，肋间骨骼肌的作用因为功能残气量的增加而减少，而有效的膈肌收缩所产生的通气功能的变化效率远较胸廓运动明显。正常人膈肌下降 1cm 可以引起肺吸气容积增加 500ml。在机械通气的患者，维持有效的膈肌功能对于撤机有重要意义。上述 MIP、MEP、$P_{0.1}$、FVC 等测定的是整体呼吸肌力量，不是单纯测定膈肌功能。将气囊置于食管下端和胃，可以分别测定胸内压和腹内压，Pdi 为平静吸气末腹内压与胸内压的跨膈压，而 Pdimax 为功能残气位用力吸气测定的跨膈压，反映膈肌收缩产生的张力。正常男性 Pdimax 大于等于 9.6kPa、女性大于等于 6.9kPaP。Pdi/Pdimax 反映膈肌的储备功能。膈肌功能测定还包括膈肌电位测定等。上述测定方法已经初步在临床得到应用，但尚需总结更多的经验。

（二）通气功能障碍的类型　根据肺容量和通气功能测定，通气功能障碍分为阻塞性和限制性两大类型，以及两型障碍兼具的混合型。阻塞性通气由轻到重的过程中，先为 FEV_1/FVC 的降低，随之 FEV_1 呈线性减少。中度阻塞者因气道陷闭导致残气增加和 FVC 减少。肺气肿时，TLC 明显增加伴弥散量减少；单纯性限制性通气功能障碍，则肺的所有容积均减少，FEV_1/FVC 增加；混合性通气障碍者如肺气肿伴轻度充血性心力衰竭，或肥胖伴支气管哮喘，其肺活量减少的同时有阻塞性通气的改变，FEV_1/FVC 降低。不同通气功能障碍类型的变化如表 17-2-1 所示。其中以 FEV_1%最具特异性，在 FVC 描图上亦显示两种不同类型通气障碍的典型改变（图 17-2-6）。用力肺活量测量阻塞性通气障碍时应同时做支气管扩张试验，即测定吸入支气管扩张药后气道阻塞的可复性，其 FEV_1%改善率为用药后测 FEV_1 减去吸药前测 FEV_1 的数值除以吸药前的 FEV_1 的百分数。若 FEV_1%增加 15%以上可判为阳性，支气管哮喘患者改善率一般超过 20%。相反，支气管激发试验（气道反应性测验）是吸入组胺或醋甲胆碱等支气管收缩

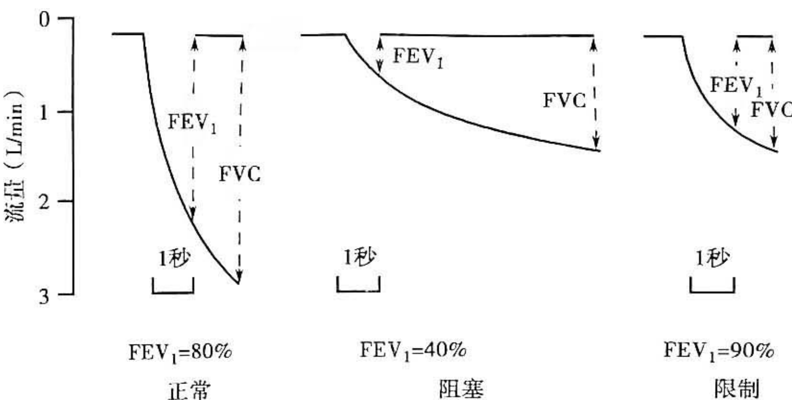


图 17-2-6　用力肺活量图

剂，使 FEV_1 减少 20%的最小浓度，称 Pc_{20}，它有助于非典型性或隐性哮喘的诊断，尤其是咳嗽变异型哮喘的诊断。

表 17-2-1　阻塞性、限制性和混合性通气障碍的区别

	阻塞性	限制性	混合性
VC	减低或正常	减低	减低
RV	增加	减低	不一
TLC	正常或增加	减低	不一
RV/TLC	明显增加	正常或略增加	不一
FEV_1%	减低	正常或增加	稍减低
MMFR	减低	正常或减低	稍减低
MEFV 环（降支）	马鞍形	接近直线	不一

阻塞性通气功能障碍缘于气道不通畅和肺弹性减退。临床上见于慢性支气管炎、支气管哮喘和阻塞性肺气肿。呼吸形式趋于缓慢，尤其是呼气延长。限制性通气障碍是由于胸廓或肺扩张受限，见于胸廓畸形、胸腔积液、胸膜增厚、肥胖、腹腔肿瘤或腹水以及妊娠所致膈肌抬高、肺纤维化、肺水肿、肺炎等疾病或状态，因气道并无阻塞而呈浅速呼吸形式。

（三）呼吸动力　呼吸活动是个做功的过程，呼吸肌收缩必须克服呼吸器官弹性和非弹性阻力。按物理性质不同可分为弹性阻力、黏性阻力和惯性阻力，它们之和为呼吸阻抗。平静呼吸时，克服弹性阻力和非弹性阻力做功分别为80%和 20%。正常肺组织由于属于空腔结构，质地柔软，质量较轻，惯性阻力可以忽略不计。

1. 顺应性（compliance）　呼吸器官系弹性物体，以顺应性来表示，在单位压力作用下，所能改变的肺容积（$C=\Delta V/\Delta P$，L/cmH_2O），包括肺顺应性、胸壁顺应性和胸肺总顺应性。按照顺应性测定时有无气流流动，分为静态顺应性和动态顺应性。静态顺应性存在滞后现象，即充气相和排气相曲线并不重合。

肺顺应性（C_L）＝肺容积改变（ΔV）/经肺压（ΔP）

胸廓顺应性（C_{CW}）＝肺容积改变（ΔV）/经胸壁压

总顺应性（C_{RS}）＝肺容积改变（ΔV）/经呼吸系统压（经肺压＋经胸壁压）

肺顺应性是指肺扩张性，以 L/cmH_2O 为单位。肺弹性阻力为肺顺应性的倒数（1/C），又称为肺硬度（lung stiffness），以扩大单位肺容积时所引起的经肺压变化来表示。肺顺应性与肺的弹性、表面张力以及肺血容积等有关。肺顺应性的特点是肺压力-容量曲线环呈 S 形，在较小和较大肺容量时较平坦，在中等肺容量时陡直，曲线斜率大，顺应性越大。平静呼吸时，肺容量处于曲线中段，此时顺应性最大，所以呼吸最省力。

图 17-2-7 示各种疾病的肺压力容积（P-V）曲线特点，从中可见支气管哮喘发作时，由于功能残气明显增加，使整个静态 P-V 曲线平行移位至较高的肺容量水平，但肺顺应性尚接近健康者。而肺气肿由于肺泡壁破坏，弹力组织减少，静态顺应性显著增加，对支气管环牵引力减弱，致支气管易塌陷或闭合，出现动态顺应性减低。肺水肿和急性呼吸窘迫综合征（ARDS）因肺泡间质水肿和肺表面活性物质减少，致肺泡陷闭，肺顺应性减低，出现 P-V 曲线明显低位平坦，而影响换气功能。在机械通气时，测定 P-V 曲线的低位拐点，能协助确定最佳呼气末正压（PEEP）水平，以利

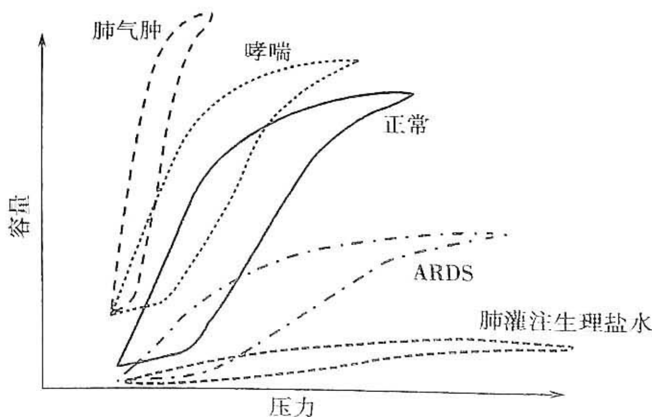


图 17-2-7　不同病理条件下的肺压力-容量曲线环

改善氧合功能。一般选取拐点以上水平用于 PEEP 的设置。

2. 气道阻力　通常呼吸阻力称黏性阻力，包括气道阻力、肺组织阻力和胸壁阻力，又称呼吸总阻力，但其主要反映的是气道阻力，是指单位流量所需要的压力差。可用公式表示：

$$\text{气道阻力(Raw)} = \frac{\text{气道口腔压(Pmo)}-\text{肺泡压(Palv)}(cmH_2O)}{\text{流量}(\dot{V})(L/S)}$$

气道阻力大小取决于气道管径大小、气流形态、流量、气体特性(密度、黏度)等，若管径大、管壁光滑，气流形态平直，则阻力小；反之，管径狭小、曲折、内壁粗糙，气流流量大，呈涡流或湍流，则阻力大。

流量可通过流量仪测定，但压力差测定较困难，现有阻断法、食管测压法、体描法和脉冲振荡法四种。近 10 多年来脉冲振荡技术(impulse oscillometry，IOS)应用日趋广泛。传统的气道阻力测定是根据被测者自主呼吸的压力和流量比值来决定的，而 IOS 是基于强迫振荡原理，采用外置发生器，由电控扬声器产生不同频率正弦波形成的脉冲式矩形波施加在被测者的平静自主呼吸上，通过口腔压力脉冲的变化计算呼吸阻抗(impedance，Zrs)，即指整个呼吸系统的黏性阻力(resistance，R)、弹性阻力(capacitance，Ers)和惯性阻力(intertance，Lz)，后两者之和为电抗(reactance，X)。

IOS 肺功能测定中 R_5(5Hz 黏性阻力)由于当外加激励的频率低，波长长，能量大，振荡波能达到全肺各部分，故可反映总气道阻力。而高频率，波长短，能量少，振荡波不能达到细小的支气管，故 R_{20}(20Hz 黏性阻力)反映中心气道阻力。R_5 与 R_{20} 之差值(X)反映周围气道阻力。低频率时的惯性阻力甚小，电抗主要反映弹性阻力，故 X_5 为周边弹性阻力，弹性阻力 X 从负值到零，而惯性阻力 X 从零到正值，当弹性阻力等于惯性阻力，则电抗为零(X=0)，被称为响应频率(resonant frequency，Fres)。

IOS 测定的 R_5 值与体描仪测得的气道阻力(Raw)有很好的相关性($r=0.79\sim0.86$)，所以 R_5 可替代 Raw。Fres 与 FEV_1 和 Vmax 相关性最密切，故 Fres 是 IOS 参数中诊断 COPD 和哮喘最为敏感的指标。R_5 还可替代 FEV_1 了解支气管扩张药的反应，由于用力呼气会增加支气管平滑肌紧张性，R_5 比 FEV_1 更有其优越性，并提示 $1/R_5$ 总气道传导率是评价支气管激发试验的一个可靠指标，敏感性介于比气道阻力(SRaw)和 FEV_1 两者之间。上气道阻塞(喉癌、气管肿瘤、气管异物等)患者的 R_{20} 增加，而 R_5-R_{20} 无明显变化，表明阻塞部位在中心气道，X 曲线呈特征性弓背向上弧形。而在气道外肿物患者的 IOS 测定发现 R_5、X_5 无变化，$R_{20}-R_5$ 和 X_{20} 的增加。ARDS 患者支气管有明显渗出、水肿和肺水肿，通过 IOS 测定气道阻力和肺顺应性的动态变化，可了解 ARDS 患者病情进展情况。

IOS 由于体积小，便于携带，不需患者用力呼吸，重复性较好，还可连接气道不同开口(如口、鼻气管插管等)，进行床旁监测，因此能适用于儿童、老人、病情重或昏迷的人工气道患者的呼吸阻抗测定。

【换气功能障碍】

(一) 常用换气功能测定指标

1. 通气与血流比例($\dot{V}_A/\dot{Q}_A$)　进入肺泡的新鲜空气与肺泡毛细血管静脉血进行气体交换，为达到最有效的交换，要求 $\dot{V}_A/\dot{Q}_A$ 保持 0.8。其比例增高引起死腔增高，降低则导致静-动脉血混合或称静脉样分流(文末彩图 17-2-8)。目前以测定吸入气肺内分布均匀性间接反映 $\dot{V}_A/\dot{Q}_A$。方法有：①一口气氮分析法：令受检者从残气位开始深吸气，吸入纯氧，然后在函数记录仪上连续记录呼出气中氮(N_2)浓度，计算呼气 750ml 和 1250ml 的 N_2 浓度差值。健康人 $\Delta N_2/(750-1250)<1.5\%$。吸气分布不均时，通气不畅的肺泡氧气进入少，$N_2$ 浓度高，呼气排出也相对困难，时间也滞后于通气畅、进氧多、N_2 浓度低的肺泡，故呼气中 N_2 浓度差增大。②7 分钟开放通路氧冲洗法：原理同前法。受检者静息呼吸纯氧 7 分钟后做最大深呼气，收集并测定其 N_2 浓度。若吸气分布均匀，吸氧 7 分钟后所有肺泡内 N_2 气都被冲洗干净，呼出气 N_2 浓度一般应<2.5%，其增高表明气体分布不均。

2. 肺弥散(DL)　弥散是 O_2 和 CO_2 气体分子通过肺泡毛细血管膜(肺泡膜)的过程。许多因素可以影响气体分子的弥散，其规律可用 Dalton 定律加以概括。

$$\text{弥散能力} \propto \frac{\alpha \cdot A \cdot (P_1-P_2)}{\sqrt{MW} \cdot d}$$

其中 A 是弥散面积，α 为弥散气体在肺泡间质液的溶解度，P_1-P_2 为肺泡膜两侧的气体分压差，d 为气体分子的弥散距离，MW 为弥散气体分子量。弥散能力以弥散量为指标，即肺泡膜两侧弥散气体分压差为 0.13kPa(1mmHg)时，每分钟能通过肺泡的气量。由于 CO_2 的溶解系数远高于氧，其弥散量为氧的 20.7 倍，故临床上不存在 CO_2 弥散障碍，只有 O_2 弥散降低。氧弥散量还与肺血容量、红细胞数量和血红蛋白浓度有关。临床上测定肺毛细血管氧分压存在困难，故改测定一氧化碳肺弥散量(DL_{CO})，因为 CO 比 O_2 与血红蛋白结合的能力大 210 倍，所以当 CO 通过肺泡膜后，几乎全部与血红蛋白相结合，血液中不存在一氧化碳分子。这样肺泡膜两侧的 CO 分压差就等于肺泡中的 CO 分压，简化了技术。常用方法有 CO-氦氧混合气一口气法和稳定 CO 弥散法。我国健康人静息 DL_{CO} 为 203ml/(kPa·min)。为排除肺容积对弥散量的影响，将 DL_{CO} 除以 $\mathring{V}_A$($Dlco/\mathring{V}_A$)，称为弥散常数或比弥散量。

3. 肺内分流($\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$)　健康人心排血量约 3%血流不经过肺毛细血管而直接进入人体循环动脉端，称为解剖

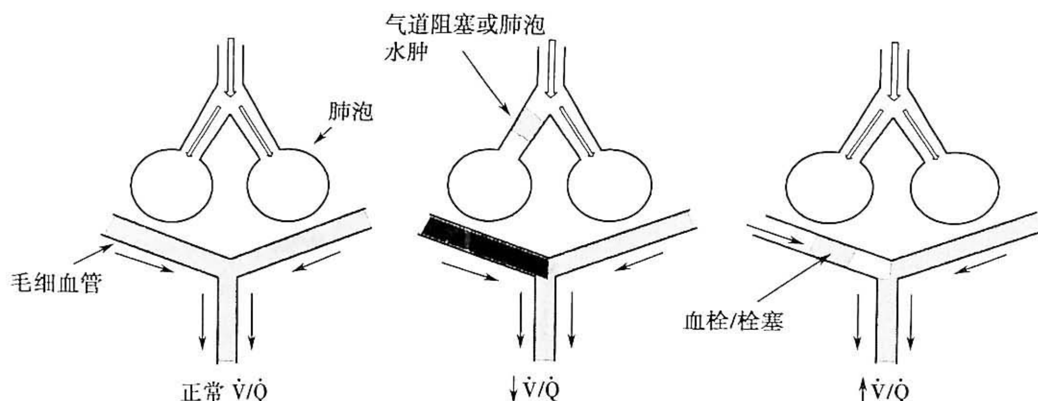


图 17-2-8　正常和异常情况下的通气与血流比例

分流，如心最小静脉、心前静脉及支气管静脉引流的血液。少量的分流量不会引起低氧血症。病理性解剖分流增加除心内分流外，亦见于肺内分流、肺实变、肺水肿、肺不张和肺动静脉瘘的肺毛细血管混合静脉血，流经无通气肺泡不能获得气体交换而流入肺静脉，这种由于分流量增加引起的低氧血症氧疗大多不能纠正。$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$目前系通过吸纯氧15分钟后肺泡-动脉氧分压差（$P_{A-a}O_2$）推导计算而来（见下文"【动脉血气及其临床意义】"）。

（二）换气功能障碍及临床相关问题　在解剖上换气过程主要涉及肺泡、肺泡毛细血管及肺循环、肺间质，其功能障碍亦相应地主要见于这些部位的疾病。换气功能障碍以$\dot{V}_A/\dot{Q}_A$比例失调最常见和最重要，$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$仅是$\dot{V}_A/\dot{Q}_A$等于零的一种极端类型。弥散降低见于肺间质纤维化，曾被称为肺泡毛细血管膜阻滞综合征，但后来小气道功能和核素检查发现病变亦影响小气道，它的提前关闭而导致$\dot{V}_A/\dot{Q}_A$失调是其低氧血症的主要原因。阻塞性肺气肿因毛细血管床减少可以出现弥散量降低，其通气分布不均致$\dot{V}_A/\dot{Q}_A$失调是最突出的病理生理紊乱。

换气功能障碍主要影响氧的交换，而二氧化碳很少受到影响。这是因为动静脉血氧差值大，如两者氧分压差为6.65kPa（50mmHg）左右，而二氧化碳分压差仅有0.8kPa（6mmHg），当$\dot{V}_A/\dot{Q}_A$比例降低或分流出现时，静脉血未充分氧合或原静脉血与氧合动脉血混合，导致低氧血症；二氧化碳分压虽然也可以轻度升高，而只要呼吸中枢对二氧化碳刺激敏感，便会引起通气增加而得以代偿。此外氧离曲线呈S形特殊形态，通气良好肺区氧分压在10.6kPa（80mmHg）以上时血红蛋白几乎完全被氧饱和，而不能携带更多氧以代偿通气不足肺区；二氧化碳离解曲线则不同，在生理范围内呈线性关系，通气良好肺区增加通气可以代偿低通气肺区的二氧化碳排出不足。就弥散而言，二氧化碳弥散量为氧气的20.7倍，故临床上只见氧弥散障碍导致低氧血症，不存在二氧化碳弥散障碍。从理论上说，$\dot{V}_A/\dot{Q}_A$失调和弥散障碍引起低氧血症应用氧疗便可纠正。但严重低$\dot{V}_A/\dot{Q}_A$肺区可因氧疗促进"吸收性"肺不张，导致分流，加重低氧血症，故改善通气十分重要，非单纯氧疗所能奏效。

【动脉血气及其临床意义】

通气或换气功能损害严重至一定程度就会出现动脉血气异常。而通过计算或设定条件推导出若干动脉血气派生指标有助于追溯和分析肺部气体交换的不同病理生理过程，评价机体的酸碱状态，对指导临床具有十分重要的意义，它与X线、心电图被作为临床处理重危患者所必备的"三大常规"检查。关于酸碱代谢这里不予讨论，请参阅第十四篇代谢性疾病相关内容。

（一）测定和计算指标

1. 动脉血氧分压（PaO_2）　指物理状态存在、溶解于动脉血中氧所产生的分压力。健康人动脉血氧分压随年龄的增长逐渐降低，且受体位等生理影响。坐位：$PaO_2=104.2-0.27\times$年龄；仰卧位：$PaO_2=103.5-0.42\times$年龄。卧位PaO_2低于坐位，主要是体位改变血流在肺内的分布而影响通气/血流比例和换气效率。随着年龄增长，闭合容积相应增加，老年人闭合容量大于功能残气量，特别在肺底部，潮气末呼气前部分小气道已陷闭，引起肺泡通气量减退，其后果是通气/血流比例减少，生理静动脉分流增加，弥散功能亦随年龄的增加而减少，使PaO_2随之下降。如PaO_2低于预计值1.3kPa（10mmHg），提示低氧血症；PaO_2低于8kPa（60mmHg）反映急性呼吸衰竭。

2. 动脉血氧饱和度（SaO_2）　血液中与血红蛋白（Hb）结合的氧量占Hb最大结合氧量的百分数，亦即$SaO_2=HbO_2/(HbO_2+Hb)\times100\%$。$SaO_2$随$PaO_2$而变化，它们之间的关系图为血红蛋白氧离解曲线，简称氧离曲线（O-D-C）。O-D-C特殊的S形态十分有利于呼吸生理，当PaO_2为8kPa（60mmHg），Hb即可达90%氧饱和度，PaO_2低于8kPa，氧离曲线处于陡直段，此时PaO_2较小的变化即可引起SaO_2大幅度改变，使HbO_2释放多氧供给组织（图17-2-9）。但以临床鉴别缺氧的敏感性而言，S形曲线形态使SaO_2不能作为轻度缺氧的指标，因为PaO_2从13.3kPa

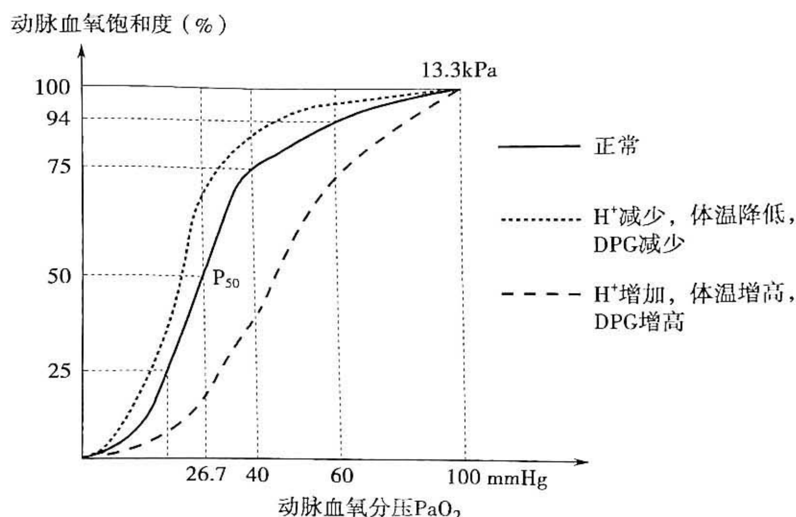


图 17-2-9 动脉血氧饱和度-动脉血氧分压曲线

降至 8kPa（100mmHg 降至 60mmHg），下降 5.3kPa（40mmHg），SaO_2仅有 5%～7%差异，所以 PaO_2比 SaO_2能更敏感地反映轻度低氧血症。相反，在缺氧状态（PaO_2 <8kPa），O-D-C 处于陡直部分，PaO_2少许变化即引起 SaO_2%较大幅度升降，SaO_2反映缺氧程度更为敏感和有意义。健康人 $SaO_2 \geq 95\%$。需要注意 SaO_2受多种因素干扰，如指甲的厚度、颜色，血红蛋白浓度，局部温度，是否存在组织水肿等。

3. 动脉血二氧化碳分压（$PaCO_2$） 血液中溶解 CO_2分子运动产生的压力称 $PaCO_2$。如前所述，换气功能障碍很少或者不影响 CO_2交换。肺泡 CO_2分压（P_ACO_2与 $PaCO_2$基本一致）与 CO_2产生量（Vco_2）成正比，与肺泡通气量（$\dot{V}_A$）成反比。用公式表示即：$P_ACO_2 = Vco_2/\dot{V}_A \times 0.863$。因此，在通常 Vco_2比较恒定的情况下，$PaCO_2$是衡量肺泡通气量最直接的指标。正常 $PaCO_2$为 4.6～6.0kPa（35～45mmHg），高于或低于此限分别表示通气不足和通气过度。

4. 派生指标

（1）动脉血氧含量（CaO_2）：指 100ml 血液的含氧容积数。其中包括 Hb 结合氧和血浆中物理溶解氧的总和。动脉血氧含量 $CaO_2 = 0.003 \times PaO_2 + 1.34 \times SaO_2 \times Hb$。$CaO_2$与心排血量（$\dot{Q}$）的乘积即单位时间的氧输送量（$DO_2$）。健康者 CaO_2的参照值为 20ml%。混合静脉血氧饱和度为 75%，氧含量约 15ml%，说明在正常情况下，每 100ml 动脉血流经组织后有 5ml 氧供给组织利用。

（2）肺泡-动脉氧分压差（$P_{A-a}O_2$）：PaO_2除与肺泡氧分压（P_AO_2）有关外，还受肺泡与其毛细血管的肺泡膜气体交换的影响。动脉血氧分压较肺泡氧分压为低，其差称 $P_{A-a}O_2$。此差值即使在健康老年人亦不超过 2.66kPa（20mmHg）。一般均低于 1.33kPa。PaO_2通过测定而来，P_AO_2则需通过计算。根据简化肺泡气方程式：$P_AO_2 = P_IO_2 - 1.25 \times P_ACO_2$，这里 P_IO_2指吸入气氧分压，以大气压（P_B）减去气道水蒸气压力（PH_2O，通常为 6.3kPa 即 47mmHg）乘以吸入气浓度（F_IO_2%），即 $P_IO_2 = (P_B - PH_2O) \times F_IO_2\%$。$P_ACO_2$与 $PaCO_2$相同，以后者实测值代替。如患者呼吸空气时测得 PaO_2为 6.65kPa（50mmHg），$PaCO_2$为 8kPa（60mmHg），计算其 $P_{A-a}O_2 = P_IO_2 - 1.25 \times P_ACO_2 - PaO_2 = (P_B - PH_2O) \times F_IO_2 - 1.25 \times PaCO_2 - PaO_2 = (760-47) \times 0.21 - 1.25 \times 60 - 50 = 25mmHg$。说明此患者低氧血症除有通气不足（$PaCO_2$增高）外，尚有换气功能障碍。$P_{A-a}O_2$是反映换气功能的一个粗略指标，不能区分 $\dot{V}_A/\dot{Q}_A$失调、弥散减低或肺内分流。但由于它通过简单计算即可得出，对估计有无换气功能障碍仍很有用。

（3）静脉血分流量（$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$）：在低氧血症患者吸入高浓度氧可克服 $\dot{V}_A/\dot{Q}_A$失调和弥散障碍对氧交换的影响而对较高的肺内分流即使吸入纯氧亦不能纠正。据此，令受试者吸 100%O_2 15 分钟以上，抽取动脉血测定 $PaO_2^{1.0}$，按下列公式计算分流量：$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T = 0.003 \times P_{A-a}O_2^{1.0}/(0.003 \times P_{A-a}O_2^{1.0} + C_{a-\bar{v}}O_2)$。式中 $P_{A-a}O_2^{1.0}$表示吸 100%O_2时的 $P_{A-a}O_2$，$C_{a-\bar{v}}O_2$表示动脉与混合静脉血氧含量差，在疾病状态以粗略的常数 3.5%代入，健康者按 5%代入计算。$\dot{Q}_S/\dot{Q}_T$亦可用 $P_{A-a}O_2^{1.0}$除以 16，作出大概估计。

（4）血红蛋白氧亲和力（P_{50}）：O-D-C 位置反映血红蛋白与氧的亲和力，P_{50}即指血氧饱和度 50%时对应的 PaO_2值。健康人当 pH 7.40、$PaCO_2$ 5.3kPa（40mmHg）、37℃、碱剩余为 0 时 P_{50}为 3.59kPa（26.7mmHg）。P_{50}降低表示 O-D-C 左移，氧亲和力增高；其升高表示右移，亲和力下降（参见图 17-2-9）。

（二）结果解释和临床应用 血气、酸碱、电解质和渗透压是机体内环境稳定的重要因素，因此在临床应用中应强调三点：①必须深入理解机体内环境稳定的病理生理和

相关的基础理论，各种指标相互印证、对照，全面评价。②密切结合临床，不要陷入实验室数据和计算，而忽视患者临床状态和病史包括所用的治疗措施等。③本章节主要讲述的是静息状态的肺功能和病理情况下的肺功能改变，严格意义上某些患者如COPD、慢性肺动脉高压等，往往需要运动心肺功能的评价。动脉血气仅反映了肺的氧合功能和机体的代谢，而更重要的是组织器官的氧供，这必然与组织的血液灌流有关。所以，对患者的心肺功能包括运动心肺功能综合评价才能整体反映患者的组织供氧情况。

参考文献

1. 李丽，杨延杰，宋元林. 功能残气量和肺一氧化碳弥散量测定的技术规范和质量控制. 中华结核与呼吸杂志，2012，35(10)：1-3.

2. 杨嘉雯，方年新，陈正贤. 膈肌功能检查方法的研究进展. 临床肺科杂志，2010，15(9)：1289-1290.

3. Ranu H，Wilde M，Madden B. Pulmonary function tests. Ulster Med J，2011，80(2)：84-90.

4. Balady GJ，Arena R，Sietsema K，et al. AHA scientific statement：Clinician's guide to cardiopulmonary exercise testing in adults. Circulation，2010，122(2)：191-225.

5. Longo D L，Fauci AS，Kasper DL，et al. Harrison Principle of Internal Medicine. 18th ed. New York：McGraw-Hill，2012.

6. Modrykamien AM，Gudavalli R，McCarthy K，et al. Detection of upper airway obstruction with spirometry results and the flow-volume loop：a comparison of quantitative and visual inspection criteria. Respir Care，2009，54(4)：474.

7. Washko GR，Hunninghake GM，Fernandez IE，et al. Lung volumes and emphysema in smokers with interstitial lung abnormalities. N Engl J Med，2011，364(10)：897.

8. Swigris JJ，Wamboldt FS，Behr J，et al. The 6 minute walk in idiopathic pulmonary fibrosis：longitudinal changes and minimum important difference. Thorax，2010，65(2)：173.

9. Qaseem A，Wilt TJ，Weinberger SE，et al. Diagnosis and management of stable chronic obstructive pulmonary disease：a clinical practice guideline update from the American College of Physicians，American College of Chest Physicians，American Thoracic Society，and European Respiratory Society. Ann Intern Med，2011，155(3)：179.

第三章　急性气道炎症和上气道阻塞

第一节　咳　　嗽

陈雪华　何礼贤

咳嗽(cough)是患者就医最常见的主诉之一。据估计，英国全部人口中有10%～15%的人每天咳嗽，美国一年中咳嗽治疗费用超过10亿美元，我国尚缺少大型统计数据。咳嗽是一种症状，属于机体的保护性机制，但病因繁多，轻重不一，即使预后良好，但剧烈咳嗽引起的体能消耗、不适与烦恼仍严重影响生活质量，并且是某些传染病传播的重要途径，因而近年受到很大关注。

【发生机制】

机制不完全清楚。一般认为气道炎症和吸入刺激性物质刺激迷走神经的非脊髓C-纤维受体，触发不经过中枢神经系统的局部反应，即"轴突反射"(axonal reflex)而引起咳嗽，其中缓激肽、降钙素基因相关肽(calcitonin gene related peptide，CGRP)、P物质的作用最为重要。但是高级中枢可控制这一反射，表现为主动咳嗽或抑制咳嗽，这提示必须考虑心理因素作为咳嗽病因或致咳因素，而治疗研究也应有安慰剂组对照。

【分类与病因】

咳嗽通常按时间分为3类：急性咳嗽、亚急性咳嗽和慢性咳嗽。急性咳嗽<3周，亚急性咳嗽为3～8周，慢性咳嗽>8周。

急性咳嗽除见于有明确X线肺部异常的疾病(如充血性心力衰竭、肺栓塞、肺炎、胸膜炎、肺结核、肺部肿瘤、肺间质病、气胸等)外，也常见于无胸部X线异常表现的疾病，如急性上呼吸道感染、过敏、慢性气道疾病急性发作、应用药物[血管紧张素转换酶抑制剂(ACEI)]等。

慢性咳嗽病因较多，通常根据胸部X线检查有无异常分为两类：一类为胸片有明确病变者，如肺炎、肺结核、支气管肺癌等；另一类为胸片无异常，以咳嗽为主要或唯一症状

者，即通常所说的不明原因慢性咳嗽(简称慢性咳嗽)。常见原因为咳嗽变异性哮喘(cough-variant asthma，CVA)、上气道咳嗽综合征(upper airway cough syndrome，UACS)、胃-食管反流性咳嗽(gastro-esophageal reflux related cough，GERC)和非哮喘性嗜酸性粒细胞性支气管炎(nonasthmatic eosinophilic bronchitis，NAEB)等。

亚急性咳嗽，或称迁延性咳嗽，指咳嗽症状持续3～8周。亚急性咳嗽最常见的原因是感染后咳嗽，其次为上气道咳嗽综合征、CVA等。在处理亚急性咳嗽时，首先要明确咳嗽是否继发于先前的呼吸道感染，并进行经验性治疗。治疗无效者，再考虑其他病因并参考慢性咳嗽诊断程序进行诊治。

咳嗽通常也根据有无咳痰分为咳嗽伴咳痰和无痰干咳。前者被认为是驱逐痰液的生理性咳嗽，治疗重点是气道高分泌；后者多属病理性咳嗽，诊断和治疗应聚焦在咳嗽本身。

【诊断方法与程序】

(一) 病史与体格检查 与临床上采集病史及体格检查要求相同。除应注意咳嗽症状的本身特征外，还要特别关注可能的病因及其有关线索。

(二) 常用辅助检查

1. 影像学检查 常规X线胸片可以确定呈现肺部异常的疾病(如肺炎、肺癌等)的存在。CT对肺部异常阴影能提供更多诊断信息，发现常规胸片不能显示的隐蔽部位(如心脏后)或不能显示(如早期肺间质疾病)的病变，对诊断极有帮助，但也应避免滥用。除胸部影像检查外，还应根据需要行鼻窦CT检查。

2. 肺功能检查 通气功能检查和支气管激发试验可以帮助诊断和鉴别哮喘、COPD和上气道阻塞(upper airway obstruction，UAO)。常规肺功能正常时可借助激发试验诊断CVA。

3. 纤维支气管镜检查 当怀疑支气管肿瘤、肺肿瘤、肺结核等，纤支镜窥视和活检是最有价值的检查。

(三) 其他辅助检查

1. 导痰 沉渣涂片HE染色细胞学计数和分类是诊断NAEB的必备检查。

2. 食管24小时pH监测 可以确定有无GERC。

3. 咳嗽激发试验 亦称咳嗽敏感性试验。美国胸科医师学会(ACCP)2006年关于咳嗽诊治循证临床指南已不再提及此项试验。

4. 呼出气NO(FeNO) FeNO诊断CVA有一定的参考意义，尤其合并血液中嗜酸性粒细胞增多的患者。

(四) 诊断程序

1. 急性咳嗽 通过询问病史、体检或辅助检查，应区分以下情况。

(1) 可能危及生命的疾病：如肺炎、哮喘急性重度发作、COPD急性加重、肺栓塞、心力衰竭和其他危重疾病。

(2) 非危及生命的疾病

1) 感染：上呼吸道或下呼吸道感染。

2) 原有疾病病情加重：哮喘、COPD、支气管扩张、UACS。

3) 其他：环境/职业因素所致。

应根据病因进一步完善诊断，评估病情。

2. 亚急性咳嗽 按上述相同临床步骤，区分以下情况。

(1) 感染后：肺炎、支气管炎、百日咳等，也包括UACS、哮喘、GERC、NAEB等由于感染加重或复发，致咳嗽症状迁延。

(2) 非感染后：同慢性咳嗽。

3. 慢性咳嗽 亦按临床步骤，区分以下情况。

(1) 吸烟或服用ACEI：戒烟、停药，若无效则进入慢性咳嗽诊断程序。

(2) 提示某种病因：如支气管炎、百日咳等应先给予相应治疗，若无效则进入慢性咳嗽诊断程序。

慢性咳嗽诊断程序应根据可疑疾病如UACS、CVA、GERC和NAEB在经验性治疗无效后，选择性采用下述诊断检查：①24小时食管pH监测；②内镜或透视评价吞咽功能；③食管钡餐；④鼻窦CT；⑤胸部高分辨CT；⑥纤支镜；⑦超声心动图等。必要时进行环境评价。

【慢性咳嗽主要病因与治疗】

如前所述，咳嗽病因很多，对于明确基础疾病引起者应重点治疗基础疾病。这里仅讨论慢性咳嗽几种特定综合征的病因诊断及治疗。

(一) UACS 亦称鼻后滴流综合征(postnasaldrip syndrome，PNDS)。鼻部疾病引起分泌物倒流鼻后和咽喉等部位，直接或间接刺激咳嗽感受器，导致以咳嗽为主要表现的综合征被称为PNDS。由于目前无法明确上呼吸道相关的咳嗽是否由鼻后滴流直接刺激或是炎症直接刺激上呼吸道咳嗽感受器所致，2006年ACCP指南提倡改用本名。

1. 临床表现 除了咳嗽、咳痰外，患者通常还主诉咽喉部滴流感、口咽黏液附着、频繁清喉、咽痒不适或鼻痒、鼻塞、流涕、打喷嚏等。有时主诉声音嘶哑，讲话诱发咳嗽。基础疾病包括季节性变应性鼻炎、常年性变应性鼻炎、常年性非变应性鼻炎、血管舒缩性鼻炎、感染性鼻炎、真菌性鼻炎、普通感冒和鼻窦炎。

2. 诊断标准

(1) 发作性或持续性咳嗽，以白天咳嗽为主，入睡后较少咳嗽。

(2) 鼻后滴流和(或)咽后壁黏液附着感。

(3) 有鼻炎、鼻窦炎、鼻息肉或慢性咽喉炎等病史。

(4) 检查发现咽后壁有黏液附着，鹅卵石样观。

(5) 经针对性治疗后咳嗽缓解。

3. 治疗 依据基础疾病而定。

非变应性鼻炎、血管舒缩性鼻炎、全年性鼻炎、普通感冒引起的 UACS 首选第一代抗组胺药和减充血剂。

第一代抗组胺药代表药物为马来酸氯苯那敏，常用减充血剂为盐酸伪麻黄碱。大多数患者在初始治疗后数天至2周内产生疗效。各种抗组胺药对非变应性鼻炎的治疗均有效果，首选无镇静作用的第二代抗组胺药，常用药物为氯雷他定或阿司咪唑等。

鼻腔吸入糖皮质激素是变应性鼻炎的首选药物，通常为丙酸倍氯米松（每鼻孔每次 50μg）或等效剂量的其他吸入糖皮质激素，每天 1～2 次。色甘酸钠吸入对变应性鼻炎亦具有良好的预防作用，应用剂量为每次 20mg，每天 3～4 次。改善环境、避免变应原刺激是控制变应性鼻炎的有效措施。

慢性鼻窦炎的治疗为选用对肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、厌氧菌等有效的抗菌药物治疗 3 周；同时口服第一代抗组胺药和减充血剂 3 周，用鼻减充血剂 1 周，鼻吸入糖皮质激素 3 个月。内科治疗效果不佳时可行负压引流、穿刺引流或外科手术。

（二）CVA　CVA 是一种特殊类型的哮喘，咳嗽是其唯一或主要的临床表现，无明显喘息、气促等症状或体征，但有气道高反应性。

1. 临床表现　主要表现为刺激性干咳，通常咳嗽比较剧烈，夜间咳嗽为其重要特征。感冒、冷空气、灰尘、油烟等容易诱发或加重咳嗽。

2. 诊断标准

（1）慢性咳嗽常伴有明显的夜间刺激性咳嗽。

（2）支气管激发试验阳性或最大呼气流量（PEF）昼夜变异率＞20％。

（3）支气管扩张药、糖皮质激素治疗有效。

（4）排除其他原因引起的慢性咳嗽。

3. 治疗　原则与哮喘治疗相同。大多数患者吸入小剂量糖皮质激素加β受体激动药即可，很少需要口服糖皮质激素治疗。治疗时间不少于 6～8 周。

（三）GERC　因胃酸和其他胃内容物反流进入食管，导致以咳嗽为突出的临床表现。GERC 是慢性咳嗽的常见原因。

1. 临床表现　典型反流症状表现为胸骨后烧灼感、反酸、嗳气、胸闷等。有微量误吸的 GERC 患者，早期更易出现咳嗽症状及咽喉部症状。临床上也有不少 GERC 患者没有反流症状，咳嗽是其唯一的临床表现。咳嗽大多发生在日间和直立位，干咳或咳少量白色黏痰。

2. 诊断标准

（1）慢性咳嗽，以白天咳嗽为主。

（2）24 小时食管 pH 监测，Demeester 积分≥12.70，和（或）反流与咳嗽相关概率（SAP）≥75％。

（3）排除 CVA、EB、UACS 等疾病。

（4）抗反流治疗后咳嗽明显减轻或消失。

对于没有开展食管 pH 监测的单位或经济条件有限的慢性咳嗽患者，具有以下指征者可考虑进行诊断性治疗。

（1）患者有明显的进食相关的咳嗽，如餐后咳嗽、进食咳嗽等。

（2）患者伴有胃食管反流（GER）症状，如反酸、嗳气、胸骨后烧灼感等。

（3）排除 CVA、EB、UACS 等疾病，或按这些疾病治疗效果不佳。抗反流治疗后咳嗽消失或显著缓解，可以临床诊断 GERC。

3. 治疗

（1）调整生活方式：减肥，少食多餐，避免过饱和睡前进食，避免进食酸性、油腻食物及饮料，避免饮用咖啡及吸烟。高枕卧位，升高床头。

（2）制酸药：常选用质子泵抑制剂（如奥美拉唑或其他类似药物）或 H_2受体拮抗药（雷尼替丁或其他类似药物）。

（3）促胃动力药：如多潘立酮等。

（4）如有胃十二指肠基础疾病（慢性胃炎、胃溃疡、十二指肠炎或溃疡）伴有幽门螺杆菌感染的患者均应进行相应的治疗。

（5）内科治疗时间要求 3 个月以上，一般需 2～4 周方显疗效。少数内科治疗失败的严重反流患者，可考虑手术治疗。

（四）EB　一种以气道嗜酸性粒细胞浸润为特征的非哮喘性支气管炎，是慢性咳嗽的重要原因。本病是否为一独立疾病尚无定论。虽然本病与哮喘明显不同，但也有人将其称为“前哮喘”。

1. 临床表现　主要症状为慢性刺激性咳嗽，常是唯一的临床症状，一般为干咳，偶尔咳少许黏痰，可在白天或夜间咳嗽。部分患者对油烟、灰尘、异味或冷空气比较敏感，常为咳嗽的诱发因素。患者无气喘、呼吸困难等症状，肺通气功能及呼气峰流速（PEFR）变异率正常，无气道高反应性的证据。

2. 诊断标准

（1）慢性咳嗽，多为刺激性干咳，或伴少量黏痰。

（2）X 线胸片正常。

（3）肺通气功能正常，气道高反应性检测阴性，PEF 日间变异率正常。

（4）痰细胞学检查嗜酸性粒细胞比例≥0.03。

（5）排除其他嗜酸性粒细胞增多性疾病。

（6）口服或吸入糖皮质激素有效。

3. 治疗　糖皮质激素治疗反应良好，治疗后咳嗽消失或明显减轻。支气管扩张药治疗无效。通常采用吸入糖皮质激素治疗，丙酸倍氯米松（每次 250～500μg）或等效剂量的其他糖皮质激素，每天 2 次，持续应用 4 周以上。推荐使用干粉吸入剂。初始治疗可联合应用泼尼松口服，每天 10～20mg，持续 3～7 天。

（五）其他

1. 变应性咳嗽 慢性咳嗽且伴有某些特应性（atopy）表现，但不能确定为哮喘、变应性鼻炎或EB的患者称变应性咳嗽（allergic cough，AC）。目前尚无公认的诊断标准，可参考下列条款：①变应原皮试阳性；②过敏物质接触史；③血清总 IgE 和特异性 Ig 增高；④肺功能正常，气道高反应性检测阴性；⑤排除其他原因的咳嗽；⑥抗组胺药或糖皮质激素治疗有效。

2. 感染后咳嗽 当呼吸道感染的急性期症状消失后，咳嗽仍迁延不愈。除呼吸道病毒外，其他病原体如细菌、支原体和衣原体等均可能引起感染后咳嗽，其中以普通感冒引起的咳嗽最为常见，又称为“感冒后咳嗽”。感染后咳嗽多表现为刺激性干咳或咳少量白色黏液痰，通常持续3～8周，X线胸片检查无异常。感染后咳嗽常为自限性，多能自行缓解。通常不必使用抗生素，但对肺炎支原体、肺炎衣原体和百日咳杆菌引起的感染后咳嗽，使用抗生素治疗有效。对部分咳嗽症状明显的患者可以短期应用镇咳药、抗组胺药加用减充血剂等。

3. 血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）诱发的咳嗽 见于应用 ACEI 类降压药治疗的患者，其发生率为10%～30%，占各种原因慢性咳嗽的1%～3%。应注意询问病史，通常停药后4周症状消失或显著减轻。

4. 气管支气管结核（tracheobronchial tuberculosis） 气管支气管结核在慢性咳嗽病因中所占的比例尚不清楚，但在国内并不罕见，多数合并肺内结核，也有不少患者仅表现为单纯性支气管结核，有些患者咳嗽是唯一的临床表现，部分可伴有低热、盗汗、消瘦等结核中毒症状，查体有时可闻及局限性吸气相干啰音。X线胸片常无明显异常改变，临床容易误诊或漏诊，但胸部CT检查大多肺内有一定的结核病灶如细支气管炎的表现。对怀疑气管支气管结核的患者应首先进行痰涂片找抗酸杆菌或痰结核培养，必要时需通过支气管镜检查以明确诊断。

5. 心理性咳嗽 或称习惯性咳嗽、心因性咳嗽。儿童相对常见。典型表现为日间咳嗽，专注于某一事物及夜间休息时咳嗽消失，常伴焦虑症状。诊断方法为排除性诊断。主要治疗为暗示治疗，年长儿童或可试用抗焦虑药。

参考文献

1. 中华医学会呼吸病学会分会哮喘学组. 咳嗽的诊断与治疗指南（2009版）. 中华结核和呼吸杂志，2009，32（6）：407-413.

2. Decalmer S，Stovold R，Houghton LA，et al. Microaspiration and Chronic Cough：Relationship Between Microaspiration，Gastroesophageal Reflux，and Cough Frequency. Chest，2012，142（1）：958-964.

3. Lai K，Luo W，Zeng G，et al. Diagnosis and treatment of chronic cough in China：an insight into the status quo. Cough，2012，8（1）：1-18.

第二节 急性气管支气管炎

陈雪华 何礼贤

急性气管支气管炎（acute tracheobronchitis）是气管为主并可累及支气管的自限性急性气道炎症（acute airway inflammation）（1～3周），主要表现为咳嗽，诊断前提是临床和影像没有肺炎证据。中华医学会呼吸病学分会《咳嗽的诊断与治疗指南》内定义急性气管支气管炎是由于生物性或非生物性因素引起的气管支气管黏膜的急性炎症。2011年欧洲呼吸病学会将其定义为：急性气管支气管炎指没有慢性肺部疾病的患者出现以咳嗽为主的急性症状，可以伴有咳痰或其他临床征象提示是下呼吸道感染，而不能以其他原因来解释（如鼻窦炎和哮喘）。可以认为这是迄今对本病比较准确的界定。

【病原体与流行病学】

本病的病原体主要是病毒、细菌和非典型病原体。对初级保健机构就诊的下呼吸道感染患者的病原学研究显示，细菌（主要是肺炎链球菌）占26%，非典型病原体（主要是肺炎支原体）占24%，病毒（以流感病毒最重要）占19%，其他研究则表明病毒所占比例明显为高，非典型病原体比例要低。非典型病原体感染的发生率可能会受局部地区小流行的影响，1994年瑞典曾有研究报道，急性支气管炎有25%归因于衣原体感染。早年认为百日咳为儿童疾病，但20世纪80年代以来，本病在美国等国家的年长儿童和年轻人中增加，美国旧金山市的一项研究表明咳嗽≥2周的153例成人中有12%证明为百日咳杆菌感染。呼吸道感染的常见病原菌如肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌和卡他莫拉菌亦常怀疑为本病的致病菌，但除非在新生儿、人工气道或免疫抑制患者，至今没有“细菌性支气管炎”的确切证据。半数以上的患者检测不出病原体。非感染性因素如烟尘和过敏原也在急性气管支气管炎的发病中起重要作用，但确切比例尚不清楚。

社区中具有急性下呼吸道症状的人群颇多，但就医者仅占10%。在西欧近10余年来初级保健机构中急性气管支气管炎的发病率从50人/1000人·年下降至22人/1000人·年，可能原因是下呼吸道感染就医减少，以及医生对以咳嗽为主要症状的患者诊断为哮喘或COPD较过去增多。

【发病机制与病理】

病理主要为气管支气管黏膜充血、水肿、分泌物增加；黏膜下层水肿，淋巴细胞和中性粒细胞浸润。一般仅限于气管、总支气管和肺叶支气管黏膜，严重者可蔓延至细支气管和肺泡，引起微血管坏死和出血。损害严重者黏膜纤毛功能降低，纤毛上皮细胞损伤、脱落。炎症消退后，黏膜的结构和功能多能恢复正常。

近年来有人注意到急性支气管炎与气道高反应性之间的关系。在复发性急性支气管炎的患者轻度支气管哮喘发作较正常人群为多。反之，急性支气管炎患者既往亦多有支气管哮喘史或特异质病史，提示支气管痉挛可能是急性支气管炎患者咳嗽迁延不愈的原因之一。

【临床表现】

起病往往先有上呼吸道感染的症状，如鼻塞、流涕、咽痛、声音嘶哑等。在成人，流感病毒、腺病毒和肺炎支原体感染可有发热，乏力、头痛、全身酸痛等全身症状，而鼻病毒、冠状病毒等引起的急性支气管炎常无这些表现。炎症累及支气管黏膜时，则出现咳嗽、咳痰。咳嗽是急性支气管炎的主要表现，开始为刺激性干咳，3～4天后鼻咽部症状减轻，咳嗽转为持续并成为突出症状，受惊、吸入冷空气、晨起晚睡或体力活动时咳嗽加剧。咳嗽为阵发性或持续性，剧咳时伴恶心、呕吐及胸、腹肌疼痛。咳嗽可持续2～3周，吸烟者则更长。半数患者有咳痰，痰呈黏液性，随病程发展可转为脓性痰，偶痰中带血。气管受累时，深呼吸及咳嗽时可有胸骨后疼痛。部分患者可出现支气管痉挛，表现为喘鸣、气急和程度不等的胸部紧缩感，长期随访此类患者可能演变为哮喘。有慢性阻塞性肺疾病及其他损害肺功能的基础疾病者可有发绀和呼吸困难。胸部体检，如黏液分泌物潴留于较大支气管时可闻及粗干性啰音，咳嗽后啰音消失。支气管痉挛时，可闻及哮鸣音。无并发症者不累及肺实质。胸部影像检查无异常或仅有肺纹理加深。

【诊断与鉴别诊断】

诊断并不困难，通常根据症状、体征、X线表现、血常规检查即可作出临床诊断。但急性气管支气管炎通常是一个临床诊断，对于没有慢性肺部疾病的患者来说，重要的是需要除外肺炎。但对于一个咳嗽1～3周而没有发热等其他症状的患者来说，是否需要胸片检查是一个很受争议的问题。这也就是欧洲呼吸病学会坚持用下呼吸道感染（lower respiratory tract infection，LRTI）这个名词的原因，建议只有出现如下一项表现（新出现局限性肺部体征、呼吸困难、气急、脉搏率＞100次/分、发热＞4天）需要怀疑肺炎的患者先测血清C反应蛋白（C-reactive protein，CRP），如果CRP＜20mg/L则不考虑肺炎的诊断，如果CRP＞100mg/L，需要怀疑肺炎而需进一步通过胸片来确认。因此在影像学检查以前，气管支气管炎的诊断是一个临床诊断，用LRTI则能避免影像学缺失导致诊断不正确。

对于影像学没有异常的急性咳嗽患者，气管支气管的诊断通常也与上呼吸道感染、流感等诊断重叠在一起而难以区分，特别是当咳嗽正逐渐成为一个诊断名词的时候，急性气管支气管炎和急性咳嗽有时几乎成了一个同义词，如果咳嗽超过3周而成为亚急性咳嗽时，是否需要按照慢性咳嗽来诊断还是继续保留急性气管支气管炎的诊断也成了难题。事实上许多亚急性咳嗽甚至慢性咳嗽大多起源于急性的病毒感染，而感染不仅仅局限于上呼吸道，而是自上而下全呼吸道的炎症反应，导致气道的反应性升高。作者认为对于急性气管支气管炎而言，病程和急性症状的把握可能是诊断的分水岭。

对于有慢性气道疾病如COPD、哮喘、支气管扩张的患者来说，是否需要诊断急性气管支气管炎更是颇费踌躇的问题，理论上两者可以合并存在，但临床医生更倾向用原有疾病的急性加重，如COPD急性加重来诊断出现的情况，但并非每次出现急性气管支气管的炎症都会导致原有疾病的加重而需要改变原来的维持治疗，因此需要临床医生准确把握两者的区别而避免过度诊断和治疗。

许多影像学有异常的急慢性肺部疾病如肺炎、肺结核、肺脓肿、肺癌、肺间质纤维化，均可出现不同程度的咳嗽，为避免误诊，如果咳嗽超过3周，治疗效果不佳，或者出现其他症状不能解释，建议按照慢性咳嗽的流程，先行胸部X线检查。对于本身就有慢性肺部疾患的患者，需对照影像学的变化，区分是否是原有疾病的加重。

气管支气管炎的病原一般认为以病毒最为常见，其他肺炎支原体和百日咳杆菌等也有可能，但一般来说均无必要进行病原学检查。特殊情况下结核和曲霉可以引起单纯气管支气管的感染，但通常病程迁延，开始易被误诊，需要通过支气管镜检查来明确。

【治疗】

一般患者无须住院治疗。有慢性心肺基础疾病者，流感病毒引起的支气管炎导致严重通气不足时，需住院接受呼吸支持和氧疗。

对症治疗主要是止咳祛痰，剧烈干咳患者可适当应用镇咳剂。伴支气管痉挛时可用茶碱或β_2受体激动药。以全身不适及发热为主要症状者应卧床休息，注意保暖，多饮水，服用解热药。

急性气管支气管炎是抗生素治疗的滥觞，美国至少70%就诊的气管支气管炎接受了抗菌药物治疗，而通常认为其主要的病因是病毒。但由于病因诊断的不确定性，是否应用抗菌药物成为临床难题，建议在老年人、有心肺基础疾病者特别是出现脓痰的患者可以应用大环内酯类、β内酰胺类或喹诺酮类口服抗菌药物。

【预防】

冬季注意保暖，避免上呼吸道感染；戒烟。做好环保工作，治理空气污染。改善劳动卫生条件，生产车间要防止有害气体、酸雾和粉尘的外逸。

参考文献

Woodhead M，Blasi F，Ewig S，et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections. Clin Microbiol

Infect,2011,17(S6):E1-E59.

第三节　上气道阻塞

陈雪华　何礼贤

上气道指鼻至气管隆突一段的传导性气道，通常以胸腔入口(体表标志为胸骨上切迹)为标志，分为胸腔外上气道和胸腔内上气道两部分。上气道疾病颇多，部分归入鼻咽喉科的诊治范围，也有不少就诊于呼吸内科，或者划界并不明确，如鼾症和睡眠呼吸暂停综合征。上气道疾病最常见和最具特征性的症状是上气道阻塞(upper airway obstruction，UAO)。本节用症状而不用疾病单独讨论旨在强调：①UAO有别于下气道(或弥漫性气道)阻塞(如COPD、哮喘)，需要注意鉴别，而临床常有将上气道阻塞长期误诊为哮喘者；②UAO又分为急性和慢性，前者需要紧急处理，不得丝毫延误；③UAO具有特征性的肺功能流量-容积环的变化，临床医师应当善于运用这项检查识别不同类型的UAO。

【上气道阻塞的原因】

按急性和慢性列于表17-3-1。

表17-3-1　上气道阻塞的原因

急性	异物吸入
	水肿：过敏性、血管神经性、烟雾吸入
	感染：扁桃体炎、咽炎、会厌炎、咽后壁脓肿、急性阻塞性喉气管支气管炎(croup)、免疫抑制患者喉念珠菌病
慢性	声带：麻痹、功能障碍
	气管异常：气管支气管软化、复发性多软骨炎、气管支气管扩大、骨质沉着性气管支气管病
	浆细胞病变：气管支气管淀粉样变
	肉芽肿性疾病：结节病(咽、气管/主支气管、纵隔淋巴结压迫)、结核(咽后壁脓肿，喉、气管/主支气管、纵隔淋巴结压迫)
	韦格纳肉芽肿(声门下狭窄、溃疡性气管支气管炎)
	气管狭窄：插管后、气管切开后、创伤、食管失弛缓症
	气管受压/受犯：甲状腺肿、甲状腺癌、食管癌、纵隔肿瘤(淋巴瘤、淋巴结转移性肿瘤)、主动脉瘤
	肿瘤：咽/喉/气管(乳头瘤病)
儿童上气道阻塞的附加原因	
急性：喉炎、免疫抑制儿童的喉部病变、白喉	
慢性：唐氏综合征(各种原因的多部位病变或狭窄)、小颏、先天性喉鸣、血管环(双主动脉弓畸形)压迫气管、先天性声门下狭窄、黏多糖病	

【病理生理与肺功能改变】

胸外的上气道处于大气压下，胸内部分则在胸内压作用之下。气管内外两侧的压力差为跨壁压。当气管外压大于胸内压，跨壁压为正值，气道则趋于闭合；当跨壁压为负值时，即气管内压大于气管外压，气管通畅(图17-3-1)。上气道阻塞主要使患者肺泡通气减少，弥散功能则多属正常。上气道阻塞的位置、程度、性质(固定型或可变型)以及呼气或吸气相压力的变化，引起患者出现不同的病理生理改变，产生吸气气流受限、呼气气流受限，抑或两者均受限。临床上，根据呼吸气流受阻的不同可将上气道阻塞分为三种，即可变型胸外上气道阻塞、可变型胸内上气道阻塞和固定型上气道阻塞。

（一）可变型胸外上气道阻塞　可变型阻塞指梗阻部位气管内腔大小可因气管内外压力改变而变化的上气道阻塞，见于气管软化及声带麻痹等疾病的患者。正常情况下，胸外上气道外周的压力在整个呼吸周期均为大气压，吸气时由于气道内压降低，引起跨壁压增大，其作用方向为由管外向管内，导致胸外上气道倾向于缩小。存在可变型胸外上气道阻塞的患者，当其用力吸气时，由于Venturi效应和湍流导致阻塞远端的气道压力显著降低，跨壁压明显增大，引起阻塞部位气道口径进一步缩小，出现吸气气流严重受阻；相反，当其用力呼气时，气管内压力增加，由于跨壁压降低，其阻塞程度可有所减轻。动态流量-容积环表现为吸气流速受限而呈现吸气平台，但呼气流速受限较轻不出现平台，甚或呈现正常图形，50%肺活量用力呼气流速($FEF_{50\%}$)与50%肺活量用力吸气流速($FIF_{50\%}$)之比($FEF_{50\%}/FIF_{50\%}$)>1.0(图17-3-2)。

（二）可变型胸内上气道阻塞　可变型胸内上气道阻塞，见于胸内气道的气管软化及肿瘤患者。由于胸内上气道周围的压力与胸内压接近，管腔外压(胸内压)与管腔内压相比为负压，跨壁压的作用方向由管腔内向管腔外，导致胸内气道倾向于扩张。当患者用力呼气时，Venturi效应和湍流可使阻塞近端的气道压力降低，亦引起阻塞部位气道口径进一步缩小，导致呼气气流严重受阻。动态流量-容积环描记$FEF_{50\%}/FIF_{50\%}\leqslant 0.2$(参见图17-3-2)。

（三）固定型上气道阻塞　固定型上气道阻塞指上气道阻塞性病变部位僵硬固定，呼吸时跨壁压的改变不能引起梗阻部位的气道口径变化，见于气管狭窄和甲状腺肿瘤患者。这类患者，其吸气和呼气时气流均明显受限且程度相近，动态流量-容积环的吸气流速和呼气流速均呈现平台。多数学者认为，50%肺活量时呼气流速与吸气流速之比($EFF_{50\%}/FIF_{50\%}$)等于1是固定型上气道阻塞的特征(参见图17-3-2)。但与阻塞病变邻近的正常气道可出现可变型阻塞，对$FEF_{50\%}/FIF_{50\%}$有一定的影响，应予以注意。

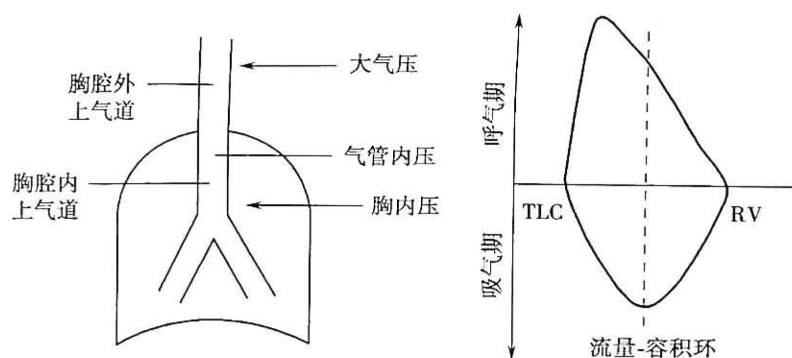


图 17-3-1　与气道口径有关的压力及正常流量-容积环

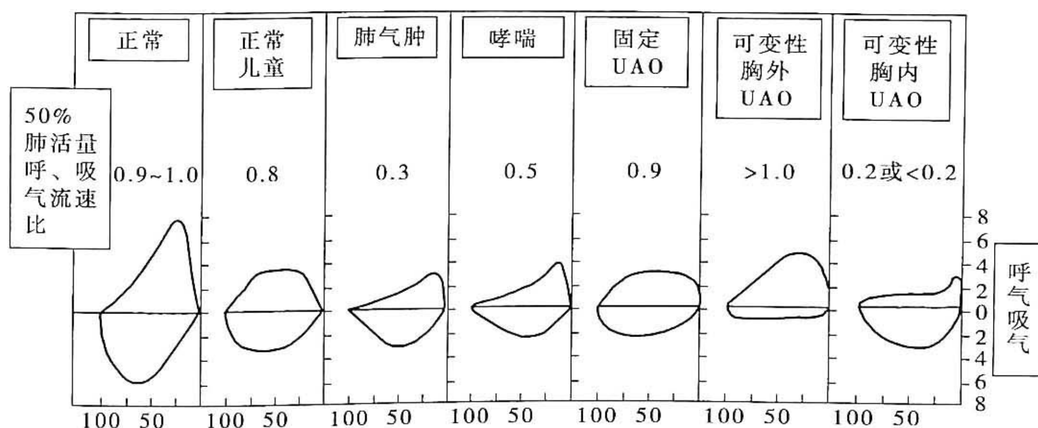


图 17-3-2　正常人和阻塞性气道疾病患者的流量-容积曲线改变

【临床表现】

急性上气道阻塞通常呈突发性严重呼吸困难，听诊可闻及喘鸣音。初起喘鸣音呈吸气性，随着病情进展可出现呼气屏鸣声。严重者可有缺氧等急性呼吸衰竭的表现。慢性上气道阻塞早期症状不明显，逐渐出现刺激性干咳、气急。喘鸣音可以传导至胸，因而容易误判为肺部哮鸣音，误诊为哮喘或 COPD。因病因不同可有相应的症状或体征，如肿瘤常有痰中带血，声带麻痹则有声嘶和犬吠样咳嗽。

【诊断】

基本要点和程序包括：①对可疑患者的搜寻；②肺功能检查，特别要描记流量-容积曲线；③影像学或鼻咽喉科检查，寻找阻塞及其定位；④必要时借助喉镜或纤维支气管镜进行活组织检查，确立病理学诊断。

【呼吸内科涉及 UAO 的主要疾病与治疗】

从定位而言呼吸内科涉及的 UAO 指气管疾病，即胸内上气道阻塞。以下简要叙述除外肿瘤和感染（肿瘤内容参见本篇第九章）的另几种重要气管疾病。

（一）气管支气管软化（tracheobronchomalacia）　病因和病理生理不清楚。临床见于气管切开术后（尤其是儿童）、黏多糖综合征（黏多糖在气管壁沉积），其他可能的原因有吸烟、老年性退化、过高气道压（可能继发于慢性下气道阻塞）、纤维组织先天性脆弱。气道软骨变软，弹力纤维丧失。肉眼观可分为两类，即“新月”型（后气道壁陷入管腔）和“刀鞘”型（侧壁塌陷）。主要症状是气急、咳嗽、咳痰、反复呼吸道感染和咯血。治疗方法主要有 3 种，即持续气道正压通气、气管切开和气管支架置入，可按病情严重程度参考其他相关因素进行选择。

（二）复发性多软骨炎（relapsing polychondritis，RP）是一种累及全身软骨的自身免疫性结缔组织病，1923 年 Jackson Wartenhorst 首先描述。主要引起鼻、耳、呼吸道软骨的反复炎症与破坏，亦有关节炎、巩膜炎以及主动脉、心脏、肾脏受累的报道。约 50%的患者病变发生在气管和主支气管，与气管支气管软化非常相似，有作者认为 RP 是气管支气管软化的原因之一。临床表现咳嗽、声嘶、气急和喘鸣等。诊断的关键是医生在气急和喘鸣患者的临诊中熟悉和警惕本病。

肺功能流量-容积环描记、胸部 CT 均有助于发现上气道狭窄，最直接的诊断证据是纤支镜检查显示气管软骨环消失和气道壁塌陷、狭窄。本病缺少实验室诊断标准。糖皮质激素、氨苯砜和非激素类抗炎药可能有一定治疗作用。

威胁生命时需要气管切开。气管支架置入可能在一定时期内获益。

（三）气管支气管淀粉样变（tracheobronchial amyloidosis）　原发性淀粉样变累及气管支气管树比较少见。Thompson 和 Citron 将其分为 3 种类型：①气管支气管型（影响上气道或中心性气道）；②小结节性肺实质型（肺内单发或多发性小结节）；③弥漫性肺泡间隔型。后两型常误诊为肺肿瘤，经手术或尸检病理确诊。气管支气管淀粉样变表现为大气道肿块或弥漫性黏膜下斑块。支气管镜下可见气管支气管壁呈鹅卵石状，管壁显著增厚，可延及数级较小的支气管。临床症状无特异性。诊断有赖于纤支镜活检、标本镜检和刚果红阳性染色。本病预后不良，但进展可以相当缓慢，少数患者可生存数十年。病变弥漫累及较小支气管者约 30%在 4～6 年内死亡。治疗困难，激光凝灼、支架置入如果指征选择确当可以有一定效果。局部放疗偶尔亦有帮助。有人提出可试用抗肿瘤化疗药物，但治疗反应很慢（6～12 个月）。

（四）气管狭窄（tracheal stenosis）　气管狭窄相对常见，医源性（气管切开）为最常见原因，其他原因包括创伤、气道灼伤等。气管扩张术、支架置入和切除重建术可根据病情进行选择。气道灼伤引起的广泛狭窄治疗困难。

（五）气管支气管扩大（tracheobronchomegaly）　一种先天性异常，表现为气管和主支气管萎缩、弹力纤维缺乏和气道肌层减少，气管和支气管变软，导致吸气时显著扩张，而呼气时狭窄陷闭。置入支架似乎是最好和唯一的治疗选择。

（六）骨质沉着性气管支气管病（tracheobronchopathia osteochondro-plastica）　是老年人气管支气管的退行性病变，表现为气管支气管黏膜下软骨性或骨性小结节，如息肉样。轻者无症状，严重和广泛病变者可出现咳嗽、咯血、气急、反复呼吸道感染，以及肺不张等。气管镜下摘除气道块状病灶可获益。

参考文献

Marx J. Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice. 7th ed. Philadelphia, Pa: Mosby Elsevier, 2009.

第四章　慢性阻塞性肺疾病

顾宇彤

慢性阻塞性肺疾病（chronic obstructive pulmonary disease，COPD，以下简称慢阻肺）是一种持续气流受限特征的疾病。气流受限不完全可逆，呈进行性发展，与肺对有害气体或有害颗粒的异常炎症反应有关。急性加重和合并症影响疾病严重程度。全球患病率约为 4%～20%，是第 4 位死因。我国 40 岁以上人群中患病率为 8.2%，预计到 2020 年将上升至第 3 位，年死亡率高达 128 万。如能及早防治，可有效控制病情，减缓疾病进展，改善生活质量。

【发病危险因素】

吸烟是慢阻肺最常见危险因素。约 1/6 的患者从未吸烟，与其他危险因素，如生物燃料、职业环境或室内外空气污染导致的烟雾、粉尘及其他有害颗粒有关。一项为期 8 年的前瞻性研究表明，吸烟者 FEV_1 平均每年下降 60ml（正常人每年下降 30ml），戒烟后下降率减慢。但吸烟者仅有 15%～20% 发展为慢阻肺，提示其发病可能还与遗传易感性有关。其他危险因素为被动吸烟、气道高反应性、反复呼吸道感染、出生时低体重或幼年营养不良、家族史和不良的社会经济状况等。

【病因与发病机制】

（一）慢性炎症反应　很多研究显示，慢阻肺气道壁和肺实质内存在以中性粒细胞、巨噬细胞和 $CD8^+$ T 淋巴细胞浸润为主的不同程度的慢性炎症，急性发作期较稳定期更为明显。其机制尚不十分清楚，可能与激活的巨噬细胞、上皮细胞或 $CD8^+$ T 淋巴细胞释放的化学趋化因子有关，其中主要的中性粒细胞趋化因子有 IL-8（interleukin-8）、白三烯 B_4（leukotriene B_4，LTB_4）和肿瘤坏死因子 TNF-α（tumor necrosis factor-α），与炎症细胞之间存在复杂的相互作用，引起慢性气道炎症。

（二）蛋白酶和抗蛋白酶失衡　大量研究表明，慢阻肺患者体内存在蛋白酶和抗蛋白酶失衡。一方面气道和肺实

质蛋白酶[中性粒细胞弹性蛋白酶(NE)和基质金属蛋白酶(MMP)]增加，活性增强。NE是由中性粒细胞产生的一种中性丝氨酸蛋白酶，能引起肺弹力纤维破坏，刺激黏液分泌，增加基底膜通透性，刺激内皮细胞释放IL-8和巨噬细胞释放LTB_4，加重炎症反应。MMP是一组由中性粒细胞、巨噬细胞和气道内皮细胞分泌的内源性多肽酶，能降解肺实质细胞外基质。另一方面抗蛋白酶缺乏、不足或部分失活可加重慢阻肺发生。α_1-抗胰蛋白酶(α_1-AT)是由肝脏分泌对抗NE的主要抗蛋白酶，慢阻肺气道上皮细胞液体层中α_1-AT减少。当感染或炎症反应引起弹性蛋白酶负荷增加时，弹力纤维分解，肺泡壁破坏从而形成肺气肿。其他蛋白酶抑制剂大部分在肺局部产生。分泌型白细胞蛋白酶抑制剂(SLPI)是气道内最主要的弹性蛋白酶抑制剂，可较α_1-AT更有效地抑制中性粒细胞介导的蛋白分解。组织金属蛋白酶抑制剂(TIMP)是基质金属蛋白酶内源性抑制物，主要存在于肺泡上皮液体层中。气道和肺实质慢性炎症时，炎症细胞产生蛋白酶增加、活性增强，超过抗蛋白酶的数量和活性时，引起弹力纤维破坏，促使肺气肿形成。

（三）氧化抗氧化失衡　慢阻肺患者肺部氧化剂来源有外源性和内源性。外源性主要源于烟雾和空气污染，内源性主要为巨噬细胞和中性粒细胞等炎症细胞释放的氧自由基。氧化应激引起气道上皮损伤主要是由于自由基与细胞膜或脂蛋白上多价不饱和脂肪酸侧链发生反应形成脂质过氧化，该反应又能产生新的自由基，形成链式反应，持续损害细胞膜。另外氧化应激还能导致抗蛋白酶失活、黏液过度分泌、移行至肺部的中性粒细胞数量增加和变形能力降低，导致气道中潴留增多、促炎介质(IL-6、IL-8和NO)的基因表达增多。组蛋白去乙酰化酶活性降低导致糖皮质激素抗炎作用下降。

机体抗氧化系统中主要的抗氧化剂是谷胱甘肽，同时还有气道以及上皮细胞内的氧化还原酶类。TNF-α或氧化剂作用于线粒体产生反应性氧自由基(ROS)，参与核因子NF-κB和氧化还原敏感性转录因子活化蛋白-1(AP-1)的活化。细胞内谷胱甘肽降低量与氧化型谷胱甘肽的比值能调节NF-κB和AP-1的活化，随后导致抗氧化剂保护性基因以及促炎基因的共表达，当氧化剂作用超过抗氧化剂作用时即损伤组织，这在机体对烟雾的炎症反应中是非常关键的。

（四）气道重塑及其机制　气道壁和肺实质的慢性炎症引起组织破坏，损伤修复最终导致气道壁增厚、管腔狭窄、弹性减弱和气流受限。细胞外基质(ECM)和成纤维细胞在气道重塑中起关键作用，生长因子在平滑肌细胞增殖及ECM沉积中起重要作用。与气道重塑关系较密切的生长因子有转移生长因子-β(TGF-β)、表皮生长因子(EGF)、基本的成纤维细胞生长因子(bFGF)及胰岛素样生长因子(IGF)等。生长因子平时多无活性，炎症细胞释放的蛋白酶或化学因子可将无活性生长因子前体转为活性型。生长因子的释放与炎症因子几乎同步，提示组织细胞和ECM的增殖在疾病过程中不断进行。

（五）遗传　慢阻肺患者的子代和同卵双胞胎中该病发病率高于一般人群，提示与遗传有关。已知与慢阻肺可能有关的基因主要有α_1-AT基因、维生素D结合蛋白基因、TNF-α基因、线粒体环氧化物水解酶(mEPHX)基因、谷胱甘肽-S-转移酶(GSTs)基因、细胞外超氧化物歧化酶(EC-SOD)基因和基质金属蛋白酶基因等，但除α_1-AT的ZZ型与肺气肿以及肺功能的下降肯定有关外，其他尚存争议，有待进一步研究。

【病理】

可包括三种重叠状态，即慢性支气管炎(气道黏液高分泌)、慢性细支气管炎(小气道疾病)和肺气肿(由于肺泡毁损导致气腔扩大)。

（一）大气道　常见病理改变有黏液腺增生、浆液腺管的黏液腺化生、腺管扩张、杯状细胞增生、灶状鳞状细胞化生和气道平滑肌肥大，支气管黏膜上皮细胞的纤毛发生粘连、倒伏、脱失，纤毛细胞数减少，异常纤毛的百分率明显增加，纤毛结构异常发生在干和顶部，包括纤毛细胞空泡变性、细胞膜凸出、形状改变等。

（二）小气道　呼气相内径小于2mm的细支气管主要表现为管壁单核巨噬细胞和$CD8^+$ T淋巴细胞浸润，杯状细胞化生，平滑肌增生及纤维化，管腔扭曲狭窄，腔内不同程度黏液栓形成，管壁因肺气肿引起气道外部附着力降低。

（三）肺气肿形成　肺气肿是指终末支气管远端部分(包括呼吸性细支气管、肺泡管、肺泡囊和肺泡)膨胀，并伴有气道壁破坏，可为小叶中央型和全小叶型肺气肿。前者主要发生在吸烟者，后者在α_1-AT缺乏者更明显。这两种类型肺气肿是不同的病理过程还是同一种病理改变所致不同程度还有争议。

【病理生理】

（一）黏液分泌亢进和黏液纤毛功能障碍　平衡的黏液分泌和清除有助于物理防御功能，持续过多的黏液分泌会阻塞呼吸道，导致气流受限。慢阻肺患者往往合并纤毛结构、功能和黏液流变学特征改变，引起气道黏液纤毛清除功能障碍，从而加重慢性炎症。慢性黏液腺增生对预后的影响虽不如FEV_1，但可使患者死亡的危险性增加3～4倍。

（二）呼吸生理异常和肺功能改变

1．肺容量　肺容量增加，又称肺过度充气(气体陷闭)，是慢阻肺的特征，表现为肺总量(total lung capacity，TLC)、功能残气量(functional residual capacity，FRC)和残气量(residual volume，RV)增高。依据其发生机制，可将其分成静态过度充气和动态过度充气(dynamic hyperinfla

tion, DH)。

静态肺过度充气主要与肺弹性回缩力降低有关。由于肺弹性纤维组织破坏，使其弹性回缩力减小，结果FRC增加。静态肺过度充气主要见于慢阻肺后期以及α_1-抗胰蛋白酶缺乏者。与静态肺过度充气相比，DH可发生在所有慢阻肺患者，是引起肺容量增加的最常见原因。其形成机制主要与呼气受限和呼吸频率增加有关。在运动时需要增加通气量时，随着呼吸频率增加和呼气时间缩短，慢阻肺可发生DH。值得注意的是当FRC接近TLC且需要增加通气量时，增加潮气量(VT)和动员补呼气量(ERV)的潜力已显著减小，患者只有通过增加呼吸频率来增加分钟通气量。结果缩短呼气时间，加剧肺内气体潴留和DH。DH具有可逆性，已成为许多药物治疗的靶点。

肺过度充气还会对患者呼吸力学产生不利影响。正常人吸气时，由于肺容量远远低于胸廓自然位置(相当于TLC的67%)，主要克服肺弹性回缩力和表面液体张力即可扩张胸廓。慢阻肺时由于FRC超过胸廓自然位置，吸气时还需克服胸廓弹性回缩力，明显增加呼吸功。DH和肺容积增加还使膈肌低平及曲率半径变大、吸气肌纤维初长度缩短，导致患者吸气肌力量和耐力均降低，进一步诱发呼吸肌疲劳甚至呼吸衰竭。这在患者运动时或急性加重期尤为明显，与呼吸困难加重密切相关。

2. 肺通气功能　不完全可逆性进行性气流受限、小气道纤维化和狭窄、肺泡弹性回缩力降低，以及维持小气道开放的支撑结构破坏和不同程度的可逆阻塞，均会降低慢阻肺患者用力肺活量(FVC)、第1秒用力肺活量(FEV_1)、FEV_1/FVC和最大通气量(MVV)，而最大呼气流速的降低往往不明显。

3. 气体分布和换气功能　肺泡壁膨胀破裂，肺泡面积减少以及肺泡周围毛细血管广泛损害，可使弥散功能减退。COPD肺部病变程度不一，同一部位支气管和血管受累程度也不一致。患者某些肺区支气管病变严重，而肺泡毛细血管血流量减少不显著，致通气/血流比例降低，或称静-动脉分流样效应。另一些肺区的通气变化不大，但肺泡周围毛细血管受损(如毛细血管网破坏、血管重建、血管收缩以及肺泡内压增高等)使血流灌注减少，致通气/血流比例增高，或称死腔样效应。弥散功能减退和通气/血流比例失调是除通气功能障碍外导致慢阻肺低氧血症的重要原因，在COPD急性加重期更为明显。肺通气和换气功能障碍发展到一定程度(一般FEV_1<40%预计值)便会发生低氧血症和(或)二氧化碳潴留。慢阻肺早期机体可通过代偿，保持$PaCO_2$正常，主要为低氧血症。随着病情进展，患者不能对抗增加的通气负荷时，即出现CO_2潴留，低氧血症也将更为严重。部分患者在运动和睡眠时PaO_2可明显下降，出现低氧血症或使既存的低氧血症加重，有时睡眠较运动时更为明显。

（三）心血管等系统性影响　尽管慢阻肺患者肺毛细血管稀疏、狭窄和破坏，但不是引起肺动脉高压的主要原因，低氧性肺血管收缩是肺动脉高压最主要的病因。缺氧解除后，肺动脉压可恢复正常。长期慢性缺氧可引起肺小动脉平滑肌肥厚、内膜灶性坏死、纤维组织增生、血管狭窄和肺血管重构。慢性缺氧还可导致红细胞增多，血容量和黏度增高，形成多发性肺微小动脉原位血栓，增加肺循环阻力，加重肺动脉高压，最终发展成肺心病和右心衰竭。慢阻肺系统性炎症反应和全身氧化应激增强可产生全身影响，引起一系列合并症。

【临床表现】

多于中年发病，好发于秋冬寒冷季节。症状为慢性咳嗽、咳痰，少数可仅咳嗽不伴咳痰，甚至有明显气流受限但无咳嗽症状。痰为白色泡沫或黏液性，合并感染时痰量增多，转为脓痰。典型症状为气促或呼吸困难，早期仅于劳力时出现，后逐渐加重，甚至发生于日常活动和休息时。晚期常有体重下降、食欲减退、精神抑郁和(或)焦虑等，合并感染时可咳脓痰或咯血。后期出现低氧血症和(或)高碳酸血症，可并发慢性肺源性心脏病和右心衰竭。

早期体征可不明显，仅在急性发作期背部或肺底闻及干、湿啰音。随着疾病进展可出现桶状胸，辅助呼吸肌(如斜角肌及胸锁乳突肌)参与呼吸，重症可见胸腹矛盾运动及剑突下心脏搏动。低氧血症时可出现黏膜及皮肤发绀，伴二氧化碳潴留者可见球结膜水肿。伴右心衰竭者可见下肢水肿，腹部触诊肝脏增大。胸部叩诊过清音，心浊音界缩小，肺肝界降低。听诊两肺呼吸音减低，呼气延长，有时可闻干啰音或湿啰音，心音遥远，并肺动脉高压时P_2>A_2。

【辅助检查】

（一）肺功能检查　是判断有无气流受限、诊断慢阻肺的金标准，对其严重度评价、监测治疗反应和疾病进展、评估预后也有重要意义。应对所有慢性咳嗽、咳痰和危险因素接触史(即使没有出现呼吸困难)者进行肺功能检查，确诊最好在缓解期、吸入支气管舒张剂20分钟后进行。吸入支气管舒张剂后FEV_1/FVC<70%并排除其他疾病引起的气流受限即可确诊。其后每年至少随访1次肺功能。FEV_1占预计值百分比是判断气流受限程度的良好指标。深吸气量(inspiratory capacity, IC)＝潮气量(VT)＋补吸气量(IRV)，与呼吸困难及运动能力的关系较FEV_1更密切，评价支气管舒张剂疗效也较FEV_1好。肺过度充气指标TLC、FRC和RV增高，RV/TLC增高，而VC降低。一氧化碳弥散量(DL_{CO})降低，DL_{CO}与肺泡通气量($\dot{V}_A$)之比($DL_{CO}/\dot{V}_A$)较单纯DL_{CO}更敏感。慢阻肺支气管舒张试验可以阳性，特别是急性加重时，支气管舒张试验阴性的患者接受支气管舒张剂治疗也有益。

（二）胸部X线　早期X线胸片可无明显变化。有肺过度充气后可发现胸廓前后径增长，肋间隙增宽，肺野透亮

度增高，膈肌低平，心影狭长。肺血管纹理残根状，肺外周血管纹理稀疏等，有时见肺大疱形成。并发肺动脉高压和肺心病时，除右心增大的X线征外，还可有肺动脉圆锥膨隆、肺门血管影扩大及右下肺动脉增宽等。

（三）胸部CT 高分辨率CT（HRCT）有助于本病鉴别诊断，且对辨别小叶中央型或全小叶型肺气肿及确定肺大疱的大小和数量有很高敏感性和特异性，对预计肺大疱切除或外科减容术的效果也有一定价值。研究还表明低剂量CT对早期诊断也有重要参考价值。

（四）动脉血气分析 FEV_1<40%预计值及具有呼吸衰竭或右心衰竭临床征象者，均应行动脉血气分析。血气异常首先表现为轻中度低氧血症。随疾病进展，低氧血症逐渐加重，并出现高碳酸血症。

（五）睡眠呼吸监测 适用于怀疑睡眠呼吸暂停或者睡眠时低氧血症者。慢阻肺患者睡眠呼吸暂停发生率与相同年龄的普通人群大致相同，但是两种情况并存时睡眠中血氧饱和度下降更显著。

（六）其他检查 并发感染时，痰涂片可见大量中性粒细胞，痰培养可检出各种病原菌，常见肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌、肺炎克雷伯杆菌等，革兰阴性杆菌的比例高于社区获得性肺炎。部分急性发作者血白细胞增多。慢性缺氧者血红蛋白升高，并肺心病者血黏度增高。早年出现严重肺气肿者α_1-抗胰蛋白酶量或活性可能降低，该病多见于白种人。

【并发症】

（一）自发性气胸 肺气肿患者并发自发性气胸时，常因肺野透亮度高和肺大疱存在，气胸体征可不典型，需胸部CT明确诊断。

（二）呼吸衰竭 呼吸功能严重受损时可出现呼吸衰竭。有些重症患者处于代偿期，呼吸道感染、不适当氧疗、中断吸入治疗、镇静药过量或外科手术等，可诱发急性呼吸衰竭，也称慢性呼吸衰竭急性加重或失代偿。

（三）慢性肺源性心脏病和右心衰竭 心功能代偿期，可无右心衰竭表现。当病变进行性加重，动脉血气恶化时，可显著增高肺动脉压并加重心脏负荷，加上心肌缺血和代谢病变等因素，可诱发右心衰竭。

（四）继发性红细胞增多症 慢性缺氧引起红细胞代偿性增多，全血容量增加、血黏度增高，从而引起头痛、头晕、耳鸣、乏力等症状，易并发血栓栓塞。

【合并症】

目前认为慢阻肺是全身性疾病，常与其他疾病合并存在，合并症影响疾病进程，常见合并症有：心脏病（主要包括缺血性心脏病、心力衰竭、心房颤动和高血压，可一种或几种合并存在）、骨骼肌功能障碍、骨质疏松、焦虑抑郁、肺炎、肺癌、糖尿病和代谢紊乱综合征等。合并症的治疗与没有慢阻肺者相同。

【诊断与鉴别诊断】

根据吸烟等高危因素接触史，呼吸困难、慢性咳嗽或多痰等症状可考虑COPD的临床诊断，确诊需行肺功能检查。吸入支气管舒张剂后FEV_1/FVC<70%是COPD诊断的必备条件。但也有少数患者并无咳嗽、咳痰，仅在肺功能检查时发现FEV_1/FVC<70%，在除外其他疾病后，也可诊断为COPD。

慢阻肺应与支气管哮喘、支气管扩张症、充血性心力衰竭、肺结核等鉴别，表17-4-1为鉴别要点。

表17-4-1 慢阻肺鉴别诊断表

诊断	可能的表现（并不一定存在于每个病例中）
慢阻肺	中年发病，慢性进行性加重，活动时呼吸困难，气流受限大多不可逆
哮喘	通常早年（童年）发病，症状变异大，夜间或清晨症状明显，常同时有过敏性鼻炎和（或）湿疹，有家族史，气流受限大多可逆
充血性心力衰竭（CHF）	肺底湿啰音，胸片或胸部CT示心脏扩大，肺水肿，肺功能示限制性通气功能障碍
支气管扩张症	大量脓痰，通常有细菌感染，肺部粗糙湿啰音，杵状指，胸片或胸部HRCT示支气管扩张，支气管壁增厚
肺结核	各年龄均可发病，胸片示肺部有浸润或结节表现，微生物学检查可确诊，结核接触史
闭塞性细支气管炎	发病多为年轻不吸烟者，可能有风湿性关节炎病史，呼气相CT示肺低密度结节灶
弥漫性泛支气管炎	大多数为男性非吸烟者，几乎都有慢性鼻窦炎，胸片或胸部HRCT示弥漫性小叶中央性斑片影和过度充气

【治疗与管理】

慢阻肺管理目标分短期目标和长期目标，短期目标为减轻症状，提高运动耐量和改善健康状态；长期目标包括预防疾病进展，防治急性加重，减少病死率，防治并发症和减少治疗不良反应。临床处理共分四部分，分别为病情评估和监测、减少危险因素、稳定期治疗和急性加重期治疗。

（一）病情评估和监测 应根据气流受限严重度分级、临床症状、未来急性加重、住院和死亡风险以及合并症进行综合评估。

1. 慢阻肺气流受限严重度分级 根据支气管舒张剂后测得的 FEV_1 占预计值百分比将其分为4级(表17-4-2)。

表17-4-2 慢阻肺气流受限严重度分级(GOLD分级)

分度	标 准
1级(轻度)	$FEV_1/FVC<70\%$,$FEV_1\geq80\%$预计值
2级(中度)	$FEV_1/FVC<70\%$,$50\%\leq FEV_1<80\%$预计值
3级(重度)	$FEV_1/FVC<70\%$,$30\%\leq FEV_1<50\%$预计值
4级(极重度)	$FEV_1/FVC<70\%$,$FEV_1<30\%$预计值

2. 慢阻肺综合评估 2011年GOLD推荐根据慢阻肺气流受限严重度分级、急性加重次数、调整的英国医学研究委员会呼吸困难评分(mMRC)(表17-4-3)和CAT(慢阻肺评估试验)(表17-4-4)将其分为A、B、C、D 4组(表17-4-5)。

表17-4-3 呼吸困难评分

分值	标 准
0分	无明显呼吸困难(剧烈活动除外)
1分	快走或上缓坡时有气短
2分	由于呼吸困难比同龄人走得慢或者以自己的速度在平地上行走时需要停下来呼吸
3分	在平地上步行100m或数分钟后需要停下来呼吸
4分	明显呼吸困难而不能离开房间或者换衣服时气短

表17-4-4 CAT评分表

我从不咳嗽	0 1 2 3 4 5	我一直咳嗽
我的肺部里完全没有痰(黏液)	0 1 2 3 4 5	我的肺部里都是痰(黏液)
我的胸部完全没有压迫感	0 1 2 3 4 5	我的胸部充满压迫感
我爬山或上楼梯时不会感到气喘	0 1 2 3 4 5	我爬山或上楼梯时感到非常气喘
我在家做任何事时,体力都没有问题	0 1 2 3 4 5	我在家做任何事都感到力不从心
我离家活动时非常自信,并不会因为肺功能而有任何问题	0 1 2 3 4 5	因为肺功能不好,我离家活动时完全没有自信
我睡眠很好	0 1 2 3 4 5	因为肺功能不好,我睡眠很差
我精力充沛	0 1 2 3 4 5	我完全没有精神

注:把症状严重度分为6级,最轻为0分,最重为5分,总分40分,分值越高症状越严重

3. 慢阻肺分期 分为急性加重期与稳定期。2011年GOLD将慢阻肺急性加重期(AECOPD)定义为一种急性起病过程,特征是患者呼吸系统症状恶化,超出日常的变异,需要改变药物治疗,包括增加支气管舒张剂的种类和剂量,使用抗生素或全身糖皮质激素。稳定期则指患者咳嗽、咳痰、气短等症状稳定或症状轻微。

(二)稳定期治疗

1. 药物治疗 现有药物治疗可以减少或者消除症状、提高运动耐力、减少急性发作次数和严重程度以及改善健康状态(参见本篇第五章"支气管哮喘"中有关药物治疗部分)。吸入治疗为首选,必须教会患者正确使用各种吸入器,有助于改善依从性和治疗效果。2011年GOLD推荐按病情分组治疗(表17-4-6),根据患者症状和严重度、急性加重风险、药物可获得性和对药物反应选择个体化治疗方案。

表17-4-5 慢阻肺综合评估表

患者组别	特征	气流受限分级	急性加重次数(次/年)	mMRC	CAT
A	低风险,症状少	GOLD 1~2	≤1	0~1	<10
B	低风险,症状多	GOLD 1~2	≤1	2+	≥10
C	高风险,症状少	GOLD 3~4	2+	0~1	<10
D	高风险,症状多	GOLD 3~4	2+	2+	≥10

注:mMRC反映呼吸困难程度;CAT评分综合反映临床症状严重度

(1) 支气管扩张药:常用 β_2 受体激动药、胆碱能受体阻断药或甲基黄嘌呤类。联合应用有协同作用,长效制剂优于短效。主要是舒张支气管平滑肌及减少肺过度充气,尽管 FEV_1 的改善很少,但能减少残气量、减缓运动中肺动态过度充气,从而减轻呼吸困难。慢阻肺越严重,IC改变较 FEV_1 改变越重要。

(2) 吸入糖皮质激素:在反复急性加重(每年2次或以上)和严重气流受限($FEV_1<50\%$预计值),长效支气管扩张药不能控制时推荐使用。不推荐长期单一吸入糖皮质激素,因其疗效不如联合吸入糖皮质激素和长效 β_2 受体激动药。

(3) 磷酸酶4(PDE4)抑制剂:推荐用于慢性支气管炎、重度和极重度气流受限伴有反复急性加重,不能被长效

表 17-4-6　稳定期药物治疗

组别	推　荐	备　选	其他选择
A	按需使用短效 β_2 受体激动药 或短效胆碱能受体阻断药	长效 β_2 受体激动药 或长效胆碱能受体阻断药 或短效 β_2 受体激动药和短效胆碱能受体阻断药	茶碱
B	长效 β_2 受体激动药 或长效胆碱能受体阻断药	长效 β_2 受体激动药和长效胆碱能受体阻断药	短效 β_2 受体激动药或(和)短效胆碱能受体阻断药 茶碱
C	长效 β_2 受体激动药＋吸入糖皮质激素 或长效胆碱能受体阻断药	长效 β_2 受体激动药 和长效胆碱能受体阻断药 或长效 β_2 受体激动药＋磷酯酶 4 抑制剂 或长效胆碱能受体阻断药＋磷酯酶 4 抑制剂	短效 β_2 受体激动药或(和)短效胆碱能受体阻断药 茶碱
D	长效 β_2 受体激动药＋吸入糖皮质激素 或(和)长效胆碱能受体阻断药	长效 β_2 受体激动药＋吸入糖皮质激素＋长效胆碱能受体阻断药 或长效 β_2 受体激动药＋吸入糖皮质激素＋磷酯酶 4 抑制剂 或长效 β_2 受体激动药和长效胆碱能受体阻断药 或长效胆碱能受体阻断药和磷酯酶 4 抑制剂	羧甲司坦 短效 β_2 受体激动药或(和)短效胆碱能受体阻断药 茶碱

支气管扩张药控制者。

(4) 全身糖皮质激素应用：对慢阻肺稳定期患者，不推荐长期口服糖皮质激素治疗。

(5) 祛痰和镇咳：单纯祛痰剂仅用于痰黏难咳者，不推荐规则使用。镇咳药可能不利于痰液引流，应慎用。

(6) 抗氧化剂：应用抗氧化剂如 N-乙酰半胱氨酸、羧甲司坦等可降低反复加重的频率。

(7) 免疫调节剂：对减少急性加重频率及其严重程度可能具有一定的作用。

(8) 疫苗：流感疫苗可减少急性加重的严重度和死亡率，可每年给予 1 次(秋季)。推荐＞65 岁或＜65 岁且 FEV_1＜40％预计值的慢阻肺患者使用肺炎球菌疫苗，每 5 年 1 次。

(9) 中医治疗：某些中药具有祛痰、舒张支气管、免疫调节等作用，值得深入研究。

2. 非药物治疗　主要包括呼吸康复、氧疗、手术和无创机械通气(NPPV)治疗。目前认为部分缓解期患者，特别是白天有明显高碳酸血症者应用可以延长生存期，减少住院风险，但对生活质量的改善不明显。(表 17-4-7)

(1) 康复治疗：包括健康教育、运动锻炼、营养支持、物理治疗和心理治疗等。有研究发现营养支持联合体育锻炼较单纯营养支持能更好地增加患者无脂群含量。推荐根据每个患者特点制订个体化康复计划。①患者教育与管理：主要包括对慢阻肺认知和劝告患者避免危险因素，掌握一般和某些特殊的治疗方法，特别是正确使用吸入药物，简单处理急性发作。②运动锻炼：包括呼吸训练，如深慢缩唇腹式呼吸，呼吸阻力负荷锻炼和经面罩负压通气等。③营养治疗：营养干预应着重预防和早期治疗，以防止能量失衡。最初应该是改变患者的饮食习惯，然后分数次给予高能量营养品，以避免食欲下降和高热量负荷所致通气需要增加。④其他物理治疗(如咳嗽训练)：深吸气至肺总量后用力咳嗽、翻身拍背帮助患者咳痰，痰液振荡器等也可促进患者清除分泌物。

表 17-4-7　慢阻肺非药物治疗

患者分组	基本	推荐	参考当地指南选择
A	戒烟(包括戒烟药)	体育锻炼	流感疫苗 肺炎球菌疫苗
B、C、D	戒烟(包括戒烟药) 呼吸康复	体育锻炼	流感疫苗 肺炎球菌疫苗

(2) 长期氧疗：可以提高患者生存率，改善活动能力、睡眠和认知能力。氧疗指征：①呼吸空气时 $PaO_2 \leq$ 55mmHg 或动脉血氧饱和度(SaO_2)≤88％，有或无高碳酸血症。②PaO_2 55～60mmHg，或 SaO_2＝88％，并有肺动脉高压、肺心病、右心衰竭或红细胞增多症(血细胞比容＞55％)。一般是经鼻导管吸入流量 1.0～2.0L/min 氧气，

吸氧持续时间>15 小时/天，以便使患者在静息状态下达到 $PaO_2 \geq 60mmHg$(SaO_2升至 90%)，维持重要器官功能，保证组织氧供。

(3) 外科手术：分肺外手术和肺本身手术两个方面。肺外手术的术后肺部并发症可增加 2.7～3.7 倍，术野离膈肌越远肺部并发症越少。术前戒烟至少 4～8 周联合规范治疗，可减少术后并发症。早期活动、深呼吸、间歇正压呼吸、有效止痛可减少术后并发症。针对肺本身的常规肺减容手术适应证为：FEV_1<35%预计值；放射性核素肺通气灌注扫描和 HRCT 证实不均匀肺气肿，且切除部位病变严重；RV 或 FRC>220% 预计值；TLC>125% 预计值；$PaCO_2$<55mmHg；年龄<75 岁。肺减容手术对上叶严重不均质肺气肿伴运动能力差的患者更有效。虽然没有足够的证据支持常规肺减容术，但是越来越多的研究表明经纤支镜肺减容术具有创伤少、患者易于接受等特点，值得进一步研究。

（三）急性加重期治疗 增加支气管扩张药种类和剂量；口服或静脉给予茶碱和激素；有感染征象者用抗生素；应用 NPPV 支持呼吸功能，可减少气管插管、住院天数，甚至降低死亡率。

1. 确定 AECOPD 原因 常见原因是感染，主要是病毒、支原体、衣原体和细菌感染。后者中肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、卡他莫拉菌和肺炎克雷伯杆菌等革兰阴性杆菌是最常见的病原菌。也有 1/3 诱因不明，肺炎、充血性心力衰竭、气胸、胸腔积液、肺血栓栓塞症、心律失常等可以引起与 AECOPD 类似的症状，需加以鉴别。血液生化检查有助于确定引起 AECOPD 的其他原因，如电解质紊乱（低钠、低钾、低氯和低钙、低磷血症等）、糖尿病危象或营养不良（低白蛋白）等，并可发现并发的代谢性酸碱失衡。

2. 诊断和评估严重度 AECOPD 分级目前尚无一致意见，可参考以下标准：Ⅰ级，在家治疗；Ⅱ级，需住院治疗；Ⅲ级为急性呼吸衰竭。PEF<100L/min 或 FEV_1<1.0L 提示严重加重。重症患者难于接受肺功能检查，可及时分析动脉血气，海平面大气压吸空气时 PaO_2<8.0kPa (60mmHg)，SaO_2<90%，伴或不伴 $PaCO_2$>6.7kPa (50mmHg)提示呼吸衰竭。

AECOPD 入院指征：①基础病变为重度或极重度慢阻肺；②症状明显加重，如突然出现静息状态的呼吸困难；③出现新体征，如发绀、周围性水肿等；④初始治疗无效；⑤出现严重并发症或合并症；⑥新发心律失常；⑦年迈或缺乏家庭支持者。

ICU 收治指征：①严重呼吸困难，经治疗不缓解；②嗜睡、淡漠、昏迷者；③持续或进行性加重的低氧血症[PaO_2<5.3kPa(40mmHg)]和(或)氧疗和 NPPV 后，仍然出现严重或进行性加重的呼吸性酸中毒(pH<7.25)者；④需要有创机械通气；⑤血流动力学不稳定，需要血管活性药物治疗者。

3. 院外治疗 AECOPD 早期可以在院外治疗，但需注意病情变化，及时决定转院的最佳时机。其中包括适当增加以往所用支气管扩张药的量和频度，使用储雾器或射流雾化器增进疗效。适合使用抗胆碱药物者立即加用。对更重的病例，可以给予数天较大剂量雾化吸入治疗，如沙丁胺醇 2500μg、异丙托溴铵 500μg，或沙丁胺醇 2500μg 加异丙托溴铵 250～500μg 雾化吸入。在急性加重期使用全身糖皮质激素可以缩短恢复时间，改善肺功能和动脉血气，减少早期复发的风险。可给予泼尼松 30～40mg 口服治疗 10～14 天；不能口服者以等效剂量静脉治疗 10～14 天；无酸血症患者可考虑雾化或定量压力气雾剂(MDI)+储雾器吸入糖皮质激素。延长给药时间不能增加疗效，反而增加不良反应。出现脓痰伴痰量增加或气急加重时应给予抗生素治疗。

4. 住院治疗 AECOPD 病情严重者需住院治疗，可给予如下处理：①根据症状、动脉血气和胸片等评估病情严重度；②合理氧疗并于 30 分钟后复查动脉血气；③应用支气管扩张药，可考虑静脉加用茶碱类药物；④口服或静脉加用糖皮质激素；⑤密切观察细菌感染征象，积极、合理地使用抗生素；⑥考虑 NPPV；⑦在出入量和血电解质监测下适当补充液体和电解质。注意补充营养，不能进食者需经胃肠补充要素饮食或给予静脉高营养。对卧床、红细胞增多症或脱水的患者，无论是否有血栓栓塞性疾病史均需考虑使用肝素或低分子肝素。积极排痰治疗。识别并治疗合并疾病(冠心病、糖尿病等)及并发症(休克、弥散性血管内凝血、上消化道出血、肾功能不全等)。

5. 呼吸支持治疗

(1) 氧疗：指证同稳定期，无严重合并症的 AECOPD 患者氧疗后较易达到满意氧合水平(PaO_2>60mmHg 或 SaO_2>90%)，但有可能发生潜在的 CO_2潴留。给氧途径包括鼻导管或 Venturi 面罩。氧疗 30～60 分钟后应复查动脉血气以确认氧合满意而未引起 CO_2潴留或酸中毒。

(2) NPPV：应用指征为上述治疗后仍有呼吸性酸中毒，pH<7.36 和 $PaCO_2$>6～8kPa(45～60mmHg)或持续存在严重呼吸困难。NPPV 后，如果 pH<7.25，应该作好插管准备。如有 NPPV 禁忌证，应考虑立即建立人工气道并收入监护病房。NPPV 排除标准(符合下列条件之一)：呼吸抑制或停止；心血管系统功能不稳定(低血压、心律失常、心肌梗死)；嗜睡、神志障碍及不合作者；误吸者(吞咽反射异常、严重上消化道出血)；痰液黏稠或有大量气道分泌物；近期曾行面部或胃食管手术；头面部外伤，固有的鼻咽部异常；极度肥胖；严重胃肠胀气。随着 NPPV 技术的提高，一些禁忌证如嗜睡、心血管系统功能不稳定等成为相对禁忌证，可试用 NPPV，但需加强监护。

表 17-4-8　有创机械通气在慢阻肺急性加重期的应用指征

指征
严重呼吸困难，辅助呼吸肌参与呼吸，并出现胸腹矛盾呼吸
呼吸频率>35 次/分
危及生命的低氧血症，PaO_2<40mmHg 或 PaO_2/FiO_2<200mmHg
严重呼吸性酸中毒(pH<7.25)及高碳酸血症
呼吸抑制或停止
嗜睡，神志障碍
严重心血管系统并发症(低血压、休克、心力衰竭)
其他并发症(代谢紊乱、脓毒血症、肺炎、肺血栓栓塞症、气压伤、大量胸腔积液)
NPPV 失败或存在 NPPV 的禁忌证

(3) 有创机械通气：在积极药物治疗或 NPPV 后，呼吸衰竭仍进行性恶化，出现危及生命的酸碱异常和(或)神志改变时宜用有创机械通气。有创机械通气具体应用指征见表 17-4-8。对决定终末期慢阻肺是否使用机械通气时还需参考病情好转的可能性、患者自身意愿及强化治疗的条件。因慢阻肺广泛存在内源性呼气末正压(PEEPi)，为减少因 PEEPi 所致吸气功耗增加和人机不协调，可常规加用适当水平(4～8cmH_2O，约为 PEEPi 的 70%～80%)外源性呼气末正压(PEEP)。慢阻肺撤机常会遇到困难，需设计和实施周密方案。病情好转后采用 NPPV 序贯治疗可用于早期脱机，并取得良好效果。

(四) 预防病情进展和急性发作　应劝告患者尽可能避免接触危险因素。戒烟是降低慢阻肺发生危险、阻止病情进展(不能使损害逆转)最经济有效的方法。另外应尽可能消除、减少和(或)控制吸入粉尘气体，采取措施减少和(或)避免室内外空气污染。预防接种疫苗和康复锻炼也可取得事半功倍的效果。

参考文献

1. 中华医学会呼吸病学分会. 慢性阻塞性肺疾病诊治指南(2007 年修订版). 中华结核和呼吸杂志，2007，30(1)：199-233.

2. 陈淑靖，顾宇彤，张静，等. 胸部低剂量 CT 定量指标与肺气流受限的相关性分析. 国际呼吸杂志，2012，32：833-837.

3. Fang XC, Wang XD, Bai CX. COPD in China: The Burden and Importance of Proper Management. (Review) Chest, 2011, 139(4): 920-929.

4. Zhang J, Ou JX, Bai CX. Tobacco smoking in China: prevalence, disease burden, challenges and future strategies. Respirology, 2011, 16(8): 1165-1172.

第五章　支气管哮喘

陈小东　金美玲

支气管哮喘(bronchial asthma，简称哮喘)是由多种细胞(如嗜酸性粒细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞、中性粒细胞、气道上皮细胞等)和细胞组分参与的气道慢性炎症性疾患。这种慢性炎症导致气道高反应性增加，常伴广泛多变的可逆性气流受限，引起反复发作的喘息、气急、胸闷或咳嗽等症状，常在夜间和(或)清晨发作、加剧，多数患者可自行或经治疗后缓解。哮喘的合理防治至关重要，目前不断更新的全球哮喘防治创议(Global Initiative for Asthma，GINA)已成为哮喘防治的重要指南，2011 年 GINA 科学委员会再次修订了哮喘的管理和预防全球策略。

【流行病学】

哮喘发病率在世界范围内呈上升趋势。据统计，全球患病率为 1%～18%，共约 3 亿人患有哮喘，每年约有 25 万人死于哮喘。全国哮喘患病率及相关危险因素流行病学调查(CARE)研究结果显示，2011 年北京居民哮喘患病率为 1.02%，较 2002 年翻了一番。

【病因】

目前认为哮喘的发生受宿主因素和环境因素双重影响。

(一) 宿主因素

1. 遗传　哮喘与多基因遗传有关，具有明显家族聚集倾向。国际哮喘遗传学协作研究组等组织将哮喘候选基因定位多条染色体，包括染色体 1、2、3、7、8、12、13、14、16、17、20 等的不同位点。这些哮喘遗传易感基因与气道高反

应性、IgE 调节和特应性反应相关。

2. 特应性(atopy)　特应性患者气道嗜酸性粒细胞、T 淋巴细胞升高明显，非特应性患者与中性粒细胞升高相关。

3. 气道高反应性　将在下文【发病机制】中详述。

4. 性别和种族　早期研究发现儿童中黑种人较白种人患哮喘风险高，但种族并不是决定因素，这可能与诊断和治疗差异有关；男性多为早期发作型，女性多为晚期发作型，即年龄小于 15 岁的男孩和年龄至少为 30 岁的妇女先后出现两个发病高峰。

5. 肥胖　体重超重、惯于久坐、活动少、长时间逗留在室内，增加个体暴露于家中过敏原的危险性。

(二) 环境因素

1. 变应原　屋尘螨和真菌是室内空气中的主要变应原。花粉与草粉是室外常见的变应原，木本植物(树花粉)常引起春季哮喘，而禾本植物的草类花粉常引起秋季哮喘。

2. 职业性致敏物　常见的变应原有谷物粉、面粉、动物皮毛等。低分子量致敏物质的作用机制尚不明确，高分子量的致敏物质可能是通过与变应原相同的变态反应机制致敏患者诱发哮喘。

3. 药物、食物及添加剂　药物引起哮喘发作有特异性和非特异性反应两种，前者以生物制品过敏最常见，而后者发生于使用交感神经阻断药、副交感神经增强剂以及环氧化酶抑制剂，如普萘洛尔(心得安)、新斯的明、阿司匹林等。食物过敏大多属于Ⅰ型变态反应，如牛奶、鸡蛋、海鲜及调味食品类等可作为变应原。

4. 感染　呼吸道病毒感染与哮喘的形成和发作有关，最常见的是鼻病毒。细菌、衣原体和支原体感染在哮喘中的作用尚存争议。

5. 烟草暴露、空气、环境污染　与哮喘发病关系密切，最常见的是煤气(尤其是 SO_2)、油烟、被动吸烟、杀虫喷雾剂等。

哮喘的发作可具有相同的诱发因素，如变应原、空气污染物、呼吸道感染、二氧化硫、食物添加剂和药物等。此外下列因素也可诱导哮喘发作。

1. 精神因素　紧张不安、情绪激动等会促使哮喘发作，一般认为是通过大脑皮层和迷走神经反射或过度换气所致。

2. 运动和通气过度　约有 70%～80%的哮喘患者在剧烈运动后诱发哮喘发作，称为运动性哮喘。其机制可能为剧烈运动后过度呼吸，使气道黏膜上皮的水分和热量丢失暂时渗透压过高，诱发支气管平滑肌痉挛。

3. 气候改变　气温、湿度、气压和空气中离子等发生改变时可诱发哮喘，故在寒冷季节或秋冬气候转变时较多发病。

4. 月经、妊娠等生理因素　不少女性哮喘患者在月经前 3～4 天有哮喘加重的现象，可能与经前期黄体酮的突然下降有关。妊娠对哮喘的作用主要表现为机械性的影响及哮喘有关的激素变化，一般无规律性。

【发病机制】

(一) 免疫性炎症　目前研究认为哮喘是由 Th2 细胞介导的对变应原的一种高反应。

1. IgE 介导的、T 淋巴细胞依赖的炎症途径　Th2 细胞分泌 IL-4 调控 B 淋巴细胞生成 IgE，后者结合到肥大细胞、嗜碱性细胞和嗜酸性细胞上的特异性受体，使之呈现致敏状态；当再次接触同种抗原时，抗原与特异性 IgE 交联结合，从而导致炎症介质链式释放。根据效应发生时间和持续时间，可分为早期相反应(速发性哮喘反应)和晚期相反应(迟发性哮喘反应)，前者在接触变应原后数秒内发生，可持续数小时，与哮喘的急性发作有关；后者在变应原刺激后 6～12 小时，可持续数天，引起气道的慢性炎症。

2. 非 IgE 介导的、T 淋巴细胞依赖的炎症途径　Th2 细胞还可通过释放的多种细胞因子(IL-4，IL-13，IL-3，IL-5 等)直接引起各种炎症细胞的聚集和激活，以这种方式直接促发炎症反应。如嗜酸性粒细胞聚集活化(IL-5 起主要作用)分泌的主要碱基蛋白和嗜酸性粒细胞阳离子蛋白等均可引起气道损伤；中性粒细胞分泌蛋白水解酶等可进一步加重炎症反应。越来越多的研究证实哮喘是异质性疾病和存在多种表型，如嗜酸性粒细胞和非嗜酸性粒细胞的表型。目前已发现除 Th1 和 Th2 细胞外第 3 组产生 IL-17 的 $CD4^+$ T 细胞亚群，称为 Th17 细胞。Th17 细胞对于激素抵抗型哮喘患者出现的以中性粒细胞为主的气道炎症起促进和维持作用。此外，调节性 T 细胞(Treg)尤其是 1 型获得性 Tr(Tr1)产生 IL-10 具有抗炎和免疫调节作用，哮喘患者 IL-10 分泌减少，不能有效抑制炎症或促炎症细胞因子的合成及释放，可能是导致或加重气道炎症的原因之一。

(二) 气道重塑　气道上皮细胞正常修复机制受损，促纤维细胞生长因子-转化生长因子($TGF-\beta_1$)与促上皮生长因子-EGF 分泌失衡，$TGF-\beta_1$ 诱导上皮下成纤维细胞向肌成纤维细胞转化，后者被活化后使过量基质沉积，还可生成、释放大量的炎性介质，包括成纤维细胞生长因子(FGF-2)、胰岛素样生长因子(IGF-1)、血小板衍化生长因子(PDGF)等，导致气道重塑。

(三) 气道高反应性　气道高反应性(AHR)是指气道对正常不引起或仅引起轻度应答反应的刺激物出现过度的气道收缩反应，气道炎症是导致气道高反应性最重要的机制。目前公认气道高反应性是支气管哮喘患者的共同病理生理特征。然而，有气道高反应者并非都是支气管哮喘，如长期吸烟、病毒性上呼吸道感染、慢阻肺、过敏性鼻炎、支气管扩张等患者也可出现。

(四) 神经机制　支气管的自主神经支配很复杂，包括胆碱能神经、肾上腺能神经和非肾上腺非胆碱能(NANC)肺内感觉神经系统。哮喘与β肾上腺素能受体功能低下和迷走神经张力亢进有关。NANC 神经系统分为抑制性 NANC 神经系统(i-NANC)和兴奋性 NANC 神经系统(e-NANC)。

哮喘与 i-NANC/e-NANC 失衡有关。i-NANC 是气道平滑肌松弛的主要神经系统，其主要神经递质包括血管活性肠肽(VIP)、一氧化氮(NO)。e-NANC 是一种无髓鞘感觉神经系统，其神经递质主要是 P 物质(SP)、神经激肽(NK)、降钙素基因相关肽(CGRP)。此外，气道上皮层内的肺神经内分泌细胞(pulmonary neuroendocfine cells，PNECs)亦可分泌多种肽类激素。肺内感觉神经系统和 PNECs 可能通过一些共有的化学信息分子(如神经肽)及其受体成为相互间联系的桥梁和信息传递通道，构成一个复杂的神经-内分泌网络，发挥调节气道反应性和炎症的作用。

【病理】

哮喘气道的基本病理改变为气道炎症和重塑。早期表现为支气管黏膜肿胀、充血，分泌物增多，气道内炎症细胞(包括肥大细胞、肺巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞与中性粒细胞等)浸润，气道平滑肌痉挛等可逆性的病理改变。随着疾病发展和反复发作，病理变化逐渐加重。肉眼可见肺膨胀及肺气肿，支气管及细支气管内含有黏稠痰液及黏液栓，可发现肺不张。显微镜下可见支气管呈现慢性炎症改变，表现为柱状上皮细胞纤毛倒伏、脱落，上皮细胞坏死，黏膜上皮层杯状细胞增多，黏液蛋白产生增多，支气管黏膜层大量炎症细胞浸润、黏液腺增生、基底膜增厚，支气管平滑肌增生，最终进入气道重塑阶段。气道黏膜下血管数目明显增多，由支气管壁中血管增殖所致，在严重激素依赖型哮喘中更为明显。

【临床表现】

典型的支气管哮喘出现反复发作的胸闷、喘息、呼吸困难、咳嗽等症状，在发作前常有鼻塞、喷嚏和眼痒等先兆症状，发作严重者可在短时间内即出现严重呼吸困难和低氧血症。有时咳嗽可为唯一症状(咳嗽变异型哮喘)。在夜间或凌晨发作是哮喘的特征之一。哮喘症状可在数分钟内出现，症状轻者可自行缓解，但大部分需积极处理。

发作时可出现两肺散在、弥漫分布的呼气相哮鸣音，呼气相延长，有时吸气、呼气相均有干啰音。严重发作时可出现呼吸音低下，哮鸣音消失，临床上称为“静止肺”，预示着病情危重，随时会出现呼吸骤停。

部分哮喘患者在不发作时可无任何症状和体征。

【诊断】

(一) 诊断标准

1. 反复发作喘息、气急、胸闷或咳嗽，多与接触变应原、冷空气、物理、化学性刺激以及病毒性上呼吸道感染、运动等有关。

2. 发作时双肺可闻及散在或弥漫性，以呼气相为主的哮鸣音，呼气相延长。

3. 上述症状和体征可经治疗缓解或自行缓解。

4. 除外其他疾病所引起的喘息、气急、胸闷和咳嗽。

5. 临床表现不典型者，应至少具备以下一项阳性：

(1) 支气管激发试验或运动激发试验阳性；

(2) 支气管舒张试验阳性[第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)增加≥12%，且 FEV_1 增加绝对值≥200ml]；

(3) 最大呼气流量(PEF)日内变异率≥20%。

符合 1～4 条或 4、5 条者，可以诊断为支气管哮喘。

(二) 分期　根据临床表现可分为急性发作期、非急性发作期。哮喘急性发作期是指喘息、气促、咳嗽、胸闷等症状突然发生，或原有症状急剧加重，常有呼吸困难，以呼气流量降低为其特征，常因接触变应原、刺激物或呼吸道感染诱发。非急性发作期亦称慢性持续期，大部分哮喘患者在相当长的时间内会有不同频度和(或)不同程度地出现症状(喘息、气急、胸闷、咳嗽等)，肺通气功能下降。

(三) 分级　哮喘的分级根据急性发作和非急性发作期，有不同的分级。

1. 病情严重程度的分级　主要指非急性发作期患者，用于治疗前或初始治疗时严重程度的判断，见表 17-5-1。

表 17-5-1　哮喘病情严重程度的分级

分级	临床特点
间歇状态	症状<每周 1 次
(第 1 级)	短暂出现
	夜间哮喘症状≤每月 2 次
	FEV_1≥80%预计值或 PEF≥80%个人最佳值
	FEV_1或 PEF 变异率<20%
轻度持续	症状≥每周 1 次，但<每天 1 次
(第 2 级)	可能影响活动和睡眠
	夜间哮喘症状>每月 2 次，但<每周 1 次
	FEV_1≥80%预计值或 PEF≥80%个人最佳值
	PEF 或 FEV_1变异率 20%～30%
中度持续	每天有症状
(第 3 级)	影响活动和睡眠
	夜间哮喘症状≥每周 1 次
	FEV_1 60%～79%预计值或 PEF 60%～79%个人最佳值
	PEF 或 FEV_1变异率>30%
重度持续	每天有症状
(第 4 级)	频繁出现
	经常出现夜间哮喘症状
	体力活动受限
	FEV_1<60%预计值或 PEF<60%个人最佳值
	PEF 或 FEV_1变异率>30%

2. 控制水平的分级　对于非急性发作期患者，日前临床工作中常用这种分级方法，有助于指导临床治疗。2011年 GINA 把哮喘总体控制定义为既要达到当前控制（A），又要降低未来风险（B），见表 17-5-2。

3. 哮喘急性发作时的严重度分级　哮喘急性发作，其程度轻重不一，病情加重，可在数小时或数天内出现，偶尔可在数分钟内即危及生命，应对病情作出正确评估，给予积极治疗。哮喘急性发作时病情严重程度的分级，见表 17-5-3。

表 17-5-2　哮喘控制水平

A. 评估当前临床控制（最好超过 4 周）			
	控制（满足以下所有条件）	部分控制（在任何 1 周内出现以下任何一项表现）	未控制（在任何 1 周内）
白天症状	无（或≤2 次/周）	>2 次/周	出现≥3 项部分控制特征
活动受限	无	有	
夜间症状/憋醒	无	有	
需要使用缓解药的次数	无（或≤2 次/周）	>2 次/周	
肺功能（PEF 或 FEV_1）	正常或≥正常预计值（或个人最佳值）的 80%	<正常预计值（或个人最佳值）的 80%	
B. 评估未来风险（急性发作风险，病情不稳定，肺功能迅速下降、药物不良反应）			
与未来风险增加的相关因素包括： 临床控制不佳，过去一年频繁急性发作，曾因严重哮喘住院治疗，FEV_1 低，烟草暴露，高剂量药物治疗			

表 17-5-3　哮喘急性发作时病情严重程度的分级

临床特点	轻度	中度	重度	危重
气短	步行、上楼时	稍事活动	休息时	
体位	可平卧	喜坐位	端坐呼吸	
讲话方式	连续成句	单词	单字	不能讲话
精神状态	可有焦虑，尚安静	时有焦虑或烦躁	常有焦虑、烦躁	嗜睡或意识模糊
出汗	无	有	大汗淋漓	
呼吸频率	轻度增加	增加	常>30 次/分	
辅助呼吸肌活动及三凹征	常无	可有	常有	胸腹矛盾运动
哮鸣音	散在，呼吸末期	响亮、弥漫	响亮、弥漫	减弱、乃至无
脉率（次/分）	<100	100～120	>120	脉率变慢或不规则
最初支气管扩张药治疗后 PEF 占预计值或个人最佳值（%）	>80%	60%～80%	<60%或<100L/min 或作用持续时间<2h	
PaO_2（吸空气，mmHg）	正常	≥60	<60	<60
$PaCO_2$（mmHg）	<45	≤45	>45	>45
SaO_2（吸空气，%）	>95	91～95	≤90	≤90
pH				降低

注：只要符合某一严重程度的某些指标，而不需满足全部指标，即可提示为该级别的急性发作

（四）相关诊断试验

1. 变应原检测 有体内的变应原皮肤点刺试验和体外的特异性 IgE 检测，可明确患者的过敏状态，指导患者尽量避免接触变应原及进行特异性免疫治疗。

2. 肺功能测定 肺功能测定有助于确诊支气管哮喘，也是评估哮喘控制程度的重要依据之一。主要有通气功能检测、支气管舒张试验、支气管激发试验和最大呼气流量（PEF）及其日变异率测定。

（1）常规肺通气及容量检测：哮喘发作时呈阻塞性通气改变，呼气流速指标显著下降。第 1 秒用力呼气容积（FEV_1）、FEV_1 占用力肺活量比值（$EFV_1/FVC\%$）、最大呼气中段流速（MMEF）以及最大呼气流量（PEF）均下降。肺容量指标见残气量增高、功能残气量和肺容量增高，残气占肺总量百分比增高。完全控制情况下上述指标可正常。

（2）支气管舒张试验：对于有气道阻塞的患者，可行支气管舒张试验。吸入支气管扩张药（如沙丁胺醇、特布他林），如用药后 FEV_1 较用药前增加≥12%，且绝对值增加≥200ml，为支气管舒张试验阳性，对诊断支气管哮喘有帮助。

（3）支气管激发试验：对于有哮喘症状但肺功能正常的患者，可行支气管激发试验，常用吸入激发剂为醋甲胆碱、组胺。吸入激发剂后其通气功能下降、气道阻力增加。在设定的激发剂量范围内，如 FEV_1 下降≥20%，为支气管激发试验阳性，使 FEV_1 下降 20% 的累积剂量（PD_{20}-FEV_1）或累积浓度（PC_{20}-FEV_1），表示气道高反应性的程度，可对气道反应性增高的程度作出定量判断。

（4）PEF 及 24 小时变异率：PEF 及其日变异率可反映通气功能的变化。哮喘发作时 PEF 下降，并且哮喘患者常有通气功能昼夜变化，夜间或凌晨通气功能下降，如果昼夜 PEF 变异率≥20%有助于诊断为哮喘。

3. 胸部 X 线检查 胸部 X 线摄片多无明显异常。但哮喘严重发作者应常规行胸部 X 线检查，注意有无肺部感染、肺不张、气胸、纵隔气肿等并发症的存在。

4. 呼出气 NO(FeNO) 可评估哮喘相关的气道炎症程度，FeNO 越高，气道炎症越严重，吸入激素治疗后 FeNO 可降低。目前，在哮喘管理中已把监测该指标作为哮喘控制的指标之一，并作为降级治疗的参考依据。

5. 诱导痰 哮喘患者诱导痰中嗜酸性粒细胞计数可作为非创伤性气道炎症指标，评估与哮喘相关的气道炎症。

6. 其他 血常规中嗜酸性粒细胞的比值及绝对计数，血清总 IgE 值可反映哮喘患者的过敏状态。

【鉴别诊断】

1. 上气道肿瘤、喉水肿和声带功能障碍 这些疾病可出现喘息，但主要表现为吸气性呼吸困难，肺功能测定流量-容积曲线可见吸气相流速减低。纤维喉镜或支气管镜检查可明确诊断。

2. 各种原因所致的支气管内占位 支气管内良恶性肿瘤、支气管结核等导致的固定的、局限性哮鸣音，需与哮喘鉴别。胸部 CT 检查、纤维支气管检查可明确诊断。

3. 急性左心衰竭 急性左心衰发作时症状与哮喘相似，阵发性咳嗽、喘息，两肺可闻及广泛的湿啰音和哮鸣音，需与哮喘鉴别。但急性左心衰患者常有高血压性心脏病、风湿性心脏病、冠心病等心脏疾病史，胸片可见心影增大、肺淤血征，有助于鉴别。

4. 嗜酸性粒细胞性肺炎、变态反应肉芽肿性血管炎、结节性多动脉炎、过敏性肉芽肿（Churg-strauss 综合征） 这类患者除有喘息外，胸部 X 线或 CT 检查提示肺内有浸润阴影，并可自行消失或复发。常有肺外的其他表现，血清免疫学检查可发现相应的异常。

5. 慢阻肺 慢阻肺亦有呼吸困难，常与哮喘症状相似，大部分患者对支气管扩张药和抗炎药疗效不如哮喘，气道阻塞的可逆性差。但临床上大约 10% 的慢阻肺患者对激素和支气管扩张药反应很好，这部分患者往往同时合并有哮喘。而支气管哮喘患者晚期出现气道重塑亦可以合并慢阻肺。

【治疗与管理】

（一）控制目标 近年来，随着对支气管哮喘病因和发病机制认识的不断深入，明确了气道的慢性炎症是哮喘的本质，并且意识到哮喘的气道炎症持续存在于疾病的整个过程，故治疗哮喘应该长期规范地应用抗炎药物，从而预防哮喘急性发作，减少并发症发生，改善肺功能，提高生活质量，以达到并维持哮喘控制。2011 年全球哮喘防治创议（GINA）也明确指出，哮喘成功管理的目标是：达到并维持症状的控制；维持正常活动，包括运动能力；维持肺功能水平尽量接近正常；预防哮喘急性发作；避免因哮喘药物治疗导致的不良反应；预防哮喘导致的死亡。哮喘总体控制包括两部分内容：A. 达到当前控制；B. 降低未来风险。哮喘的总体控制目标是既要达到当前控制，又要减少未来风险。哮喘虽然不能被根治，但经过规范治疗，大多数哮喘患者都可以得到很好的控制。

（二）治疗药物 哮喘的治疗药物根据其作用机制可分为具有舒张支气管作用和抗炎作用两大类，某些药物兼有舒张支气管和抗炎作用。

1. 舒张支气管药物

（1）β_2 受体激动药：通过兴奋 β_2 受体，舒张气道平滑肌、减少肥大细胞和嗜碱性粒细胞脱颗粒和介质的释放、降低微血管的通透性、增加气道上皮纤毛的摆动等缓解哮喘症状。可分为短效（作用维持 4～6 小时）和长效（作用维持 12 小时）β_2 受体激动药。根据起效时间又可分为速效（数分钟起效）和缓慢起效（30 分钟起效）两种，见表 17-5-4。

表 17-5-4　β_2受体激动药

起效时间	作用维持时间	
	短效	长效
速效	沙丁胺醇吸入剂 特布他林吸入剂 非诺特罗吸入剂	福莫特罗吸入剂
慢效	沙丁胺醇口服剂 特布他林口服剂	沙美特罗吸入剂

1）短效β_2受体激动药（简称 SABA）：可吸入、口服和注射给药。①吸入：可供吸入的短效β_2受体激动药有气雾剂、干粉剂和溶液。通常在数分钟内起效，疗效可维持数小时，是缓解轻至中度急性哮喘症状的首选药物，也可用于运动性哮喘的预防。如沙丁胺醇（salbutamol）每次吸入100～200μg或特布他林（terbutaline）250～500μg，必要时每 20 分钟重复 1 次。需间歇使用，不宜长期、单一和过量应用，否则可引起骨骼肌震颤、低血钾、心律失常等不良反应。压力型定量手控气雾剂（pMDI）和干粉吸入装置吸入短效β_2受体激动药不适用于重度哮喘发作，其溶液（如沙丁胺醇、特布他林）经雾化吸入适用于轻至重度哮喘发作。②口服：通常在服药后 15～30 分钟起效，疗效维持 4～6 小时。如沙丁胺醇 2～4mg，或特布他林 1.25～2.5mg，每天 3 次。使用方便，但心悸、骨骼肌震颤等不良反应较吸入给药明显。缓释剂型和控释剂型的作用时间可达 8～12 小时，适用于夜间哮喘患者的预防和治疗。长期、单一应用β_2受体激动药可造成细胞膜β_2受体的下调，表现为耐药现象，应予以避免。③注射：虽然平喘作用较为迅速，但因全身不良反应发生率较高，很少使用。

2）长效β_2受体激动药（简称 LABA）：这类β_2受体激动药舒张支气管平滑肌的作用可维持 12 小时以上。有吸入、口服和透皮给药等途径，我国临床使用的吸入型 LABA 有两种。①沙美特罗（salmeterol）：经气雾剂或准纳器给药，给药后 30 分钟起效，平喘作用维持 12 小时以上，推荐剂量 50μg，每天 2 次吸入。②福莫特罗（formoterol）：经都保装置给药，给药后 3～5 分钟起效，平喘作用维持 8～12 小时以上。平喘作用具有一定的剂量依赖性，推荐剂量 4.5～9μg，每天 2 次吸入。福莫特罗因起效迅速，可按需用于哮喘急性发作的治疗。近年来推荐联合吸入型糖皮质激素（ICS）和 LABA 治疗哮喘，这两者具有协同的抗炎和平喘作用，并可增加患者的依从性、减少大剂量 ICS 引起的不良反应，尤其适合于中至重度持续哮喘患者的长期治疗。口服 LABA 有丙卡特罗、班布特罗，作用时间可维持 12～24 小时，适用于中重度哮喘的控制治疗，尤其适用于缓解夜间症状。透皮吸收剂型现有妥洛特罗（tulobuterol）贴剂，妥洛特罗本身为中效β_2受体激动药，由于采用结晶储存系统来控制药物的释放，药物经过皮肤吸收，疗效可维持 24 小时，并减轻了全身不良反应，每天只需贴附 1 次，使用方法简单，对预防夜间症状有较好疗效。LABA 不推荐长期单独使用，应该在医生指导下与 ICS 联合使用。

（2）茶碱类：具有舒张支气管平滑肌作用，也有强心、利尿、扩张冠状动脉、兴奋呼吸中枢和呼吸肌等作用，低浓度茶碱还具有抗炎和免疫调节作用。

1）口服给药：短效氨茶碱用于轻至中度哮喘急性发作的治疗，控（缓）释型茶碱口服后昼夜血药浓度平稳，可用于慢性哮喘的长期控制，一般剂量为每天 6～10mg/kg，作用可维持 12～24 小时。茶碱与糖皮质激素和抗胆碱药物联合应用具有协同作用。但与β_2受体激动药联合应用时，易出现心率增快和心律失常，应慎用并适当减少剂量。

2）静脉给药：氨茶碱加入葡萄糖溶液中，缓慢静脉注射[注射速度不宜超过 0.25mg/（kg·min）]或静脉滴注，适用于中重度哮喘的急性发作。负荷剂量为 4～6mg/kg，维持剂量为每小时 0.6～0.8mg/kg。由于茶碱“治疗窗”窄，安全血药浓度范围为 6～15mg/L，超出这一范围可引起心律失常、血压下降，甚至死亡等不良反应。建议监测其血药浓度，避免不良反应。对于长期口服茶碱的患者，应尽量避免静脉注射，防止茶碱中毒。影响茶碱代谢的因素较多，如发热性疾病、妊娠、抗结核药物治疗可以降低茶碱的血药浓度；而肝脏疾患、充血性心力衰竭以及合用西咪替丁或喹诺酮类、大环内酯类等药物均可影响茶碱代谢而减慢其排泄，导致茶碱的毒性增加，应酌情调整剂量。多索茶碱的作用与氨茶碱相同，但不良反应较轻。二羟丙茶碱（喘定）的作用较茶碱弱，不良反应也较少。

（3）抗胆碱能药物：吸入型抗胆碱能药物如溴化异丙托品和噻托溴铵（tiotropium bromide）可阻断节后迷走神经传出支，通过降低迷走神经张力而舒张支气管。本品吸入给药，有气雾剂、干粉剂和雾化溶液三种剂型。经 pMDI 吸入溴化异丙托品气雾剂，常用剂量为 40～80μg，每天 3～4 次；经雾化泵吸入溴化异丙托品溶液的常用剂量为 50～125μg，每天 3～4 次。噻托溴铵为新型长效抗胆碱能药物，对 M_1 和 M_3 受体具有选择性抑制作用，每天 1 次吸入给药。本品与β_2受体激动药联合应用具有协同、互补作用。

2. 抗炎药物

（1）糖皮质激素：糖皮质激素是最有效的抗变态反应性炎症的药物，激素的给药途径有吸入、口服和静脉给药。

1）吸入给药：吸入型糖皮质激素（ICS）的局部抗炎作用强，可直接作用于呼吸道，全身不良反应少。研究表明 ICS 可有效改善哮喘症状，提高生活质量，改善肺功能，降低气道高反应性，控制气道炎症，减少发作频率和减轻发作的严重程度，降低病死率。ICS 的局部不良反应包括声音嘶哑、咽部不适和念珠菌感染。吸药后及时漱口，选用干粉吸入剂或加用储雾器可减少上述不良反应。ICS 全身不良反应与药物剂量、药物生物利用度、肝脏首过代谢及全身吸

收药物的半衰期等有关。目前有证据表明，成人哮喘患者每天吸入低至中剂量激素，不会出现明显的全身不良反应。长期高剂量吸入糖皮质激素可出现的潜在的全身不良反应包括皮肤瘀斑、肾上腺功能的抑制和骨质疏松等。目前，ICS主要有三种剂型：①定量气雾剂(MDI)：临床上常用的ICS有4种(表17-5-5)。②干粉吸入剂：主要有布地奈德都保、丙酸氟替卡松碟剂及其含布地奈德、丙酸氟替卡松的联合制剂。干粉吸入装置比普通定量气雾剂使用方便，配合容易，吸入下呼吸道的药物量较多，局部不良反应较轻，是目前较好的剂型。③雾化溶液：目前仅有布地奈德溶液，经射流装置雾化吸入，对患者吸气的配合要求不高，起效较快，适用于哮喘急性发作时的治疗，以及婴幼儿给药。

ICS是哮喘长期治疗的首选药物。国际上推荐的每天ICS剂量见表17-5-5。

表17-5-5 常用ICS的每天剂量高低与互换关系

药物	低剂量(μg)	中剂量(μg)	高剂量(μg)
二丙酸倍氯米松	200～500	500～1000	>1000～2000
布地奈德	200～400	400～800	>800～1600
丙酸氟替卡松	100～250	250～500	>500～1000
环索奈德	80～160	160～320	>320～1280

2）口服给药：适用于中度哮喘发作、慢性持续哮喘吸入大剂量ICS治疗无效的患者和作为静脉应用激素治疗后的序贯治疗。一般使用半衰期较短的糖皮质激素，如泼尼松、泼尼松龙或甲基泼尼松龙等。对于糖皮质激素依赖型哮喘，可采用每天或隔天清晨顿服给药方式，以减少外源性激素对脑-垂体-肾上腺轴的抑制作用。泼尼松的维持剂量推荐≤10mg/d。长期口服糖皮质激素可能会引起骨质疏松症、高血压、糖尿病、下丘脑-垂体-肾上腺轴的抑制、肥胖症、白内障、青光眼、皮肤菲薄导致皮纹和瘀斑、肌无力等不良反应。对于伴有结核病、寄生虫感染、骨质疏松、青光眼、糖尿病、严重忧郁或消化性溃疡的哮喘患者，给予全身糖皮质激素治疗时应慎重，并应密切随访。使用全身激素对于中度以上的哮喘急性发作是必需的，可以预防哮喘的恶化，减少急诊或住院，降低病死率。建议早期、足量、短程使用，推荐剂量：泼尼松龙40～50mg/d，3～10天。具体使用要根据病情的严重程度，当症状缓解时应及时停药或减量。

3）静脉给药：哮喘重度急性发作时，应及时静脉给予琥珀酸氢化可的松(400～1000mg/d)或甲基泼尼松龙(80～240mg/d)，剂量应个体化。无糖皮质激素依赖倾向者，可在短期(3～5天)内停药；有激素依赖倾向者应延长给药时间，控制哮喘症状后改为口服给药，并逐步减少激素用量。

(2) 白三烯调节剂：包括半胱氨酰白三烯受体拮抗药和5-脂氧化酶抑制剂。半胱氨酰白三烯受体拮抗药通过对气道平滑肌和其他细胞表面白三烯(CysLT1)受体的拮抗，抑制肥大细胞和嗜酸性粒细胞释放的半胱氨酰白三烯的致喘和致炎作用，并具有较强的抗炎作用，可减轻症状、改善肺功能、减少哮喘的恶化。但其抗炎作用不如ICS，可与糖皮质激素联合应用，可减少中至重度哮喘患者每天吸入糖皮质激素的剂量，并可提高吸入糖皮质激素的临床疗效。本药适用于阿司匹林哮喘、运动性哮喘和伴有过敏性鼻炎哮喘患者的治疗。口服给药，扎鲁司特20mg，每天2次；孟鲁司特10mg，每天1次。

(3) 色甘酸钠和尼多酸钠：是一种非皮质激素类抗炎药，可抑制IgE介导的肥大细胞释放介质，并可选择性抑制巨噬细胞、嗜酸性粒细胞和单核细胞等炎症细胞介质的释放。能预防变应原引起的速发和迟发反应，以及运动和过度通气引起的气道收缩。吸入给药，不良反应较少。

(4) 抗IgE单克隆抗体：抗IgE单克隆抗体(奥马珠单抗，omalizumab)可以阻断肥大细胞脱颗粒，减少炎症介质释放，可用于血清IgE水平增高的哮喘治疗。主要用于经过ICS和LABA联合治疗后症状仍未控制的重度过敏性哮喘患者，可以改善哮喘控制，减少哮喘急性发作，提高生活质量，GINA推荐用于第5级哮喘治疗。

(5) 抗组胺药物：酮替芬和新一代组胺H_1受体拮抗药氯雷他定、阿司咪唑、曲尼司特等具有抗变态反应作用，在哮喘治疗中作用较弱，可用于伴有变应性鼻炎的哮喘患者的治疗。

(三) 哮喘的长期治疗 哮喘的治疗药物根据其在哮喘长期治疗中的地位，又分为控制药物和缓解药物。

1. **控制药物** 又称为维持治疗药物，是指需要长期每天使用的药物。这些药物主要通过抗炎作用使哮喘达到并维持临床控制，包括吸入型糖皮质激素(ICS)、全身糖皮质激素、白三烯调节剂、长效$β_2$受体激动药(须与ICS联合应用)、缓释茶碱、吸入型长效抗胆碱能药物(噻托溴铵)、色甘酸钠、抗IgE抗体、抗组胺药及其他抗炎药物。

2. **缓解药物** 又称为急救药物，是指按需使用的药物。这些药物通过迅速解除气道痉挛从而缓解哮喘症状，包括速效吸入$β_2$受体激动药、全身用糖皮质激素、吸入型抗胆碱能药物、短效茶碱及短效口服$β_2$受体激动药等。

3. **分级治疗** 哮喘治疗应以患者的病情严重程度为基础，根据其控制水平选择适当的治疗方案。要为每个初诊患者制订防治计划，定期随访、监测，改善患者的依从性，并根据其病情变化及时修订治疗方案。哮喘患者长期治疗方案分为5级，见图17-5-1。

对于以往未经规范治疗的初诊哮喘患者可选择第2级治疗方案，症状明显者，应直接选择第3级治疗方案。从第2至第5级均需使用控制药物，控制药物的选择以吸入型糖皮质激素(ICS)为基础，在此基础上，根据治疗级别可增加吸入ICS的剂量或加用其他控制药物。在每一级中都应

降级　　治疗级别　　升级

第1级	第2级	第3级	第4级	第5级
哮喘教育、环境控制				
按需使用短效β_2受体激动药	按需使用短效β_2受体激动药			
控制性药物	选用一种	选用一种	加用一种或以上	加用一种或两种
	低剂量的ICS	低剂量的ICS加LABA	中高剂量的ICS加LABA	口服最小剂量的糖皮质激素
	白三烯调节剂	中高剂量的ICS	白三烯调节剂	抗IgE治疗
		低剂量的ICS加白三烯调节剂	缓释茶碱	
		低剂量的ICS加缓释茶碱		

图 17-5-1　哮喘治疗级别及长期治疗方案的制订

按需使用缓解药物，以迅速缓解哮喘症状。对于所有级别的哮喘治疗都应尽量避免接触变应原及其触发因素。

哮喘治疗和管理应以临床控制为核心，评估哮喘控制水平，给予适级治疗，以控制哮喘，并监测以维持哮喘的控制，确立治疗的最低级别和最小剂量，以降低费用，确保用药的安全性，见图 17-5-2。

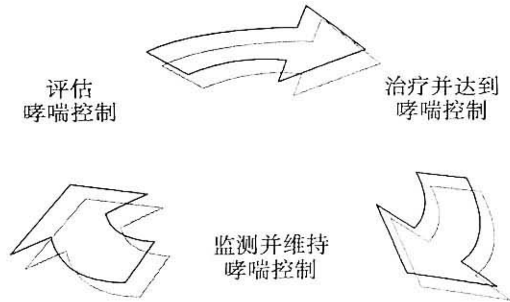


图 17-5-2　哮喘长期治疗和管理模式图

当哮喘症状加重或使用的治疗方案不能使哮喘得到控制，应升级治疗以达到哮喘控制。当哮喘控制并维持至少3个月后，可考虑降级。推荐的降级方案为：①单用吸入中-高剂量激素的患者，将吸入激素剂量减少50%。②吸入激素和长效β_2受体激动药联合用药的患者，将吸入激素剂量减少50%，仍继续使用长效β_2受体激动药联合治疗。当达到低剂量激素联合治疗时，可选择改为每日1次联合用药或停用长效β_2受体激动药，单用吸入激素治疗。若患者使用最低剂量控制药物达到哮喘控制1年以上时，可考虑停用控制药物。

（四）哮喘的免疫治疗　哮喘是变态反应性疾病，故免疫治疗在哮喘的治疗中占有一定地位，免疫治疗分特异性和非特异性两种。

1. 特异性免疫治疗（specific immunotherapy，SIT）　是在临床上确定过敏性疾病患者的变应原后，将变应原制成提取液并配制成各种不同浓度的制剂，经反复注射或其他给药途径与患者反复接触，剂量由小到大，浓度由低到高，从而提高患者对该种变应原的耐受性，当再次接触该变应原时不再产生过敏现象或过敏现象得以减轻。1997年WHO公布了变应原免疫治疗的指南文件，确定了特异性免疫治疗在变应性疾病中的作用，并指出SIT是唯一可以影响变应性疾病自然病程的病因治疗方法，并可防止变应性鼻炎发展为哮喘，同时还制定了变应原的纯化标准及治疗方案。SIT的机制尚不十分明了，适用于由明确的变应原所致的哮喘患者，通常伴有变应性鼻炎，特异性IgE抗体增高而常规治疗不满意者，或有季节性哮喘发作患者，或常规治疗虽有效，但由于无法避免接触变应原而反复发作者。目前国内最常用的SIT为针对尘螨过敏的免疫治疗。常规SIT整个疗程分为脱敏治疗和维持治疗两个阶段，总疗程为3～5年。

2. 非特异性免疫治疗　如注射卡介苗、转移因子、细菌菌苗等生物制剂以调节机制的免疫功能，仅作为辅助治疗。此外，抗IL-4抗体、抗IL-5抗体、IFN-γ等尚在临床试验中。抗IgE单克隆抗体作为IgE增高的严重哮喘的治疗，已应用于临床中，用于ICS+LABA不能控制的严重哮喘的控制治疗。

（五）哮喘急性发作的处理　哮喘急性发作的治疗取决于发作的严重程度以及对治疗的反应性。治疗的目的在于尽快缓解症状、解除气流受限和低氧血症。具有以下情

况的患者为相关死亡高危因素的患者，应引起高度重视，当有急性发作时应尽早到医院就诊。

高危患者包括：①曾经有过气管插管和机械通气的重度哮喘发作病史；②过去一年中因为哮喘而住院或看急诊；③正在使用或最近刚停用口服糖皮质激素；④目前没有使用吸入型糖皮质激素；⑤过分依赖速效 β_2 受体激动药，特别是每月使用沙丁胺醇（或等效药物）超过 1 支的患者；⑥有心理疾病或社会心理问题，包括使用镇静药；⑦有对哮喘治疗计划不依从的历史。

哮喘急性发作程度的不同，处理的方法亦不相同。

1. 轻度和部分中度急性发作　可以在家或社区中治疗，主要治疗为反复吸入速效 β_2 受体激动药，在第一小时每 20 分钟吸入 2～4 喷。随后根据治疗反应，轻度急性发作可调整为每 3～4 小时 2～4 喷，中度急性发作每 1～2 小时 6～10 喷。亦可口服短效氨茶碱或特布他林。如果治疗反应不好，应尽早口服糖皮质激素（泼尼松龙 0.5～1mg/kg 或等效剂量的其他激素），必要时及时到医院就诊。

2. 部分中度和重度急性发作　均应到急诊室或医院治疗。氧疗以缓解低氧血症。重复使用速效 β_2 受体激动药，通过射流雾化装置给药。可在初始治疗时连续雾化给药，随后按需间断给药（每 4 小时 1 次）。可联合使用 β_2 受体激动药和抗胆碱能药物以取得更好的支气管舒张作用。可静脉应用茶碱，但尽可能监测茶碱血药浓度，防止发生不良反应。尽早使用全身糖皮质激素，可口服或静脉给药，推荐用法：口服泼尼松龙 30～50mg 或等效的其他激素，每天单次给药。如严重的急性发作，可静脉使用甲基泼尼松龙 80～160mg，或琥珀氢化可的松 400～1000mg 分次给药。全身糖皮质激素的疗程一般为 5～7 天，通常不需递减撤药。哮喘急性发作患者医院内治疗流程见图 17-5-3。

3. 危重哮喘的处理　经过上述治疗，临床症状和肺功能无改善甚至继续恶化者，应及时给予机械通气治疗，机械通气的指征主要包括：神志改变、呼吸肌疲劳、动脉血气提示呼吸性酸中毒、二氧化碳潴留。可先采用面罩无创机械通气，对于无创机械通气无效或不能配合或出现呼吸骤停的患者应及时气管插管机械通气。危重哮喘存在气道阻力明显增高，一般通气参数要选择低潮气量通气，允许性高碳酸血症，气管插管早期可短期应用镇静药、肌松药，以减少气道阻力，减少气压伤。症状改善尽早拔管，必要时可用面罩通气过渡。

激素的使用强调早期、足量、短程，可用甲基泼尼松龙 80～560mg/d，分次静脉给药。可静脉应用氨茶碱、雾化吸入 β_2 受体激动药和抗胆碱能药物。对于顽固性哮喘，硫酸镁和钙拮抗药也可有一定疗效，危重哮喘容易出现严重酸中毒，应注意纠正酸中毒并维持水电解质平衡，加强对症、支持治疗，如合并有感染，应给予积极抗感染治疗。

对于危重哮喘，尽早入住 ICU，加强心肺功能监护，防止各种并发症的发生。

（六）特殊类型哮喘的处理

1. 糖皮质激素依赖性和激素抵抗性哮喘　激素依赖性哮喘是指激素治疗有效，但需要用一定量的口服激素才能控制症状。激素抵抗性哮喘指对激素治疗无明显反应，用口服泼尼松（强的松）40mg/d 1～2 周，肺功能无明显改善，清晨基础 FEV_1 的改善<15%。对这类患者的治疗，首先要除外导致激素治疗不敏感的因素，如患者依从性差、吸入方法不对、反复接触过敏原、存在胃食管反流、鼻窦炎等因素。对激素依赖性哮喘，应用大剂量吸入激素的同时，长期口服最低维持剂量的激素，以改善哮喘症状，减少激素全身不良反应，一般泼尼松≤10mg/d，每日顿服或隔日给药 1 次。对这些患者，同时使用白三烯调节剂、缓释茶碱、抗 IgE 抗体等治疗，有时可以获得较好疗效。还可以选用免疫抑制剂如甲氨蝶呤、环孢素等。对于激素依赖性和激素抵抗性哮喘，茶碱具有较强的应用指征，可以改善哮喘症状，有报道茶碱还能改善激素不敏感哮喘患者的激素敏感性。

2. 妊娠期哮喘　哮喘的发作和平喘药物的应用均会对胎儿及分娩过程产生不良影响，但没有控制的哮喘远比药物的不良反应要危险得多。因此，妊娠期妇女首先应积极控制哮喘，最好在怀孕前即作好准备，使哮喘得到控制，并用最少的控制药物使哮喘维持控制。当怀孕后应密切随访，在医师指导下用药。用药原则是尽可能通过吸入方式给药，尽量避免使用对孕妇、胎儿安全性尚不确定的药物；如果病情需要用药，应将用药剂量尽量控制在最低水平。妊娠期推荐的药物：①沙丁胺醇：用于快速缓解哮喘症状的药物，哮喘的妊娠妇女在任何阶段都可以使用。②吸入激素：是妊娠期哮喘妇女最主要的抗炎药物，是一线治疗药物，推荐使用吸入型布地奈德。建议中、低剂量使用，尽量避免大剂量长期使用。③吸入长效 β_2 受体激动药：对于单用吸入低剂量的激素不能很好地控制症状的持续哮喘患者，可以选用联合吸入长效 β_2 受体激动药。④抗胆碱药物：与 β_2 受体激动药、糖皮质激素和茶碱具有协同作用，对妊娠期哮喘的治疗是相对安全的。⑤白三烯受体拮抗药、色甘酸钠或茶碱也是可以选择的治疗方案。⑥全身应用激素：妊娠期重症、不能控制的哮喘存在着对母体和胎儿的极大危险，应该给予积极治疗，在权衡利弊下可以应用全身激素治疗。口服激素短期使用较少出现全身不良反应。泼尼松是最常用的口服糖皮质激素，目前认为孕期每日服用泼尼松≤10mg，对孕妇及胎儿较少发生不良反应。病情严重时可每日服用泼尼松 30～40mg，连续 3～7 日，逐渐减量短期内停药，以吸入糖皮质激素治疗为主。长期服用激素对孕妇及胎儿均有较大的不良反应，孕妇应尽量避免。孕早期全身应用激素可能会增加胎儿唇腭裂的发生率。

对于哮喘妇女，切忌在怀孕后擅自停药或减药，导致哮喘急性加重。妊娠期哮喘患者更应该密切随访，规范治疗和管理。

3. 运动性哮喘　运动性哮喘患者大多有气道高反应性，有的本身就是哮喘患者，运动为其诱发因素。其治疗原

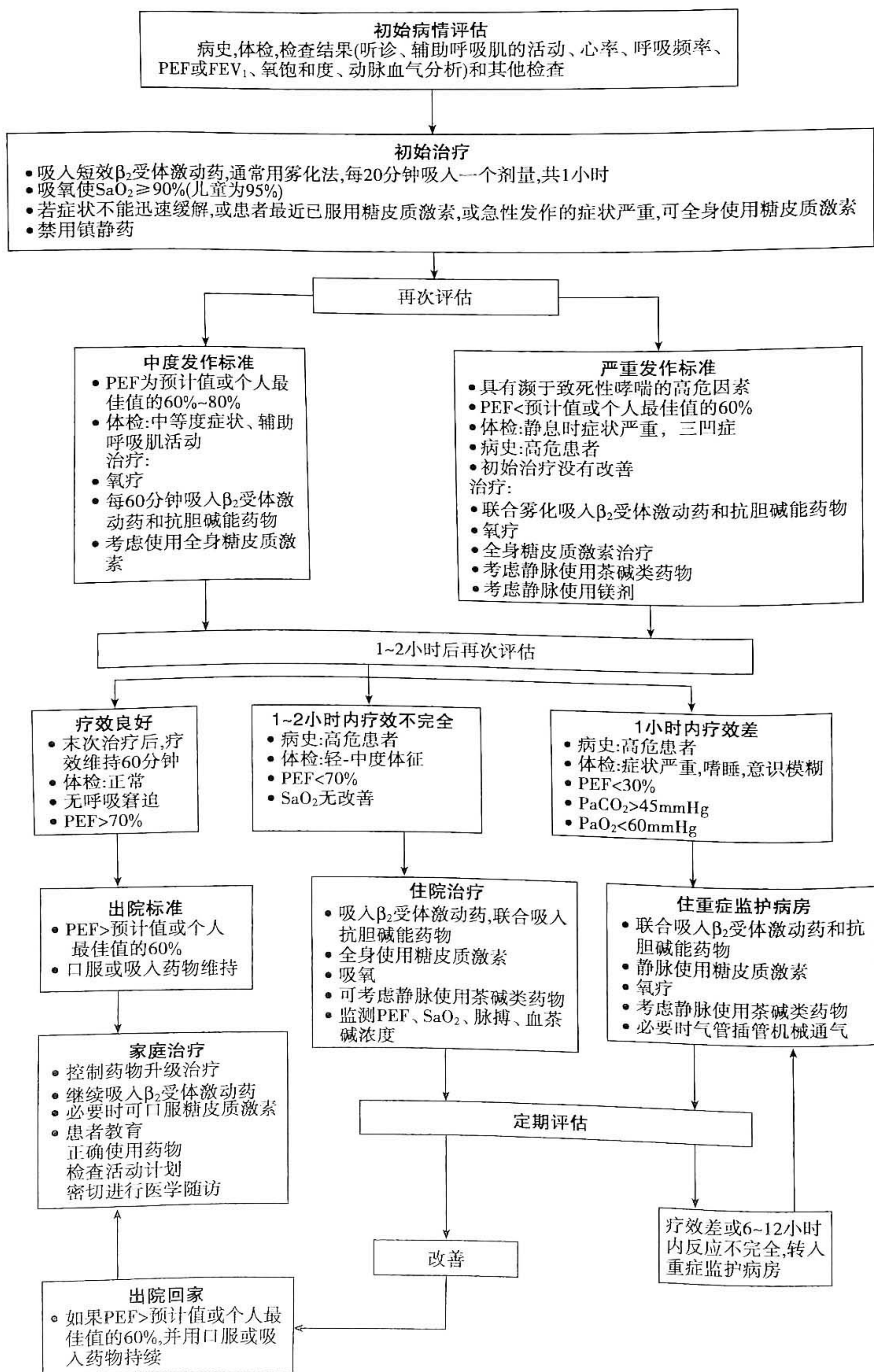


图 17-5-3 哮喘急性发作患者医院内处理流程

则与一般哮喘相同。如反复发生，可以用小剂量ICS或白三烯调节剂控制治疗，以降低气道高反应性，预防运动时发生哮喘症状。在运动前吸入速效 β_2 受体激动药可以预防症状的发生。白三烯调节剂和色甘酸钠对运动性哮喘都有较好的疗效。

（七）哮喘的教育和管理　哮喘的教育和管理是哮喘防治工作的重要组成部分，现代治疗理念强调哮喘的管理是哮喘维持控制的保障。在管理中建立医患之间良好的合作关系是实现有效的哮喘管理的首要措施。其目的是指导患者自我管理，对治疗目标达成共识，制订个体化的书面管理计划。通过各种形式的教育（如初诊教育、随访教育和评价等）使患者掌握以下知识：①通过长期规范治疗能够有效控制哮喘；②避免触发、诱发因素的方法；③哮喘的本质、发病机制；④哮喘长期治疗方法；⑤哮喘先兆、哮喘发作征象和相应自我处理方法，如何、何时就医；⑥哮喘防治药物知识；⑦如何根据自我监测结果判定控制水平，选择治疗；⑧心理因素在哮喘发病中的作用。

17

参考文献

1. 中华医学会呼吸病学分会哮喘学组. 支气管哮喘防治指南. 中华结核与呼吸杂志，2008，31(3)：177-185.

2. Dahlén SE，Dahlén B，Drazen JM. Asthma treatment guidelines meet the real world. N Engl J Med，2011，364(18)：1769-1770.

3. Mathur SK，Busse WW. The Biology of Asthma//Fishman AP. Fisherman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. New York：McGraw-Hill，2008，773-786.

第六章　支气管扩张

陈雪华　何礼贤

支气管扩张（bronchiectasis）在形态上是指支气管不可逆扩张和管壁增厚，它通常是一个解剖上的定义，用于指由于感染、理化、免疫或遗传等原因引起终末支气管的病理损害，包括支气管壁肌肉和弹力支撑组织的破坏。临床表现为慢性咳嗽、大量脓痰，可反复咯血。在“前抗生素时代”，支气管扩张在儿童和青少年是一个常见和致命的疾病，但近半个世纪以来，随着抗菌药物的早期有效应用、卫生条件改善和营养加强、儿童期麻疹和百日咳疫苗接种的普及，支气管扩张的发病呈逐年下降的趋势。

【病因与发病机制】

支气管扩张是一组异质性疾病，其病因复杂（表17-6-1），国外常简单分成囊性纤维化（cystic fibrosis，CF）引起的支气管扩张和非囊性纤维化性支气管扩张（non-CF fibrosis bronchiectasis，NCFB）两类，国内CF患者极少，故主要是NCFB。支气管扩张的直接原因为：①支气管壁的损伤；②支气管腔阻塞；③邻近组织纤维化造成支气管牵拉性扩张。后两个原因相对单纯，通常在影像上容易提示；支气管壁损伤的病因则较为复杂，具体如表17-6-1。没有明确病因者称为特发性支气管扩张或支气管扩张症，其发生一般归结于下面两个因素：①感染持续刺激；②气道阻塞、支气管引流功能损害和防御功能缺损。两种因素可同时存在，互为因果，导致气道损害进行性加重。

表17-6-1　支气管扩张的病因

分　类	举　例
A. 先天或遗传原因	
1. 发育缺陷	支气管软骨缺损（Williams-Campbell syndrome）
	巨大气管支气管（Mounier-Kuhn syndrome）
	囊性纤维化（cystic fibrosis，CF）
	α_1-抗胰蛋白酶缺乏（α_1-antitrypsin deficiency）
	肺隔离征
	黄甲综合征（yellow nail syndrome）
2. 黏液清除功能缺损	原发性纤毛不动综合征（primary ciliary dyskinesia，PCD）
	杨氏综合征（Young's syndrome）

续表

分　类	举　例
B. 免疫缺陷或损伤	
1. 原发性免疫缺损	低丙种球蛋白血症(hypogammaglobulinemia)
2. 继发性免疫缺损	HIV感染
	慢性淋巴细胞性白血病
	肺移植后
3. 免疫过度反应	变态反应性支气管肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis,ABPA)
C. 吸入性损伤	胃酸吸入
	有毒化学气体吸入
D. 感染	
1. 儿童期感染	麻疹
	百日咳
	腺病毒
2. 坏死性肺炎	金黄色葡萄球菌
	流感嗜血杆菌
	铜绿假单胞菌
	肺炎克雷伯杆菌
3. 分枝杆菌感染	结核分枝杆菌
	鸟胞内分枝杆菌复合物(mycobacterium avium complex,MAC)
E. 机械性阻塞	
1. 腔内阻塞	异物吸入
	支气管良性或恶性肿瘤
2. 腔外阻塞	淋巴结肿大(纵隔淋巴结结核)
3. 结构改变	肺叶切除导致支气管移位和扭曲
F. 系统性疾病	风湿性关节炎
	干燥综合征
	炎症性肠病(克罗恩病和溃疡性结肠炎)
	弥漫性泛细支气管炎(diffuse panbronchiolitis,DPB)
	马方综合征(Marfan syndrome)

【病理与病理生理】

支气管扩张可弥漫发生于双肺的多个肺段,也可局限于一个部位,多发生于引流不畅的下叶肺段,且以左肺下叶和舌叶最为常见,由于舌叶支气管开口与左下叶支气管开口相邻,后者炎症分泌物常累及前者,导致左下叶与舌叶支气管扩张常同时存在。发生在上叶者多继发于肺结核后的纤维收缩,由于引流较好,一般以咯血多见而少有脓性痰,故也称干性支气管扩张。

在病理形态可分为:①柱状支气管扩张;②静脉曲张状支气管扩张;③囊状支气管扩张。显微镜下表现为支气管壁增厚、支气管黏膜表面溃疡形成,纤毛柱状上皮细胞鳞状化生或萎缩;支气管壁弹力组织、肌层以及软骨等遭受破坏,由纤维组织代替;管腔扩大,常有脓性分泌物,远端外周气道被分泌物阻塞和纤维化。支气管周围组织呈炎症改变,相应的肺组织可以表现为支气管肺炎、小脓肿或小叶不张。供血的支气管动脉常常扩张,并可和肺动脉终末支吻合,形成血管瘤,扩张的支气管动脉破裂是支气管扩张反复咯血的原因。

呼吸功能改变取决于病变的范围及性质,病变局限者,呼吸功能可正常。柱状扩张对呼吸功能影响较轻微,支气管囊状扩张病变范围广泛时,可并发阻塞性肺气肿及支气管周围肺纤维化,表现为以阻塞性为主的混合性通气功能障碍,引起低氧血症和高碳酸血症。病情进一步发展,肺毛细血管广泛破坏,肺循环阻力增加可并发肺动脉高压,引起肺源性心脏病。

【临床表现】

支气管扩张患者一般在幼年有反复呼吸道感染的病史,如麻疹、百日咳,许多患者可伴有鼻窦炎和上呼吸道咳嗽综合征,成为下呼吸道反复感染造成支气管扩张的原因。大概1/3的患者在青春期后病情得到改善,50岁后再次出现症状恶化。典型症状为慢性咳嗽、咳大量脓性痰和反复咯血。感染加重时可出现发热、胸痛、盗汗、食欲减退,并伴有痰量增多,每日达数百毫升,痰液呈黄绿色脓性,常带臭味,收集整日痰液于玻璃瓶中静置可见痰液分层现象,上层为泡沫,下悬脓液成分,中为混浊黏液,底层为坏死组织沉淀物。伴有气道高反应性或反复发作致肺功能受损者可出现喘息。部分患者仅表现为反复咯血,平素无咳大量脓痰的病史。少部分患者在影像学上显示支气管扩张,而无咳嗽、咳脓痰和咯血的病史。

典型化脓性支气管扩张病情进展或继发感染时,患侧肺部可闻及固定性湿啰音,伴或不伴干啰音。反复咳嗽、咳脓痰者常有消瘦、杵状指(趾),出现并发症时可伴有相应体征。干性支气管扩张或部分患者可无阳性体征。

【诊断】

支气管扩张典型者根据病史即可提示诊断,普通X线胸片常无明显异常或仅有肺纹理增多、增浓,后期可显示沿支气管分布的卷发状阴影,或呈蜂窝状;部分有液平面,为囊状支气管扩张的表现;有时也可见肺叶或肺段不张。传

统诊断支气管扩张的金标准是支气管碘油造影，耐受性差加上后遗症多，现已被高分辨CT(HRCT)取代。HRCT诊断支气管扩张敏感性在87%～97%，特异性在93%～100%。典型支气管扩张在HRCT上的特征为支气管腔扩张(支气管的内径大于伴行的肺动脉)、支气管壁增厚、正常支气管的鼠尾征消失、扩张的支气管腔内出现气液平面，其中柱状扩张表现为与扫描平面平行的支气管呈分枝状的"双轨征"，与扫描平面垂直的支气管表现为壁厚的圆形透亮影，如伴行的肺动脉与之相贴时形成特征性的"印戒征"。静脉曲张型扩张的支气管表现与柱状扩张的支气管相似，但其管壁厚薄不均，呈"串珠状"。囊状扩张的支气管呈单个或多个簇状含气球囊，有时囊内可见液平面。

HRCT尽管能在结构上明确支气管扩张的诊断，但不能明确病因，可根据发生部位提示病因，如图17-6-1所示，进一步的病因诊断则依赖于各种检查，需行如下检查除外其他疾病引起的支气管扩张(表17-6-2)。

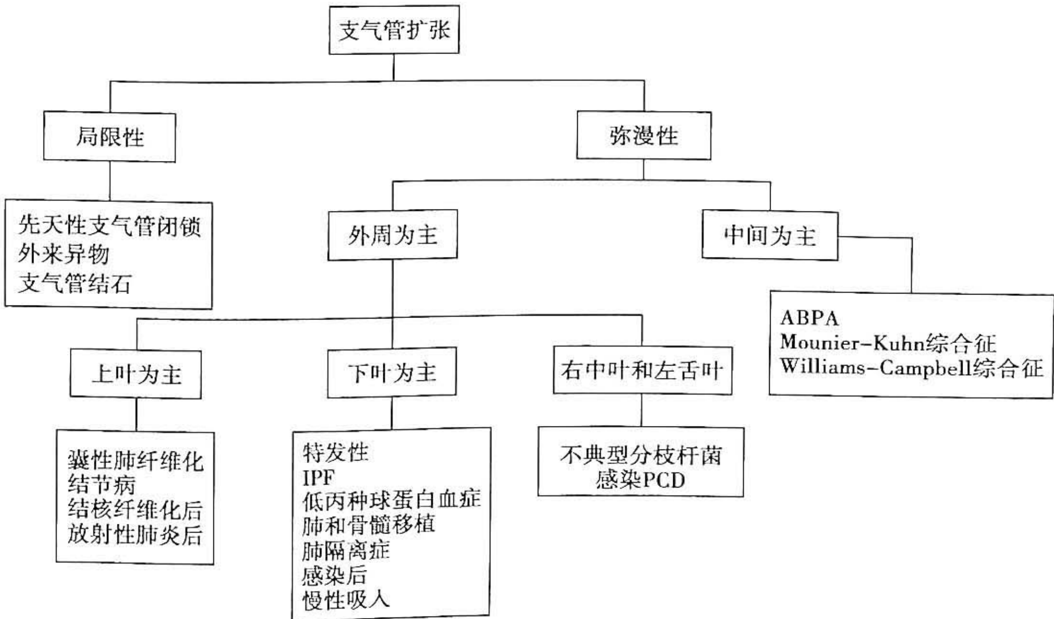


图17-6-1　支气管扩张发生部位和病因

表17-6-2　支气管扩张的病因诊断

检查	目的
纤维支气管镜	CT提示支气管阻塞，除外肿瘤和异物
鼻甲刷检和活检	电镜下观察纤毛形态和摆动频率，除外PCD
鼻一氧化氮(NO)检测	作为PCD的证据
精液分析	假如怀疑PCD和CF
CF基因和发汗试验	除外CF
免疫球蛋白和IgG亚型	确定免疫缺陷
食管吞钡试验和食管pH测定	怀疑吸入和胃食管反流
测定α_1-抗胰蛋白酶(α_1-AT)	鉴定α_1-AT缺乏
自身抗体筛查	除外结缔组织病和血管炎
曲霉特异性IgE沉淀抗原	除外ABPA
痰抗酸涂片检查和结核分枝杆菌培养	除外非结核分枝杆菌感染

支气管扩张分为稳定期和急性加重期。迄今为止，急性加重并没有统一的诊断标准，一般指临床症状恶化需要抗菌药物治疗，包括咳嗽增加、痰量增多或痰的性状发生变化、脓性痰增加，可伴或不伴喘息、呼吸困难、咯血或系统性症状如萎靡、乏力、昏睡或活动耐受力下降等。出现发热和新的浸润影需考虑肺炎。急性加重期出现痰性状变化时应进行痰革兰染色涂片和痰培养。化脓性支气管扩张早期以流感嗜血杆菌多见，也可分离出肠杆菌科细菌和葡萄球菌，反复应用抗生素后，常出现假单胞菌特别是铜绿假单胞菌感染，一旦出现，很难清除。病变在中叶和舌叶者需考虑非结核分枝杆菌，应尽早做相应的涂片和培养。

【防治】

支气管扩张治疗目标分为：①治疗已经确认的基础疾病；②抗菌药物治疗，尤其在急性加重期；③控制炎症反应；④提高气道分泌物清除的能力；⑤治疗咯血等并发症；⑥解除梗阻或切除局限性病灶。

(一) 治疗原发病因　原发病因的纠正是治愈支气管扩张的希望，如补充丙种球蛋白以纠正选择性丙种球蛋白

缺乏症，及时、规则抗结核治疗，应用糖皮质激素治疗ABPA，取出异物解除气道梗阻等都能有效阻断支气管扩张的发展。可惜多数难以找到明确病因或即使病因明确亦无有效的治疗。

（二）抗菌药物治疗　尽管无安慰剂对照的随机临床对照试验证明抗菌药物在NCFB的疗效，抗菌药物依然是治疗支气管扩张急性加重期的主要手段，其目的在于控制细菌感染，减少细菌负荷，阻断炎症恶性循环。早期急性加重时推荐口服阿莫西林500mg，每天3次，用药14天，如反应不佳可加大剂量为1g，每天3次，或3g，每天2次；产酶流感嗜血杆菌可选择阿莫西林/克拉维酸、第二代或三代头孢菌素、左氧氟沙星或莫西沙星。后期则常分离出铜绿假单胞菌，英国胸科学会推荐口服环丙沙星500～750mg，每天2次，替代方案为高剂量左氧氟沙星750mg，每天1次，或500mg，每天2次；严重感染或合并肺实质炎症时必须静脉用药，可选用具有抗假单胞菌活性的药物如哌拉西林、头孢他啶、头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南或美罗培南联合环丙沙星、左氧氟沙星或妥布霉素、阿米卡星，如痰培养阳性，应根据药敏结果用药。疗程不统一，一般为10～14天，常用14天方案。

支气管扩张可长期出现细菌定植，特别是铜绿假单胞菌，一旦出现很难清除，并可导致症状加重和肺功能下降，因此主张首次分离铜绿假单胞菌，应该努力清除该菌。英国胸科学会推荐口服环丙沙星750mg，用药2周，如无效加用表17-6-3所示抗假单胞菌药物的静脉制剂2周，或者加用雾化吸入多黏菌素2MU，每天2次，用药3个月，并再延长环丙沙星口服4周。

表17-6-3　支气管扩张急性加重抗菌药物治疗

	口服治疗	静脉治疗
无铜绿假单胞菌风险	阿莫西林 阿莫西林/克拉维酸钾 莫西沙星 左氧氟沙星	阿莫西林/克拉维酸钾 头孢曲松 头孢噻肟 莫西沙星 左氧氟沙星
铜绿假单胞菌风险	环丙沙星 高剂量左氧氟沙星	环丙沙星/高剂量左氧氟沙星 联合抗假单胞菌的β-内酰胺类或氨基糖苷类

研究表明可在稳定期长期应用抗菌药物以减少急性发作的次数。应用的抗菌药物包括阿莫西林、头孢菌素、大环内酯类，其中克拉霉素、阿奇霉素等有抗炎作用和抗生物膜的作用，临床应用甚多。氟喹诺酮类长期应用可诱导铜绿假单胞菌耐药，一般不主张长程应用。疗程1～6个月不等，最长20个月。但meta分析表明，长程口服抗菌药物虽可改善症状，但不改善肺功能和急性发作次数，能否降低死亡率需要进一步研究。

雾化吸入妥布霉素300mg，每日2次以减少CF患者的急性发作已经超过10年，但在NCFB，尽管有多种药物包括妥布霉素、庆大霉素、氨曲南、多黏菌素等应用的报道，但迄今为止尚缺乏证据说明雾化抗菌药物的有效性。

稳定期支气管扩张，无论是长程口服还是雾化吸入都缺乏足够证据，但对一年内急性加重超过3次或虽不足3次但急性加重可能引起死亡，或者铜绿假单胞定植的患者，可谨慎应用。

（三）控制炎症反应　除前述大环内酯类可作为抗炎药物应用于支气管扩张外，其他的抗炎药物如吸入糖皮质激素能减少炎症反应和改善气道阻塞已在哮喘中证实，但在NCFB的治疗中只有个别的临床试验表明吸入氟替卡松500μg/d能减少痰液中的炎症因子水平，改善症状和肺功能。同样没有随机对照临床试验发现口服糖皮质激素能改善NCFB的症状和预后。白三烯受体拮抗药能够抑制支气管扩张中性粒细胞介导的炎症反应，但尚未被随机对照临床试验证实。

尽管通常诊断支气管扩张后不再诊断其他气道疾病如支气管哮喘和慢阻肺，但事实上两者可合并存在，临床上确也发现许多NCFB患者存在气道高反应性，对于这部分患者应参照哮喘和慢阻肺的治疗应用抗炎药物和支气管舒张剂。

（四）提高气道分泌物清除的能力　尚无很好的meta分析资料支持胸部理疗能改善痰的清除能力，然而国内外众多学者仍强调胸部物理治疗包括体位引流、胸腔叩击、胸腔振荡、辅助性咳嗽和用力呼气锻炼能改善呼吸道引流，但很难为患者接受和长期坚持，因此也没有长期胸部物理治疗的随机临床试验报道。黏液溶解剂如乙酰半胱氨酸理论上能使痰液变得稀薄，利于痰液的排出，但无明确临床证据表明其有效性。雾化吸入人重组脱氧核糖核酸酶（recombinant human DNase，rhDNase）可以通过降解痰液中的DNA，改善痰液黏稠度，利于痰液清除，改善CF患者的FEV_1，但安慰剂对照的研究显示其不改善NCFB患者急性发作的次数和FEV_1下降的速度。rhDNase目前仅用于CF患者，并不推荐用于NCFB患者。

（五）治疗并发症　咯血是支气管扩张的常见并发症，大咯血罕见但可以威胁生命，如控制血压或通常的止血药物无效应考虑支气管动脉栓塞来止血。支气管扩张晚期可以出现慢性呼吸衰竭和肺心病，可考虑用无创机械通气等手段治疗。

（六）外科手术　抗菌药物广泛应用以前，手术切

除扩张的支气管肺叶是治疗局限性支气管扩张的主要手段，但目前支气管扩张需要手术治疗的患者大大减少。手术治疗的主要适应证有2个：局限于1～2个肺叶的支气管扩张或局部有解剖的因素如肺隔离症，或者局部有阻塞的因素，切除病灶利于感染的控制；出现致命的并发症如大咯血。

（七）预防　尽管支气管扩张的发展呈渐进式，但在儿童期接种流感、麻疹、百日咳、肺炎链球菌疫苗，及时控制鼻窦和气道感染，解除气道阻塞和纠正免疫低下因素，对于预防支气管扩张的发生和发展具有相当积极的意义。

参考文献

1. 成人支气管扩张症诊治专家共识编写组. 成人支气管扩张症诊治专家共识. 中华结核和呼吸杂志，2012，35(7)：485-492.

2. Bilton D. Update on non-cystic fibrosis bronchiectasis. Current Opinion in Pulmonary Medicine，2008，14(6)：595-599.

3. Pasteur MC，Bilton D，Hill AT，et al. British Thoracic Society guideline for non-CF bronchiectasis. Thorax，2010，65(S1)：i1-58.

4. Feldman C. Bronchiectasis：new approaches to diagnosis and management. Clinics in chest medicine，2011，32(3)：535-546.

第七章　肺　　炎

第一节　概　　述

何礼贤

肺炎（pneumonia）指肺实质（呼吸单位）的炎症，由感染、理化刺激和免疫损伤等所致，以感染最常见，非特指者通常即是感染性的。肺炎在影像学上至少见有一处浸润性阴影，区别于气道感染。感染性病原引起的肺炎常与下呼吸道感染或肺部感染一词混用是不恰当的，后者尚包括气道等部位感染（如急性气管支气管炎、慢性支气管炎急性加重、细支气管炎、支气管扩张，甚至胸膜炎），它们在病原体分布、临床表现和治疗上存在显著不同。据WHO估计全球每年有近4.5亿肺炎患者，约400万人死于本病，大概占年总死亡率的7%，5岁以下儿童和75岁以上老年人病死率最高，发展中国家5倍于发达国家。

几乎所有致病微生物和寄生虫都可以引起肺炎。细菌性病原体最为常见；近年来病毒性肺炎在增加；由于免疫缺陷人群增多，真菌、原虫和疱疹病毒等所致肺炎日益常见。肺炎发病源于宿主防御机制缺陷、病原体毒力强和入侵量大，或者三者皆有。病原体入侵途径包括误吸（aspiration）、吸入（inhalation）和血源性播散或毗邻器官感染的蔓延与扩散。以误吸最为常见，其致病分为3个过程：①上呼吸道黏附和定植；②入侵下呼吸道直至肺泡；③诱发肺组织炎症反应。许多复杂的理化和生物学机制调控参与这些过程。按不同依据肺炎有多种分类。抗生素时代肺炎分类从以X线形态学为基础的解剖分类转为按病原体分类，这是肺炎历史上的重要进步。近年来尽管抗菌治疗不断发展，但肺炎病原学诊断仍然存在诸多困难和诊断滞后，经验性治疗成为现实的和相当有效的方法。而流行病学研究表明，不同途径感染获得方式以及不同宿主的肺炎在病原学上具有不同分布规律，临床亦各具特点，故现在多主张按发病场所和宿主状态分类，如社区获得性肺炎、医院获得（相关）性肺炎、免疫损害宿主肺炎、儿童肺炎、老年人肺炎等，一旦获得责任病原体诊断当按病原学分类。介于社区和医院获得性肺炎曾经分出护理院获得性肺炎（nursing home acquired pneumonia，NHAP），近年来有研究提示其病原体分布和耐药与医院获得性肺炎接近或相似，抗菌治疗需要针对耐药菌广谱覆盖。提倡用卫生保健相关性肺炎（healthcare-associated pneumonia，HCAP），将涵盖范围扩展到近90天内曾住院≥2次、近30天内接受过静脉治疗（抗生素、化疗药物）、伤口处理（换药）、在医院或血液透析门诊部接受透析治疗以及免疫抑制者。是否有必要划分出HCAP目前国际上尚存争议，我国也没有正式接受HCAP的概念，关键之一是担心过度抗菌治疗。

当前肺炎临床诊治面临的挑战主要是：①新病原体和原有病原体变异株的出现。自2003年以来，SARS冠状病毒（SARS-CoV）、高致病性或新变异流感病毒等使我们付出了沉重的生命代价，承受了巨大的经济损失。经过多年努力我国已建立起应对突发公共卫生事件的应急体系，卓有成绩。但是如何在研究和技术以及管理上探索更科学、

更有实效的手段或办法仍然需要努力。②病原学诊断效率低，时间滞后。临床微生物发展不能适应和满足临床诊疗需要是一个世界性的普遍问题，但是国际上近年来还是有不少进展，特别是非培养诊断技术。国内诊断试剂研发几乎是空白。除了采取措施促进国内研发外，引进当是解决目前需要的捷径。引进诊断试剂不同于药品，它不进入体内，理应不必重新进行临床试验。③抗生素使用不合理，耐药增加。由于病原学诊断滞后，现在一致主张以下策略：参考指南，结合本地区耐药资料，及时实施经验性治疗。在获得病原检测结果后，对临床治疗反应和病原检测结果的临床意义进行综合评估，以决定转为目标治疗或作必要调整继续经验性治疗。④医疗费用增长过快。已有一些研究表明实行临床路径可以降低费用，但仍有待更多的研究和实践。

参考文献

1. Ruuskanen O, Lahti E, Jdnnings CJ, et al. Virus pneumonia. Lancet, 2011, 377(9773): 1264-1275.

2. Sethi S. Respiratory Infections. New York: Informa Healthcare USA, Inc., 2010: 1-16.

3. Ewig S, Welte T, Chastre J, et al. Rethinking the concept of community-acquired pneumonia and health-care-associated pneumonia. Lancet infect Dis, 2010, 10(40): 279-287.

第二节 社区获得性肺炎

瞿介明

社区获得性肺炎(community acquired pneumonia, CAP)又称医院外肺炎，是指在医院外社区内罹患的感染性肺实质(含肺泡壁，即广义上的肺间质)炎症，也包括入院后48小时内肺内出现的感染病灶。随着社会人口老龄化以及慢性病患者的增加，老年护理院和长期护理机构大量建立，伴随而来的护理院获得性肺炎(nursing home acquired pneumonia, NHAP)作为肺炎的一种独立类型被提出。曾经认为NHAP在病原谱的分布上介于CAP和医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP)之间，即肺炎链球菌和流感嗜血杆菌趋于减少，而肠杆菌科细菌趋于增加。但近年来的研究表明NHAP的病原谱更接近于HAP，而且以多耐药(MDR)菌为主。

【病原学】

细菌、真菌、衣原体、支原体、病毒、寄生虫等病原微生物均可引起CAP，其中细菌性肺炎最为常见。由于地理位置差异、研究人群构成比不同、采用的微生物诊断技术及方法各异等原因，各家报道CAP病原体分布或构成比不尽一致。近年来CAP病原谱变迁的总体情况和趋势如下：

1. 肺炎链球菌仍是CAP最主要的病原体，大约占各种类型CAP的20%～60%。常规检测技术阴性或所谓“病原体未明”的CAP，仍以肺炎链球菌最为常见。

2. 非典型病原体所占比例在增加。非典型病原体达40%，其中肺炎支原体、肺炎衣原体和军团菌(详见本章第八、第九、第十节)分别为1%～36%、3%～22%和1%～16%。国内报道前两者亦在20%～30%之间。与过去认识不同的是这些非典型病原体有1/3～1/2与肺炎链球菌合并存在，并加重其临床病情，尤其是肺炎衣原体。

3. 流感嗜血杆菌和卡他莫拉菌也是CAP的重要病原体，特别是合并慢阻肺者。

4. 酒精中毒、免疫抑制和结构性肺病(囊性肺纤维化、支气管扩张症)等患者G^-杆菌增加；在结构性肺病患者，铜绿假单胞菌是常见的病原体。

5. 有报道耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)、分泌杀白细胞素的金黄色葡萄球菌也正成为CAP的重要病原体。

6. 新病原体不断出现，如引起汉坦病毒肺综合征的辛诺柏病毒(SNV)及其相关病毒、引起SARS的新冠状病毒(另述)及H1N1甲型流感病毒。2009年H1N1甲型流感病毒虽多只引起轻微症状，但可在少数患者引发重症肺炎。

7. 耐青霉素肺炎链球菌(PRSP)增加。肺炎链球菌对青霉素耐药在我国近年来快速增加，对大环内酯类耐药也在增加，对第三代喹诺酮亦出现耐药。

【流行病学】

虽然强杀菌、超广谱抗微生物药物不断问世，CAP仍是威胁人类健康的重要疾病，尤其随着社会人口老龄化、免疫受损宿主增加，病原体的变迁和抗生素的耐药性上升，CAP面临着许多问题和挑战。其患病率约占人群的12‰。2009年，在美国人口死亡顺位中肺炎居第八位，因肺炎造成的死亡超过5万例。此外，肺炎患者住院率呈逐年上升趋势。在美国65岁以上成人肺炎住院率在1988年到2002年间增长达20%。我国尚缺乏可靠的CAP流行病学资料。有资料预计每年我国有250万CAP患者，超过12万人死于CAP。如果与美国按人口总数比较，估计国内的上述预计数字显然被低估。年龄、社会地位、居住环境、基础疾病和免疫状态、季节等诸多因素可影响CAP的发病，尤其与CAP病原体的差异密切相关。甲型H1N1流感所致病毒性肺炎患者平均年龄为30～35岁；病态肥胖是一个主要的危险因素。

【发病机制】

主要经呼吸道吸入感染性颗粒或口咽部、胃肠道反流物误吸导致肺炎发生。病原微生物进入肺泡后，依靠自身毒力因子黏附在肺泡或呼吸道上皮细胞表面，如果病原体数量大、毒力强，或宿主局部防护机制有缺陷，或正常清除机制受损，病原体在局部繁殖，产生毒素，损害上皮细胞，或

直接进入巨噬细胞内部繁殖。产生的毒素除造成局部炎症反应、充血、水肿、渗出，甚至出血外，炎症因子可释放入血，造成远端器官功能损害；病原体入血，造成菌血症、脓毒血症，患者可继发脓毒性休克（sepsis shock），出现多器官功能不全综合征（MODS），重者出现死亡。

大体病理根据炎症反应部位、分布和均匀程度分为大叶性肺炎、支气管周围炎症、弥漫性播散型肺炎以及间质性肺炎。病理显微镜下分为肺泡实变，上皮细胞脱落、坏死，血浆渗出，纤维蛋白沉淀，炎症细胞聚集，或间质内出现炎症细胞聚集（尤其淋巴细胞）等。

【临床表现】

本病通常急性起病。发热、咳嗽、咳痰、胸痛为最常见的临床症状。重症 CAP 可有呼吸困难、缺氧、休克、少尿甚至肾衰竭等相应表现。可出现肺外症状，如头痛、乏力、腹胀、恶心、呕吐、纳差等，发生率约 10%～30%不等。老年、免疫抑制患者发热等临床症状发生率较青壮年和无基础疾病者低。

患者常有急性病容。肺部炎症出现实变时触诊语颤增强，叩诊呈浊音或实音，听诊可有管状呼吸音或湿啰音。外周血白细胞总数和中性粒细胞比例通常升高。但在老年人、重症患者、免疫抑制等患者可不出现血白细胞总数升高，甚至下降。急性期 C 反应蛋白、降钙素原和血沉可升高。

X 线影像学表现呈多样性，与肺炎病期有关。在肺炎早期急性阶段病变呈渗出性改变，X 线影像学表现为边缘模糊的片状或斑片状浸润影。慢性期，影像学检查可发现增殖性改变，或与浸润、渗出性病灶合并存在。病变可分布于肺叶或肺段，或仅累及肺间质。

【诊断】

（一）CAP 的临床诊断依据和严重度评价 对于新近发生咳嗽、咳痰和（或）呼吸困难患者，尤其是伴有发热、呼吸音改变或出现啰音的患者都应怀疑是否存在 CAP。老年或免疫力低下的患者往往无发热，而仅仅表现为意识模糊、精神委靡或原有基础疾病加重，但这些患者常有呼吸增快及胸部体检异常。疑似 CAP 患者可以通过 X 线胸片检查进行确诊，同时可以鉴别是否存在肺脓肿、肺结核、气道阻塞或胸腔积液，以及肺叶累及范围来评价病情严重程度。因此，各国 CAP 指南都认为，怀疑 CAP 时都应进行胸片检查。一部分免疫受损的患者虽然病史和体格检查高度提示，但胸片检查常为阴性，如肺孢子菌肺炎患者中约 30%的患者胸片检查阴性，但在免疫力正常的成人中很少存在这种情况。

具体的诊断依据如下：①新出现或进展性肺部浸润性病变。②发热≥38℃。③新出现的咳嗽、咳痰，或原有呼吸道疾病症状加重，并出现脓性痰；伴或不伴胸痛。④肺实变体征和（或）湿性啰音。⑤白细胞计数＞10×10^9/L 或＜4×10^9/L 伴或不伴核左移。以上①＋②～⑤项中任何一款，并除外肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质病、肺水肿、肺不张、肺栓塞、肺嗜酸性粒细胞浸润症、肺血管炎等，CAP 的临床诊断确立。

依据临床及实验室检查对 CAP 病情严重程度作出评估，从而决定治疗场所（门诊、住院或入住 ICU），也是选择药物及用药方案的基本依据。评估病情的主要有 ATS（American Thoracic Society）指南、肺炎严重指数（pneumonia severity index，PSI）和英国胸科学会（BTS）CURB-65（confusion，urea nitrogen，respiratory rate，blood pressure，65 years of age and older）。CURB-65 标准包括 5 个易测因素：意识模糊（经一种特定的精神检测证实，或患者对人物、地点、时间的定向障碍）、BUN＞7mmol/L（20mg/dl）、呼吸频率≥30 次/分、低血压（收缩压＜90mmHg，或舒张压≤60mmHg）、年龄≥65 岁，取其首字母缩写即为 CURB-65。评分 0～1 分的患者应门诊治疗，2 分者应住院治疗，≥3 分者则需进入 ICU。其简化版（CRB-65）无须检测 BUN，适于社区初诊。回顾性研究显示，按这些标准入住 ICU 过于敏感，特异性较差。2007 年 ATS 指南对重症 CAP 的标准做了较大修改，凡符合 1 条主要标准或 3 条次要标准可诊断重症肺炎（表 17-7-1）。2007 年 ATS 标准对入住 ICU 预测的敏感性（71%）及特异性（88%）同 2001 版 ATS 指南相似，对病死率的预测优于 2001 版指南；但是，仅仅根据次要标准对入住 ICU 预测的准确性尚无证据支持。针对入院时无须机械通气或感染性休克的 CAP 患者，包含 11 个与入住 ICU 相关独立变量的风险的早期入住 ICU 指数（risk of early admission to ICU index，REA-ICU index）可将患者入院后 1～3 天入住 ICU 的风险分层，协助医生决定是否将患者转入 ICU。

表 17-7-1 2007 年 ATS 重症肺炎诊断标准

次要标准
呼吸频率≥30 次/分
$PaO_2/FiO_2\leq250$
多肺段浸润
意识模糊/定向障碍
尿毒血症（BUN≥20mg/dl）
感染引起的白细胞减少（白细胞计数＜4000 个/mm^3）
血小板减少（血小板计数＜100 000 个/mm^3）
低体温（深部体温＜36℃）
低血压，须进行积极的液体复苏
主要标准
有创性机械通气
感染性休克，须使用血管升压类药物

（二）病原学诊断

1. 痰标本采集、送检和实验室处理检查　痰液是最方便和无创伤性病原学诊断的标本，但易遭至口咽部细菌的污染。因此痰标本质量的好坏、送检及时与否、实验室质控如何，将直接影响细菌的分离率和结果的解释。①采集：需在抗生素治疗前采集标本。嘱患者先行漱口，并指导或辅助患者深咳嗽，留取脓性痰送检。无痰患者检查分枝杆菌或肺孢子菌可用高渗盐水雾化导痰。②送检：一般要求在2小时内送检。延迟送检或待处理标本应置于4℃保存（不包括疑似肺炎链球菌感染），且在24小时内处理。③实验室处理：挑取脓性部分涂片做瑞氏染色，镜检筛选合格标本（鳞状上皮细胞＜10个/低倍视野、多核白细胞＞25个/低倍视野，或两者比例＜1：2.5）。用血琼脂平板和巧克力平板两种培养基接种合格标本，必要时加用选择性培养基或其他培养基。可用4区划分法接种做半定量培养。涂片油镜见到典型形态肺炎链球菌或流感嗜血杆菌有诊断价值。

2. 检测结果诊断意义的判断

（1）确定的病原学诊断：从无污染的标本（血液、胸液、经支气管吸引或经胸壁穿刺）发现病原体，或者从呼吸道分泌物发现不在上呼吸道定植的可能病原体（如结核分枝杆菌、军团菌、流感病毒、呼吸道合胞病毒、副流感病毒、腺病毒、SARS-CoV、肺孢子菌和致病性真菌）。

（2）可能的病原学诊断：①呼吸道分泌物（咳痰或支气管镜吸引物）涂片或培养发现可能的肺部病原体且与临床相符合；②定量培养达到有意义生长浓度或半定量培养中重度生长。

3. 病原学诊断技术的运用和选择　门诊患者病原学检查不列为常规，但对怀疑有通常抗菌治疗方案不能覆盖的病原体感染（如结核）或初始经验性抗菌治疗无反应以及怀疑某些传染性或地方性呼吸道病原体等需要进一步做病原学检查。住院患者应做血培养（2次）和呼吸道分泌物培养。经验性抗菌治疗无效者、免疫低下者、怀疑特殊感染而咳痰标本无法获得或缺少特异性者、需要鉴别诊断者可选择性通过纤支镜下呼吸道防污染采样或BAL采样做细菌或其他病原体检测。非典型病原体血清学检测仅用于流行病学调查的回顾性诊断，不作为临床个体患者的常规处理依据，重症CAP推荐做军团菌抗原或抗体检测。

（三）生物标记物

近年来，生物标记物在CAP的诊断及处理中应用日益广泛，与CAP相关的生物标记物包括降钙素原（PCT）、C反应蛋白等，其中应用最广泛的是PCT，细菌性感染时血清PCT水平明显升高，可用于鉴别细菌性感染和非感染性炎症。血清PCT水平亦可用于预测CAP患者血培养阳性结果，当PCT浓度低于0.25μg/L时血培养阳性的可能性极低。另外，血清PCT还可以用于排除某些诊断，有研究表明：PCT浓度低于0.25μg/L时，重症CAP可能性极低。更为重要的是，PCT可用于指导CAP患者抗生素的使用，不仅可减少抗生素使用时间（降幅达32%～72%），还能降低抗生素相关不良反应的发生率。需要特别指出的是，任何生物标记物都不应单独使用，医生应结合临床症状、体征及其他实验室检查综合考虑。

【治疗】

（一）治疗原则

1. 及时经验性抗菌治疗　临床诊断CAP患者在完成基本检查以及病情评估后应尽快进行抗菌治疗，有研究显示30分钟内给予首次经验性抗菌治疗较4小时治疗患者的预后提高达20%，提示抗菌治疗越早预后更好。药物选择的依据应是：CAP病原谱的流行学分布和当地细菌耐药监测资料、临床病情评价、抗菌药物理论与实践知识（抗菌谱、抗菌活性、药动学/药效学、剂量和用法、不良反应、药物经济学）和治疗指南等。还应强调抗菌治疗包括经验性治疗尚应考虑我国各地社会经济发展水平等多种因素。

2. 重视病情评估和病原学检查　由于经验性治疗缺乏高度专一性和特异性，在疗程中需要经常评价整体病情的治疗反应。初始经验性治疗48～72小时或稍长一些时间后病情无改善或反见恶化，按无反应性肺炎寻找原因和进一步处理[见下文“（三）支持治疗”]。

3. 初始经验性治疗要求覆盖CAP最常见病原体　按病情分组覆盖面不尽相同（表17-7-2）。近年来非典型病原体与肺炎链球菌复合感染增加。经验性推荐β-内酰胺类联合大环内酯类或呼吸喹诺酮（左氧氟沙星、莫西沙星、加替沙星）单用。增殖期杀菌剂和快速抑菌剂联合并未证明会产生过去所认为的拮抗作用。

4. 减少不必要住院和缩短住院治疗时间　在轻中度和无附加危险因素的CAP提倡门诊治疗，某些需要住院者应在临床病情改善后将静脉抗生素治疗转为口服治疗，并早期出院。凡病情适合于住普通病房治疗者均提倡给予转换治疗（switch therapy），其指征：①咳嗽气急改善；②体温正常；③白细胞下降；④胃肠能耐受口服治疗。选择转换药物如β-内酰胺类口服剂型其血药浓度低于静脉给药，称为转换治疗，不影响疗效；而如果选择氟喹诺酮类或大环内酯类，则其血药浓度与静脉给药相近称为序贯治疗。事实上序贯治疗常与转换治疗概念混用。

5. 抗菌治疗疗程视病原体决定　肺炎链球菌和其他细菌肺炎一般疗程7～10天，肺炎支原体和肺炎衣原体肺炎10～14天；免疫健全宿主军团菌病10～14天，免疫抑制宿主则应适当延长疗程。疗程尚需参考基础疾病、细菌耐药及临床病情严重程度等综合考虑，既要防止疗程不足，影响疗效，更要防止疗程过长，产生耐药菌的定植。目前，疗程总体上趋于尽可能缩短。

（二）经验性抗菌治疗方案

经验性抗菌治疗方案见表17-7-2。

表 17-7-2 经验性抗菌治疗方案

1. 门诊患者经验性治疗

(1) 无心肺基础疾病和附加危险因素患者

常见病原体	治 疗
肺炎链球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体(单独或作为复合感染)、流感嗜血杆菌、呼吸道病毒及其他如军团菌、结核菌、地方性真菌	1. 推荐抗菌治疗新大环内酯类(阿奇霉素、克拉霉素等)、多西环素 2. 在我国抗生素应用水平较低、预计肺炎链球菌很少耐药的地区仍可选用青霉素或第一代头孢菌素,但不能覆盖非典型病原体

(2) 伴心肺基础疾病和(或)附加危险因素:这里附加危险因素指:①肺炎链球菌耐药(DRSP)危险性,包括:年龄>65岁、近3个月内接受β-内酰胺类抗生素治疗、免疫低下、多种内科合并症、密切接触托幼机构生活儿童者;②感染肠道 G^- 杆菌危险性,包括:护理院生活、基础心肺疾病、多种内科合并症、近期接受过抗生素治疗。

常见病原体	治 疗
肺炎链球菌(包括 DRSP)、肺炎支原体、肺炎衣原体、复合感染(细菌+非典型病原体)、流感嗜血杆菌、肠道 G^- 杆菌、呼吸道病毒、卡他莫拉菌、军团菌、厌氧菌、结核菌等	β-内酰胺类(口服第二、第三代头孢菌素、高剂量阿莫西林(3.0g/d)、阿莫西林/克拉维酸、氨苄西林/舒巴坦,或头孢曲松/头孢噻肟与口服第三代头孢菌素转换治疗)+大环内酯类/多西环素,或呼吸喹诺酮类(左氧氟沙星、莫西沙星、吉米沙星)单用

2. 住院(普通病房)患者经验治疗

(1) 无心肺基础疾病和附加危险因素患者

常见病原体	治 疗
肺炎链球菌(包括 DRSP)、流感嗜血杆菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、复合感染(细菌+非典型病原体)、厌氧菌、病毒、军团菌、结核菌、肺孢子菌等	静脉应用 β-内酰胺类(头孢噻肟、头孢曲松)或 β-内酰胺酶抑制剂复方制剂联合口服或静脉大环内酯类/多西环素,或呼吸喹诺酮类先予静脉给药然后转换为口服给药

(2) 伴心肺基础疾病和(或)附加危险因素

常见病原体	治 疗
肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、复合感染、病毒、军团菌等	静脉应用大环内酯类+β-内酰胺类,或呼吸喹诺酮类

3. 入住 ICU 重症肺炎的经验性治疗

(1) 无铜绿假单胞菌危险

常见病原体	治 疗
肺炎链球菌(包括 DRSP)、军团菌、流感嗜血杆菌、肠道 G^- 杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎衣原体、呼吸病毒等	静脉应用 β-内酰胺类(头孢噻肟、头孢曲松)+静脉大环内酯类、或喹诺酮类

(2) 伴铜绿假单胞菌危险:其危险因素为结构性肺病(支气管扩张症)、糖皮质激素治疗(泼尼松>10mg/d)、近1个月内广谱抗生素治疗>7天、营养不良等

	治疗
	静脉抗假单胞菌 β-内酰胺类(头孢吡肟、哌拉西林/他唑巴坦、头孢他啶、头孢哌酮/舒巴坦、亚胺培南、美罗培南)+静脉抗假单胞菌喹诺酮类(环丙沙星、左氧氟沙星),或静脉抗假单胞菌 β-内酰胺类+静脉氨基糖苷类+大环内酯类/非抗假单胞菌喹诺酮类

CAP 抗菌治疗选择存在一个重要争议,即新一代喹诺酮类药物及抗肺炎链球菌活性明显提高的莫西沙星、吉米沙星及左氧氟沙星等呼吸喹诺酮类是否可以作为第一线选择。1999 年美国疾病控制与预防中心(CDC)肺炎链球菌耐药工作组(DRSPWG)主张呼吸喹诺酮类仅能用于:①大环内酯类和 β-内酰胺类治疗无效或过敏患者;②高水平 PRSP(MIC≥4μg/ml)感染患者。主要是担心其耐药和交叉耐药。但近年来随着研究的深入,这一主张已趋于松动。

2007年美国传染病学会(IDSA)发表新修订的CAP指南推荐门诊患者近3个月内用过抗生素者可首选呼吸喹诺酮类。另一个争议是大环内酯类的地位问题。如前所述如果肺炎链球菌没有耐药危险因素或者大环内酯类仅是 *mef* 基因介导耐药(泵出机制),而非 *erm* 基因介导耐药(靶位改变),大环内酯类仍可应用,因为它覆盖呼吸道胞外菌和非典型病原体,在无基础疾病的轻症CAP可以单用。在中重症或有基础疾病患者大环内酯类和β-内酰胺类联合治疗是公认的"经典"方案,目的是用大环内酯类覆盖非典型病原体。而且更有证据表明:在CAP住院患者,在β-内酰胺类的基础上加用大环内酯类可以降低死亡率,并减少治疗失败的风险。

(三)支持治疗　已有研究证实早期活动可减少患者住院天数,故在患者身体条件允许的前提下,无并发症的患者在入院最初24小时内应至少下床活动20分钟,并应逐日增加活动时间。重症CAP需要积极的支持治疗,如纠正低蛋白血症、维持水电解质和酸碱平衡,循环及心肺功能支持包括机械通气等。

无反应性肺炎应按照以下临床途径进行评估:重新考虑CAP的诊断是否正确,是否存在以肺炎为表现的其他疾病,如肺血管炎等;目前治疗针对的病原是否为致病病原,是否有少见病原体如分枝杆菌、真菌等感染的可能性;目前针对的病原体是否可能耐药,判断用药是否有必要针对耐药菌进行抗感染升级治疗;是否有机械性因素如气道阻塞造成的抗感染不利情况;是否忽视了应该引流的播散感染灶,如脑脓肿、脾脓肿、心内膜炎等;是否存在药物热可能性。

无反应性肺炎的原因包括:①治疗不足,治疗方案未覆盖重要病原体(如金黄色葡萄球菌、假单胞菌)或细菌耐药(耐药菌或在治疗过程中变为耐药菌);②少见病原体(结核杆菌、肺孢子菌、肺吸虫等);③出现并发症(感染性或非感染性);④非感染性疾病。如果经过评估认为治疗不足可能性较大时,可以更改抗菌治疗方案再做经验性治疗,一般来说倘若经过一次更换方案仍然无效则应进一步拓展思路寻找原因和更深入的诊断检查,如CT、侵袭性采样、血清学检查、肺活检等。

【预后】

meta分析显示不需要住院的CAP患者的病死率小于1%,需要住院的CAP患者总体病死率为13.7%,老年患者约17.6%,并发败血症者为19.6%,而需要入住ICU的CAP者病死率可达36.5%。

【预防】

在流感暴发流行时应用盐酸金刚烷胺可明显减轻症状、缩短病程,能否减少肺炎并发症有待证明。多价肺炎链球菌疫苗可使85%以上的健康老年人减少肺炎链球菌肺炎的发生。但是对于有一定基础疾病者保护率较低。流感嗜血杆菌疫苗亦有较好的保护效果。

参考文献

1. 中华医学会呼吸病分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南. 中华结核和呼吸杂志,2006,10(9):651.

2. Lionel A Mandell, Richard G Wunderink, Antonio Anzueto, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society Consensus Guidelines on the Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clinical Infectious Diseases, 2007, 44(S2):S27-72.

3. Lim WS, Baudouin SV, George RC, et al. BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults: update 2009. Thorax, 2009, 64(S3):iii1-55.

4. Woodhead M, Blasi F, Ewig S, et al. Guidelines for the management of adult lower respiratory tract infections—full version. Clin Microbiol Infect, 2011, 17(6):E1-59.

第三节　医院获得性肺炎

胡必杰

医院获得性肺炎(hospital acquired pneumonia, HAP),简称医院内肺炎,是指患者入院时不存在、也不处感染潜伏期,而于入院48小时后发生的肺炎,包括在医院内获得感染而于出院后48小时内发生的肺炎。呼吸机相关肺炎(ventilator-associated pneumonia, VAP)是指建立人工气道(气管插管或气管切开)并接受机械通气时所发生的肺炎,包括发生肺炎48小时内曾经使用人工气道进行机械通气者,是HAP一种常见而严重的类型。

目前对HAP的定义未能完全统一。2005年由美国胸科学会(ATS)和美国传染病学会(IDSA)发布的诊治指南中,除了HAP和VAP外,提出卫生保健相关性肺炎(healthcare-associated pneumonia, HCAP)类型,定义HCAP为以下任何一种情况出现的社区获得性肺炎:感染发生前90天内曾入住急性病医院2天以上,住于疗养院或一些长期护理机构,或感染发生前30天内接受过静脉抗生素治疗或化疗或伤口护理,或在医院的诊室或血透室接受过诊疗。2008年美国CDC则对沿用20年的医院感染定义做了大的修订,决定使用"医疗相关感染"(healthcare-associated infection)或缩写为HAI,不再使用nosocomial(医院内的)一词。医院获得性肺炎也改用医疗相关肺炎(healthcare-associated pneumonia),英文缩写为HAP,停止使用nosocomial pneumonia一词。为避免混淆,本节仍采用传统的定义。HCAP可理解为一组特别的类型,虽然属于社区获得性肺炎,但是病原学构成、抗菌药物选择更接近于HAP。

【病原学】

HAP多数由细菌引起,部分为混合感染,在免疫正常

患者很少发生真菌或病毒引起的肺炎。国外有报告在明确的 HAP 中，高达 54%的标本未培养出微生物病原体，可能与细菌培养前患者已使用抗菌药物、检验技术不足或病毒和非典型病原体的检测措施没有常规开展有关。近十年的资料显示，细菌所致 HAP 中，约 80%由 6 种病原菌引起，包括金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、不动杆菌、克雷伯菌、肠杆菌属细菌和大肠杆菌。肺炎链球菌和流感嗜血杆菌引起的 HAP，已经不足 10%。

不同起病时间、基础状况、病情严重程度，甚至不同地区、医院和部门，HAP 的病原谱存在明显差异。早发性 HAP，以流感嗜血杆菌、肺炎链球菌、甲氧西林敏感金黄色葡萄球菌(MSSA)和肠杆菌科细菌为常见；晚发性 HAP，则以耐药率高的 G^- 杆菌如铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、产超广谱β-内酰胺酶(ESBL)的肺炎克雷伯菌以及 G^+ 球菌如甲氧西林耐药金黄色葡萄球菌(MRSA)等多重耐药菌常见。多重耐药(MDR)菌引起 HAP 的比例逐年上升，在我国鲍曼不动杆菌增加显著，在 ICU 中常引起小规模暴发。肺炎克雷伯杆菌中，产 ESBL 菌株的比例约占 50%。除 HAP 起病时间外，先期使用抗菌药物、住护理院等也是 MDR 的危险因素(表 17-7-3)。

表 17-7-3　MDR 病原体感染导致 HAP、VAP、HCAP 的危险因素

• 肺炎发病前 90 天内用过抗菌药物	• 存在卫生保健相关性肺炎(HCAP)的危险因素：
• 肺炎发病前住院时间已超过 5 天	之前 90 天内曾住院超过 2 天
	住在疗养院及其他医疗机构
• 所在社区和医院高发的细菌耐药率	家中输液治疗(包括抗生素)
	30 天内进行透析治疗
	家庭伤口护理
• 疾病或治疗引起的免疫抑制	家庭成员存在 MDR 病原体

军团菌肺炎罕见，多为散发病例，但在免疫抑制患者中比例增加；厌氧菌所致 HAP 报道少见，可发生于误吸的非插管患者，如脑卒中、昏迷，VAP 中少见。虽然痰培养念珠菌阳性率很高，但绝大多数为定植菌，即使气管内吸引物中分离出念珠菌也并不代表感染，多数不需要治疗；医院内曲霉病肺炎甚少，多见于粒细胞缺乏症等免疫功能严重受损宿主。

病毒引起的 HAP 通常有季节性。流感病毒、副流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒，占病毒性肺炎的 70%。流感病毒 A 是最常见的引起医院内病毒性肺炎的病原，可通过喷嚏、咳嗽等在人与人间传播。在易感人群中接种流感疫苗，早期抗病毒治疗可有效降低医院或护理机构内流感的传播。呼吸道合胞病毒引起的细支气管炎和肺炎在儿科病房更常见。成人散发病例中以巨细胞病毒(CMV)为重要，常伴免疫抑制。

【流行病学】

HAP 的发病率约为 0.5%～2.0%，是我国最常见的医院感染类型，在欧美等发达国家居第 2～3 位。文献报告的 HAP 发病率中，教学医院是非教学医院的 2 倍；ICU 是普通病房的数倍至数十倍；胸腹部手术是其他手术的 38 倍；机械通气是非机械通气的 7～21 倍。

HAP 病死率为 20%～50%，明显高于社区获得性肺炎。感染致死病例中 HAP 占 60%。机械通气患者中，VAP 累积发病率为 18%～60%。按机械通气日(ventilator-days，VDs)计，内外科 ICU 成年 VAP 发病率为 5～20 例次/1000VDs；ARDS 患者 VAP 发病率高达 42 例次/1000VDs；VAP 病死率 25%～76%，归因病死率 24%～54%。近年来，美国采用组合(bundle)干预方法后，VAP 发病率已经明显下降。在美国，肺炎平均使患者的住院日延长 7～9 天，每例患者要为此额外付出 40 000 美元以上的费用。

【发病机制与危险因素】

误吸(aspiration)口咽部定植菌是 HAP 最主要的发病机制。50%～70%健康人睡眠时可有口咽部分泌物吸入下呼吸道。吞咽和咳嗽反射减弱或消失如老年人、意识障碍、食管疾患、气管插管、鼻胃管留置、胃排空延迟及张力降低者更易发生误吸。胃腔内细菌可能是口咽部定植致病菌的重要来源。正常情况下，胃液 pH 为 1.0，胃腔内极少有细菌。胃液酸度下降、老年、酗酒、各种胃肠道疾病、营养不良和接受鼻饲者、应用止酸剂或 H_2 受体拮抗药可使胃内细菌定植大量增加。研究显示胃液 pH<4.0 时细菌检出率仅 14%，而 pH>4.0 时则高达 59%。胃腔内细菌引起 HAP 的机制可能为直接误吸胃液，也可能细菌先逆向定植于口咽部，再经吸入而引发肺炎。

带菌气溶胶吸入(inhalation)是 HAP 的另一发病机制。曾有报告雾化器污染导致 HAP 暴发流行。一般认为，经空气或气溶胶感染 HAP 的主要病原体为多种呼吸道病毒、结核杆菌、曲霉等，而普通细菌很少经此途径引起 HAP。SARS 和流感的传播途径主要为近距离飞沫传播。

经人工气道或鼻腔/口腔吸痰过程中细菌的直接种植不应忽视，特别是医院感染管理不严、控制措施实施不佳的 ICU。血行播散引起的 HAP 较少，多见于机体免疫功能低下、严重腹腔感染、大面积皮肤烧伤等易于发生菌血症的患者。

HAP 危险因素可分为四大类：①患者的因素，如高龄(80 岁以上)、营养不良、导致免疫抑制的严重基础疾病包括烧伤、严重外伤。②细菌在口咽部和(或)胃部的定植增加，如抗菌药物的应用、入住 ICU、慢性呼吸系统疾病、用西咪替丁预防应激性胃出血。③促进口咽部分泌物或胃腔内容物吸入，包括平卧位，中枢系统疾病，意识障碍特别是闭合式颅脑损伤或昏迷，气管插管，鼻胃管留置，头颈部、胸部或上腹部的手术，因严重创伤或疾病导致的活动受限。其

中气管内插管/机械通气损坏了患者的第一线防御，是HAP最重要的危险因素。④医护人员的手被细菌污染或有细菌定植和被污染的呼吸设施的使用延长，近期有过支气管镜检查等。

【临床表现】

本病多为急性起病，但不少可被基础疾病掩盖，或因免疫功能差、机体反应削弱致使起病隐匿。咳嗽、脓痰常见，部分患者因咳嗽反射抑制而表现轻微或无咳嗽，甚至仅表现为精神萎靡或呼吸频率增加；不少患者无痰或呈现少量白黏痰；在机械通气患者仅表现为需要加大吸氧浓度或出现气道阻力上升。发热最常见，有时会被基础疾病掩盖，应注意鉴别。少数患者体温正常。重症HAP可并发急性肺损伤和ARDS、左心衰竭、肺栓塞等。查体可有肺湿性啰音甚至实变体征，视病变范围和类型而定。

胸部X线可呈现新的或进展性肺泡浸润甚至实变，范围大小不等，严重者可出现组织坏死和多个小脓腔形成。在VAP可以因为机械通气肺泡过度充气使浸润和实变阴影变得不清，也可以因为合并肺损伤、肺水肿或肺不张等发生鉴别困难。粒细胞缺乏、严重脱水患者并发HAP时X线检查可以为阴性，肺孢子菌肺炎有10%～20%的患者X线检查完全正常。

【诊断】

（一）HAP的临床诊断　X线显示新出现或进展性肺部浸润性病变合并以下之一者：①发热>38℃；②近期出现咳嗽、咳痰，或原有呼吸道症状加重，并出现脓痰，伴或不伴胸痛；③肺部实变体征和（或）湿性啰音；④WBC>10×10^9/L伴或不伴核左移。在排除其他基础疾病如肺不张、心力衰竭和肺水肿、药物性肺损伤、肺栓塞和ARDS后，可作出临床诊断。早期诊断有赖于对HAP的高度警惕性，高危人群如昏迷、免疫功能低下、胸腹部手术、人工气道机械通气者，出现原因不明发热或热型改变；咳嗽咳痰或症状加重、痰量增加或脓性痰；氧疗患者所需吸氧浓度增加，或机械通气者所需每分钟通气量增加，均应怀疑HAP可能，及时进行X线检查。

现行HAP诊断标准普遍存在特异性较低的缺陷，尤其是VAP。脓性气道分泌物虽有很高的敏感性，但特异性差。即使经人工气道直接吸引下呼吸道分泌物做细菌培养，特异性也不理想。研究表明采用综合临床表现、X线影像、氧合指数和微生物学检查的"临床肺部感染评分(CPIS)"法，诊断VAP可提高其敏感性和特异性（表17-7-4）。CPIS≥6分时，VAP的可能性较大。最早的CPIS系统需要病原学结果，不能被用来筛查HAP。有人应用改良的CPIS系统，无须病原学结果。另一种方法是通过利用BAL或保护性毛刷(PSB)采样标本的革兰染色结果计算CPIS得分，证实VAP患者得分较未证实的VAP患者得分明显升高。一些临床低度怀疑VAP的患者（CPIS得分不超过6）可在第3天之后安全停用抗生素。

表17-7-4　临床肺部感染评分(CPIS)项目的赋值

CPIS分值	0	1	2
气道分泌物	少	多	多且脓性
胸片	无浸润	散在	片状
体温	36.5～38.4℃	38.5～38.9℃	≥39℃或≤36℃
外周血WBC	(4～11)×10^9/L	<4×10^9/L或>11×10^9/L	<4×10^9/L或>11×10^9/L且杆状核>50%
氧合指数(PaO_2/FiO_2)	>240或ARDS		≤240且无ARDS
气道吸引物培养到细菌	1种或无	>1种	>1种且革兰染色发现相同细菌

建立临床诊断的同时，应对病情的严重程度进行评估。出现以下任何一项者，应认为是重症HAP：①X线上病变迅速进展，肺部浸润影48小时内扩大>50%；②呼吸衰竭需要机械通气或FiO_2>35%才能维持SaO_2>90%；③严重脓毒血症伴低血压和（或）器官功能紊乱的证据[休克：收缩压<90mmHg或舒张压<60mmHg，需要血管加压药>4小时；肾功能损害：尿量<20ml/h或<80ml/4h（除外其他可解释原因），或急性肾衰竭需要透析]。

（二）病原学诊断　虽然一些基础疾病和危险因素有助于对感染病原体的判定，如昏迷、头部创伤、近期流感病毒感染、糖尿病、肾衰竭者容易并发金黄色葡萄球菌肺炎；铜绿假单胞菌的易感因素为长期住ICU，长期应用糖皮质激素、广谱抗生素，支气管扩张症，粒细胞缺乏，晚期获得性免疫缺陷综合征(AIDS)；军团菌则为应用糖皮质激素，地方性或流行性因素；腹部手术和吸入史者，则要考虑厌氧菌感染。但由于HAP病原谱复杂、多变，而且多重耐药菌频发，应特别强调开展病原学诊断。

呼吸道分泌物细菌培养要重视定量或半定量培养。HAP特别是VAP的痰标本病原学检查存在的问题主要是假阳性。建议常规做血培养。建立人工气道的患者，则可

经气管内吸引物(endotracheal aspirates,ETA)送检,减少污染。对于部分重症肺炎在经验性治疗失败时,应尽早衡量利弊开展微创伤性病原学采样技术如 PSB 采样和防污染 BAL。定量或半定量培养,对鉴别分离细菌是否为感染菌具有价值。细菌生长浓度超过规定阈值(如 ETA 采用 10^6 CFU/ml 的阈值),可判断为肺炎的病原体;低于规定阈值浓度则可认为是定植或污染菌。有关内容参见本章第六节"细菌性肺炎"。

【治疗】

包括抗感染治疗、呼吸治疗如吸氧和机械通气、免疫治疗、支持治疗以及痰液引流等,以抗感染治疗最重要。早期正确的抗感染治疗能够使 HAP 患者的病死率至少下降一半。在临床怀疑 HAP 时,尤其是重症肺炎,应立即开始恰当的经验性抗感染治疗。

选择经验性抗菌药物时,需要考虑患者的病情严重程度、早发还是晚发、有无 MDR 危险因素(参见表 17-7-3),以及当地或本部门细菌耐药监测情况等诸多因素,力求覆盖可能的致病菌。通常将 HAP 分成两类,即无 MDR 危险因素的早发性 HAP 和有 MDR 危险因素,或晚发,或重症的 HAP,可能的致病菌和推荐的抗菌药物见表 17-7-5。

表 17-7-5　HAP 抗菌药物选择

HAP 分类	可能致病菌	推荐的抗菌药物方案
无 MDR 危险因素 早发 任何严重程度	肺炎链球菌,流感嗜血杆菌,MSSA,敏感的肠杆菌科细菌如肺炎克雷伯杆菌、大肠杆菌	头孢曲松;或 左氧氟沙星,莫西沙星,环丙沙星;或 氨苄青霉素/舒巴坦;或厄他培南
有 MDR 危险因素 晚发 重症	上述病原体 多重耐药菌:铜绿假单胞菌、产 ESBL 的肺炎克雷伯杆菌、不动杆菌和 MRSA 军团菌	1. 抗假单胞菌的 β-内酰胺类,如头孢他啶,头孢吡肟,哌拉西林/他唑巴坦,亚胺培南,美罗培南;联合 2. 抗 G^- 杆菌的氟喹诺酮类或氨基糖苷类,如庆大霉素、妥布霉素、阿米卡星;或环丙沙星、左氧氟沙星;联合 3. 抗 G^+ 菌的药物(怀疑 MRSA 时),如万古霉素,或利奈唑胺 4. 怀疑军团菌感染,需使用大环内酯类或氟喹诺酮类

在重症 HAP 或 VAP 最初经验性抗感染治疗覆盖面不足,会增加病死率,是影响其预后最重要的或独立的危险因素。病原学诊断的重要价值在于证实诊断和为其后更改治疗特别是改用窄谱抗菌治疗提供可靠依据。对重症 HAP 的最初经验性治疗应覆盖铜绿假单胞菌(绿脓杆菌)、不动杆菌和 MRSA 等高耐药菌。VAP 气管吸引物涂片发现成堆的 G^+ 球菌,最初治疗应联合具有抗 MRSA 的药物,如万古霉素。

抗感染疗程提倡个体化,时间长短取决于感染的病原体、严重程度、基础疾病及临床治疗反应等。根据近年的临床研究结果,不少学者对抗菌治疗的建议疗程有明显缩短倾向,对许多细菌包括流感嗜血杆菌、肠杆菌科细菌、不动杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌等引起的 HAP,使用有效的抗菌治疗总疗程可短至 7～10 天,少数可至 14 天。出现脓肿、伴有免疫功能损害者,可适当延长疗程。

【预防】

(一) 基本措施

1. 口腔卫生　对降低 HAP 和 VAP 非常重要和有效。条件允许的状况下,应鼓励患者每天多次刷牙,包括 ICU 患者。自主活动困难,尤其是昏迷或气管插管者,可采用浓度约 0.2% 氯己定溶液擦拭、冲洗口腔,至少每 6 小时 1 次。

2. 半卧位　只要无反指征,应持续采取半卧位(头部抬高 30°～45°),以减少或避免口咽部分泌物和胃内容物的吸入。

3. 医务人员手卫生　严格执行手卫生规则,是预防 HAP 最基本的方法,尤其是预防多重耐药菌感染。根据 WHO 的要求,接触患者前后,给患者做清洁操作如口腔护理和吸痰等,接触患者周围物品如调试呼吸机之后,接触患者的血液、分泌物或排泄物后,不论是否戴手套,均应进行手卫生。WHO 推荐使用含有皮肤保护成分的酒精擦手液作为常规手卫生方法,替代普通洗手,除菌效果和医务人员对手卫生的依从性明显增加。当然,手部皮肤有明显污垢时,则须洗手。

4. 需要机械通气的患者,尽量使用无创通气,可以明显减少肺炎的发生。对于有创通气者,应每天评估是否可以撤机。

5. 使用气囊上方带侧腔的气管插管　积存于声门下气囊上方分泌物可被引流,能有效降低 VAP 发病率。

6. 科学实施消毒、灭菌措施　对呼吸治疗器械要严格消毒、灭菌。对同一患者使用的呼吸机，其呼吸回路管道，包括接管、呼气活瓣以及湿化器，更换时间不要过于频繁即短于48小时的间隔，除非有肉眼可见的分泌物污染。联接呼吸机管道上的冷凝水要及时倾去，操作时要当心，避免冷凝水流向患者侧。使用热-湿交换器（人工鼻）可减少或避免冷凝水形成。在呼吸回路的吸气管道与湿化罐之间放置滤菌器对预防HAP的作用不确切。

（二）其他措施

1. 尽量避免使用H_2受体拮抗药或抗酸剂预防应激性溃疡。

2. 避免使用抗菌药物进行选择性胃肠道脱污染（SDD），此法虽然能减少HAP发病，但有诱发耐药菌株危险，研究显示SDD不能明显降低重症患者死亡率。

3. 保护性隔离　对粒细胞缺乏症等高危人群，除应用粒细胞巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）外，应采用保护性隔离技术如安置于层流室，医务人员进入病室时戴口罩、帽子和穿无菌隔离衣。

4. 疫苗　在肺炎链球菌肺炎的预防上取得较明显效果，对易感人群如老年、慢性心肺疾病、糖尿病、免疫抑制者，可采用肺炎链球菌酯多糖疫苗预防感染。

在强调各种预防措施的同时，不能忽视感染控制教育的重要性。研究表明，单纯依靠感染控制的教育，可以使肺炎的发病率从4.0%下降至1.6%。

参考文献

1. Tao LL, Hu BJ, Rosenthal VD, et al. Impact of a multidimensional approach on ventilator-associated pneumonia rates in a hospital of Shanghai: Findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium. Journal of Critical Care, 2012, 27(5), 440-446.

2. Jones RN. Microbial Etiologies of Hospital-Acquired Bacterial Pneumonia and Ventilator-Associated Bacterial Pneumonia. Clinical Infectious Diseases, 2010, 51(S1): S81-S87.

3. Rotstein C, Evans G, Born A, et al. Clinical practice guidelines for hospital-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia in adults. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2008, 19(1): 19-53.

4. Masterton RG, Gaooloway A, French G, et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK: report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother, 2008, 62(1): 5-32.

5. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 41th ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy Inc., 2011.

6. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw Hill, 2011.

第四节　免疫损害宿主肺炎

何礼贤

近年来我国造血干细胞和实体器官移植取得突破性进展，肿瘤患者得益于化放疗和综合治疗的进步，其生存期延长，免疫相关性疾病诊治水平提高，免疫损害宿主（immunocompromised host，ICH）不断增加和积累，而且由于人口基数大，ICH绝对数居世界之首。感染是影响ICH病程和预后的最重要因素，肺是感染的主要靶器官。本节主要讨论非艾滋病免疫损害宿主肺炎（pneumonia in immunocompromised patients）。

【病原体】

不同类型免疫损害的感染在病原体分布上存在显著差异（表17-7-6）。ICH肺部感染病原体的流行病学分布还受到其他多种因素制约，例如同样是以细胞免疫抑制为主，不同原因或基础疾病及免疫受损的不同病期其病原体分布会有很大差异：

1. 移植　实体器官移植（SOT）后的细菌性肺炎，早期（术后第1个月）多系强毒力致病菌，如G^-杆菌、肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌居前3位，合计占80%以上。术后3～4周内的肺炎很少是机会性致病菌。6个月以后倘无附加危险因素（如排异反应需要强化免疫抑制治疗），致命性肺炎和其他严重感染比较少见，病原体则近似通常人群的社区感染。SOT受者巨细胞病毒（CMV）感染多见于术后1～4个月，而CMV肺炎发病高峰在第4个月；肺孢子菌肺炎（PCP）大多发生在术后2～6个月，未见有短于6周者；真菌感染多在术后2～3周，肝脏移植受者可以早在第1周。与实体器官移植不同，造血干细胞移植（HSCT）后早期（第1个月）感染主要为败血症，肺部感染相对少见。G^+和G^-杆菌以及白念珠菌是主要病原体，近年来凝固酶阴性葡萄球菌有增加趋势。中期（1～3个月）虽然细菌和真菌感染仍有发生，但以CMV肺炎最常见，其次是PCP。后期（>3个月）则以CMV以外的疱疹病毒最常见，但很少侵犯内脏；肺部感染仍以细菌性为主，特别是肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌，据认为与移植后期的体液免疫缺陷有关。

2. 血液/恶性肿瘤　白血病和淋巴瘤患者感染以全身性居多，肺部感染亦属常见，但在白血病患者则次于会阴部感染。未经化疗的白血病和淋巴瘤其感染病原体与免疫损害类型有一定相关性，如粒细胞白血病容易发生化脓菌感染，而淋巴瘤易罹患结核和真菌感染。但在接受化疗的患者这种相关性大多不复存在。化疗前已有粒细胞减少者，其感染1/3以上为敏感菌的局部感染；若曾接受多种抗生素治疗，则可能为耐药的铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯杆菌以及真菌等，如果基础疾病十分严重，即使未用过抗生素，亦以耐药菌为多。接受化疗者在最初诱导阶段以敏感菌多见，如葡萄

表 17-7-6　免疫损害类型与易感病原体

损害类型	常见情况	病原体
粒细胞缺乏(≤500/ml)	肿瘤化疗、药物不良反应、白血病	细菌:需氧 G^- 杆菌(肠道菌群、假单胞菌)、金黄色葡萄球菌、草绿色链球菌 真菌:曲霉
细胞介导免疫损害	器官移植、HIV 感染、淋巴瘤(尤其是霍奇金淋巴瘤)、皮质激素治疗	细菌:李斯特菌、沙门菌、诺卡菌、分枝杆菌(结核分枝杆菌、鸟胞内分枝杆菌)、军团菌 病毒:巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒 寄生虫:弓形虫、粪类圆线虫 真菌:肺孢子菌、隐球菌、组织胞浆菌、球孢子菌
低(无)丙种球蛋白血症	多发性骨髓瘤、先天性或获得性缺乏、慢性淋巴细胞性白血病	细菌:肺炎链球菌、流感嗜血杆菌
补体缺乏	先天性	细菌:
C2,C3		肺炎链球菌、流感嗜血杆菌
C5		肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、肠杆菌科细菌
C6~C8		脑膜炎奈瑟菌
补体旁路		肺炎链球菌、流感嗜血杆菌
趋化缺陷	糖尿病、酒精中毒、肾衰竭、惰性白细胞综合征、创伤、SLE	金黄色葡萄球菌、链球菌
中性粒细胞杀菌缺陷	慢性肉芽肿病、髓过氧化物酶缺乏	触酶阳性菌:金黄色葡萄球菌

球菌、大肠杆菌;由于反复应用抗生素,其后感染则多为耐药 G^- 杆菌和真菌。激素对淋巴细胞白血病和淋巴瘤的良好疗效将减少感染危险,但强化阶段长时间应用激素可以发生 PCP、真菌和其他机会性感染。未达到缓解或疾病复发,在白细胞计数偏低条件下继续化疗易导致耐药 G^- 杆菌和真菌败血症及肺炎。在肺部感染中真菌等特殊病原体比例升高。

3. 风湿病和其他免疫相关性疾病　以系统性红斑狼疮(SLE)继发感染发生率最高(1.22/100 住院日),类风湿关节炎(RA)最低。前者常见败血症、脑膜炎和分枝杆菌感染等,后者常见软组织脓肿、修复关节的感染;肺部感染相对少见,两者发病率相似。无活动性 SLE 者若发生感染以 G^+ 细菌多见,而累及 2 个以上器官的活动性患者多为 G^- 杆菌感染;当激素和环磷酰胺治疗进一步加重免疫抑制时,则机会性病原体如曲霉、诺卡菌、新生隐球菌、肺孢子菌、CMV 等感染增加。据 76 例 SLE 和 RA 肺部感染的病原学分析,G^- 杆菌占 46%,G^+ 球菌占 25.7%,结核占 20%,曲霉、肺孢子菌、巨细胞病毒合占 14.3%。对 24 例激素治疗并发肺部感染的风湿病患者(SLE、皮肌炎、混合结缔组织病、类风湿关节炎)应用纤维支气管镜采样培养,16 例阳性,普通细菌 7 例,结核 6 例,真菌 3 例。提示风湿病肺部感染中结核相当常见,需要关注。

4. 靶向治疗药物　近年来抗细胞因子药物 TNF-α 拮抗药[英利昔单抗(infliximab)、依那西普(etanercept)和阿达木单抗(adalimumab)]治疗类风湿关节炎、炎症性肠病等有良效,但是并发感染发生率可以达 20%,疱疹病毒、结核病和真菌感染尤为常见。有一组报道英利昔单抗治疗类风湿关节炎并发结核病 70 例,发病时间在用药后 1~52 周,中位数为 12 周;其类型 56% 为肺外结核,24% 属播散型,甚过 AIDS 并发结核病(分别为 18% 和<2%);结核病相关死亡 12 例。预期随着靶向治疗药物等生物治疗药物的研发并进入临床,固然为风湿病、肿瘤等带来了新的机会和希望,但感染性并发症需要高度关注。

需要指出,ICH 特别是严重免疫抑制者容易出现混合感染。kurzrock 报道 3 例骨髓移植,2 例并发结核分枝杆菌感染,其中 1 例于第 2 周发生表皮葡萄球菌败血症,第 4 周并发曲霉病肺炎,2 个月后死亡,尸检进一步确诊曲霉败血症。印度报道一组 25 例血液系统恶性肿瘤伴发热和肺浸润患者通过纤支镜和支气管肺泡灌洗液检查,21 例发现或培养分离到微生物,8 例找到抗酸杆菌,6 例同时合并细菌,2 例同时合并细菌和真菌。

【临床表现】

免疫炎症反应的抑制可以显著改变肺部感染的临床和 X 线表现,而激素和其他免疫抑制药物亦可以干扰或掩盖感染的症状及临床经过。ICH 肺炎有下列特点:①起病大多隐匿,不易察觉。临床一经发现,病情常急剧进展,迅速发展至极期,甚至呼吸衰竭。②高热很常见,有时患者仍继续接受激素治疗,亦不足以平伏。G^- 杆菌肺炎虽有高热、

但很少寒战。而免疫健全者 G^- 杆菌肺炎寒战被认为是一种颇为特征性的症状。③咳嗽咳痰相对少见，据对接受强化化疗肿瘤患者并发 G^- 杆菌肺炎的观察，咳嗽症状发生率仅 41%，多属干咳，咳痰不足 1/5。胸痛亦不常见。④病变大多为双侧性。体征和 X 线上实变征象少见，仅约 50%。特别在粒细胞缺乏者肺部炎症反应轻微，肺不张可以是感染的一种早期或唯一征象。随着粒细胞恢复，炎症反应加剧，X 线上病变反见增加。⑤即使同属细胞免疫损害，在 AIDS 与非 AIDS 免疫损害患者的 PCP 表现可以有很大差异，与后者比较，前者起病隐匿而治疗反应慢，虫体数量多，导痰诊断比较容易发现，临床治疗效果不与虫体消灭相关联，复发率高。应用复方新诺明（SMZco）治疗过敏反应发生率高，而喷他脒治疗毒副作用相对较少。⑥真菌性感染的炎症反应通常较细菌性感染为弱，在 ICH 尤然。如侵袭性肺曲霉病肺部症状很轻，常以脑或其他脏器迁徙性病变为首发表现。ICH 并发肺结核与非 ICH 亦有显著不同，如播散多、病灶分布的叶段差异不明显、伴有纵隔/肺门淋巴结肿大和胸膜炎较多、合并其他感染几率高。

【诊断】

1. 临床总体诊断策略和处理程序　ICH 类型各异，病情轻重不同，需要遵循下列临床总体诊断策略和处理程序（图 17-7-1）。

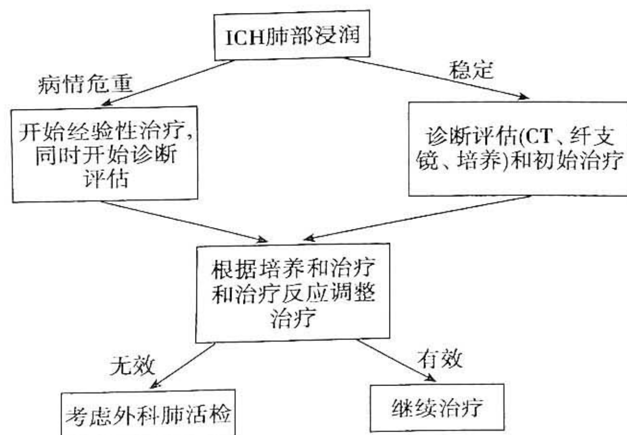


图 17-7-1　ICH 可疑肺部感染（浸润阴影）的处理程序

2. 影像学研究和侵袭性诊断技术选择　有作者建议糖皮质激素或联合细胞毒药物治疗的患者一旦出现临床症状，X 线检查无异常者应检测肺功能，若肺功能亦无异常，即无须进一步检查；倘若肺功能异常则需胸部 CT 检查。无论如何，影像学检查是最常用的技术，不同影像学征象常提示不同病原体感染和非感染性肺浸润（表 17-7-7），并有助于选择侵袭性诊断技术，局限性病变宜选择经支气管肺活检（TBLB）和经皮穿刺肺活检；弥漫性肺浸润宜采取支气管肺泡灌洗（BAL）、TBLB、胸腔镜或剖胸肺活检；结节/空洞病变优选 CT 引导下经皮穿刺肺活检、TBLB 和 BAL。

表 17-7-7　ICH 肺部浸润的影像特征和病因

影像特征	可能的病因	
	感染	非感染
局限性浸润	任何病原体	COP，疾病进展，药物毒性，GVHD，PAP，PTLD，放射性毒性
弥漫性浸润	军团菌，分枝杆菌，肺孢子菌，病毒	DAH，疾病进展（特别是白细胞浸润或肿瘤淋巴管播散，药物毒性，GVHD，IPS，PAP，PTLD，放射性毒性）
空洞和（或）结节	细菌、真菌、分枝杆菌肺孢子菌，病毒（小结节）	疾病进展，药物毒性

注：COP：隐源性机化性肺炎；GVHD：移植物抗宿主病；PAP：肺泡蛋白沉着症；PTLD：移植后淋巴增殖病；DAH：弥漫性肺泡出血；IPS：特发性肺炎综合征

【治疗】

ICH 肺炎按病情可以分为两类。第一类：急性感染，需要紧急经验抗生素治疗，如患者发热伴寒战、体温不升、低血压、酸中毒等应立即给予相应临床和实验室检查与评估。在留取各种微生物检验标本后尽快静脉应用抗生素治疗。第二类：亚急性感染，病情允许进行详细的病原学诊断检查包括活组织检查，然后选择相应的敏感抗微生物药物治疗。药物治疗分为 3 种形式：第一种为治疗用药，治疗确定的感染。第二种为预防用药，在所有患者应用没有或极少不良反应的抗微生物药物以预防常见和重要的微生物。如在移植患者常规应复方磺胺甲噁唑（复方新诺明，SMZ-TMP）预防卡肺孢子菌感染是最为成功的实例。第三种为先发（pre-emptive）治疗。在实验室监测和临床观察基础上对某些具有严重感染高危指征、而预计抗微生物药物干预可以取得最大益处的患者亚群进行针对性预防治疗。

临床上应当根据免疫损害类型、临床和 X 线表现、病情严重和紧迫程度、本地区（医院）耐药率分布、治疗史、病情前景和耗费-效益估计等，全面综合评价，选择恰当的初始经验性治疗。如在粒细胞缺乏和器官移植早期感染患者 G^- 杆菌感染最常见，经验性抗生素治疗应覆盖包括铜绿假单胞菌在内的联合治疗方案。鉴于目前产超广谱 β-内酰胺酶（ESBL）和产 Ⅰ 型酶耐药菌株增加，在危重患者可选择性地应用哌拉西林/他唑巴坦（三唑巴坦）、头孢哌酮/舒巴坦、第四代头孢菌素或碳青霉烯类联合氨基糖苷类作为第一线用药。在体液免疫缺陷患者或 X 线上呈现局限性炎症且临床显示急性感染征象者应该选择针对肺炎链球菌的抗菌治疗。经验性治疗 2～3 天或稍长一些时间，根据治疗反应

结合病原学检查结果再作评估，若有效继续原方案治疗，无效且病原学检查未获得有意义结果，则应考虑侵袭性诊断技术的应用。关于特殊病原体的治疗这里不再赘述，只是强调一点：利福平是经典抗结核药物，除非 HIV/AIDS 患者，在抗结核化疗时不要贸然以其衍生物取代；在未有明确病原诊断和应用指征之前，不要将利福平作为抗生素应用于经验性治疗金黄色葡萄球菌感染。抗微生物药物与免疫抑制剂之间的药物相互作用应予特别重视。环孢素经过细胞色素 P_{450} 肝酶代谢失活。利福平，可能尚有异烟肼上调 P_{450} 系统活性，导致环孢素破坏增加，有增加排异反应的危险；相反，红霉素以及可能包括新大环内酯类、酮康唑、伊曲康唑和氟康唑下调 P_{450} 系统活性，使环孢素血清水平升高而导致不良反应或过度免疫抑制。除这种药代动力学上的药物相互作用外，尚需警惕特异质反应性肾毒性。在环孢素治疗者许多微生物药物如两性霉素 B、氨基糖苷类、万古霉素、SMZ-TMP、喷他脒和伊曲康唑等在很少剂量或开始应用时即出现严重肾功能损害，甚至无尿。患者凡出现不能解释的肾功能损害时都要考虑到环孢素与抗微生物药物之间的特异质反应。免疫抑制并发肺部感染抗微生物治疗受到微生物负荷、免疫抑制程度与所用药物、感染累及器官和组织以及机体全身状态等许多因素的影响，而且许多感染的自然病程与免疫健全宿主可能存在很大差异，故抗微生物治疗药物的剂量需要经常调整，疗程很难划一，需要根据治疗反应、病原体等情况具体分析。

参考文献

1. 何礼贤. 免疫功能低下患者肺并发症的诊治难点与临床对策. 中华结核和呼吸杂志，2010，33(10)：723-725.

2. Sethi S. Respiratory Infections. New York：Informa Healthcare USA，Inc. 2010：159-185.

第五节　老年人肺炎

潘　珏

当今人类寿命显著延长，我国许多大城市首先步入老龄化，据 2010 年第六次全国人口普查结果，60 岁及以上人口比例达到 13.26%，其中 65 岁及以上人口占 8.87%。同 2000 年第五次全国人口普查相比，60 岁及以上人口的比重上升 2.93 个百分点，65 岁及以上人口的比重上升 1.91 个百分点。老年人感染性疾病中肺炎最为常见。老年人社区肺炎(CAP)发病率大约是年轻人的 10 倍，大部分需要住院，其住院花费占 CAP 全部医疗费用的 60%，其病死率高，高于年轻人 3～5 倍。所以老年人肺炎(pneumonia in the elderly)成为备受关注的医疗保健和社区疾病负担问题。

【流行病学】

老年人 CAP 的确切发病率不十分清楚，其发病率随着年龄增长而上升，大于 60 岁者占所有肺炎病例的 81.2%。据 Jackson 等研究表明，46 237 名老年人中，肺炎发生比例在 65～69 岁年龄组为 18.2/1000 老人，而 85 岁以上年龄组为 52.3/1000 老人。随着年龄增加病死率也相应增加，大于 90 岁年龄组病死率几乎是 65～69 岁年龄组的 2 倍。事实上年龄增加是肺炎发病及死亡的独立因素。

【发病机制】

年龄与肺炎的发生与转归密切相关，免疫功能低下是老年人肺炎患病率、病死率增高的重要原因之一。随着年龄增加，机体防御功能逐渐减退，肺泡壁弹性消失，咳嗽反射减弱，黏液纤毛清除功能降低，口咽部、呼吸道定植菌增多，加上老年人口腔清除功能及吞咽功能衰退，由此增加下呼吸道感染的风险。睡眠或吞咽时，误吸是老年人肺炎发生的最重要机制。

老年人合并其他系统的疾病也是促使肺炎发生的因素，如脑卒中、昏迷及慢性脏器功能不全等。其他影响因素包括营养不良对机体免疫的损害、温度骤变、吸入治疗、制酸剂应用等。

【病原体】

老年人 CAP 病原体检测尤其困难，痰标本不易获得，获得的痰因口咽部大量定植菌群未能准确判断病原体，而创伤性检查风险极大。老年人 CAP 病原体中细菌仍居主要地位；肺炎链球菌仍是主要病原体，流感嗜血杆菌、肠道革兰阴性杆菌、呼吸道病毒、金黄色葡萄球菌、克雷伯杆菌等及其他革兰阴性杆菌增加，以厌氧菌为主的混合感染是老年人吸入性肺炎的病原学特点。在病毒中，甲型流感病毒对老年人影响最大。老年人群非典型病原体感染率较低。需要注意的是老年人结核病在部分国家和地区发病率增加，在我国可能更突出。

居住护理院人群住院肺炎的病原体构成与 CAP、HAP 或卫生保健相关性肺炎(healthcare-associated pneumonia，HCAP)中哪一个相仿，目前有争论，应根据具体的状况作出判断，如近 3 个月有无抗生素使用史，有无慢性疾病，近期有无入院史，是否长期卧床等。

HAP 病原体主要取决于发病时间、肺炎严重程度、相关并发症及先前抗生素使用情况等。

【临床表现】

本病患者呼吸系统症状和体征不典型，或被全身疾病所掩盖，表现为嗜睡、意识模糊、表情迟钝、呼吸急促或心动过速、功能状态的改变、体重下降、精神状态急性改变、原有疾病的恶化或新陈代谢紊乱，其中精神状态改变可能是特征性表现，由此突出对"不舒服"的老年患者进行全面检查的重要性。

一项 1812 例患者的大样本研究证实，随着年龄增加，



在18种症状中有17种症状在肺炎发病时是明显减轻的。减轻的症状多数是与发热相关的反应(寒战和出汗)和疼痛症状(胸痛、头痛和肌肉痛)。而在几个年龄组中呼吸系统症状如咳嗽和呼吸困难的差异性较小。在其他老年人疾病的研究中也发现了年龄与症状之间的类似变化。在一项肺结核的研究中,咯血、发热和盗汗在老年患者明显少于年轻患者,但咳嗽和呼吸困难两者无显著差异,提示仍应对这两种呼吸系统症状高度重视。

【辅助检查】

非污染标本血液和胸水培养是病原学诊断的最可靠依据。必须强调,发热不应该作为采集血培养标本的绝对标准,因为有15%血培养阳性的老年肺炎患者不发热。凡合并可抽吸胸腔积液者均应尽可能行诊断性穿刺。另外,老年患者由于咳嗽反射减弱和精神状态改变,咳出的痰量较少,因此痰检阳性率低于年轻患者,且因口咽部定植菌发生率高,培养结果需综合判断。

白细胞总数可正常或增高,中性粒细胞百分比增高多见,部分患者血白细胞总数不高,中性粒细胞<80%。

对疑似患者均需常规做X线检查,CT诊断肺炎的敏感性和特异性优于X线,在老年人其应用价值高于一般人群。

【诊断与鉴别诊断】

提高对老年人的肺炎警觉性是早期诊断的关键。胸片是诊断的基本依据。但还应注意肺部基础疾病的干扰,如伴发心力衰竭、急性呼吸窘迫综合征时炎症浸润病灶可被掩盖而不易被发现。肺气肿、肺大疱常可导致不完全肺实变;中性粒细胞缺乏和严重脱水时胸片上检查无渗出阴影。鉴别诊断包括肺结核、肺部肿瘤、非感染性肺间质性疾病、肺水肿、肺栓塞、肺血管炎和系统性疾病的肺部浸润等。根据诊断和鉴别诊断需要,有创性诊断技术的应用有时是必要的,应综合分析各方面因素,采取积极和谨慎的态度。

【治疗】

老年人肺炎按CAP和HAP(包括来自护理院的肺炎)均应留取病原学诊断标本后参照指南推荐的经验性治疗方案及时用药。在获得病原学诊断结果后结合临床反应再综合评估决定下一步抗菌治疗(参见相关章节)。

鉴于老年人及其肺炎的特殊性,应强调以下几点。

1. 熟悉老年人抗菌药物的药动学特点和不良反应　老年人抗菌药物口服给药吸收可能减少(胃黏膜萎缩、胃液pH增高、血流减少等原因),而且口服药物胃肠道不良反应可能增加。因此很多情况下需要经静脉治疗。老年人肝肾功能下降,抗菌药物代谢清除和排泄减少,使毒副反应增加。抗菌药物剂量应根据不同情况进行调整,肾毒性抗菌药物应尽量避免。

2. 重视临床病情评估　包括生活环境(居家抑或护理院、经济状况)、基础疾病、有无吸入因素、特殊病原体感染的危险因素、营养状况、免疫状态以及病情严重程度(年龄、生命体征、影像学病变的范围和性质、器官功能等)、近期(3个月内特别是1个月内)抗菌药物应用情况等。可以参考国际上常用的评价系统如CURB-65、PSI(肺炎严重指数,pneumonia severity index),但不要教条化,而应从实际出发,综合判断。

3. 加强检测　密切观察临床病情以及药物不良反应;对某些必须使用而毒副反应较大的药物和疗效不佳而怀疑剂量不足的药物应做血药浓度监测;对某些耐药菌特别是多耐药菌感染者,尽可能进行最低抑菌浓度(MIC)测定,或联合药敏试验。

4. 树立全局观点　要牢牢把握老年人全身状况和肺炎的动态变化,抗菌治疗既要足够覆盖所有可能病原体,选择抗菌药物活性强的药物,但又要防止过度应用和留有余地,以应对各种情况。

5. 掌握合理的疗程　老年人肺炎抗菌治疗反应往往较慢,疗程可能需要适当延长。但仍应根据治疗反应,控制合理疗程,避免不必要的过长疗程。

6. 其他综合治疗和支持治疗非常重要,应当积极而合理。

【预防】

戒烟、戒酒是老年人肺炎危险因素中唯一能够控制的因素。保持口腔卫生、吞咽时下巴往下等也可预防吸入性肺炎,而预防接种是当前认为有效的预防干预,应当推广。

(一)预防流感　流感病毒感染显著增加老年人死亡率,也增加继发性细菌性肺炎发生的风险(特别是肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌和流感嗜血杆菌)。美国CDC推荐,所有65岁以上有或没有基础疾病的人和在养老院或长期护理机构居住的人群应该每年注射流感疫苗,以防止流感的发生,流感疫苗对于老年患者的保护作用低于年轻人,尽管如此,Nichol KL等研究流感的预防可使老年群体住院的风险下降27%,流感死亡率减少48%。

(二)肺炎球菌疫苗　肺炎球菌是老年人肺炎最重要的致病菌。肺炎球菌疫苗由23种最常见的血清型组合而成,覆盖90%的感染菌。因缺乏在普通人口中的大规模预试验,对于系统注射疫苗的有效率尚有争议。Vila-Corcoles A等一项前瞻性研究中发现肺炎球菌疫苗接种并不降低肺炎的住院风险,但能降低肺炎死亡率(HR=0.28;95% CI 0.09~0.83;P<0.05)。而另一项相似的前瞻性研究提示注射疫苗并未改善CAP总的风险及30天死亡率。虽然疫苗的注射有许多争议,但CDC仍推荐老年人、居住养老院或居住在长期护理机构的人群进行接种。

参考文献

1. Ewig S, Birkner N, Strauss R, et al. New perspectives on

community-acquired pneumonia in 388406 patients. Results from a nationwide mandatory performance measurement programme in healthcare quality. Thorax, 2009, 64(12): 1062-1069.

2. Jackson ML, Nelson JC, Jackson LA. Risk factors for community-acquired pneumonia in immunocompetent seniors. J Am Geriatr Soc, 2009, 57(5): 882-888.

3. Loeb M, Neupane B, Walter SD, et al. Environmental risk factors for community-acquired pneumonia hospitalization in older adults. J Am Geriatr Soc, 2009, 57(6): 1036-1040.

4. Kothe H, Bauer T, Marre R, et al. Outcome of community-acquired pneumonia: Influence of age, residence status and antimicrobial treatment. Eur Respir J, 2008, 32(1): 139-146.

5. Kelly E, MacRedmond RE, Cullen G, et al. Community acquired pneumonia in older patients: Does age influence systemic cytokine levels in community-acquired pneumonia? Respirology, 2009, 14(2): 210-216.

6. Ali A El-Solh, Mike S. Niederman, Paul Drinka. Management of Pneumonia in the Nursing Home. Chest, 2010, 138(6): 1480-1485.

7. Mateo Cabre. Pneumonia in the elderly. Current Opinion in Pulmonary Medicine, 2009, 15(3): 223-229.

8. Horatio B Fung, Maricelle O monteagudo-Chu. Community-Acquired Pneumonia in the Elderly. The American Journal of Geriatric Pharmacotherapy, 2010, 8(1): 47-62.

9. Ochoa-Gondar O, Vila-Corcoles A, Ansa X, et al, for the EVAN Study Group. Effectiveness of pneumococcal vaccination in older adults with chronic respiratory diseases: Results of the EVAN-65 study. Vaccine, 2008, 26(16): 1955-1962.

第六节　细菌性肺炎

胡必杰

细菌性肺炎(bacterial pneumonia)是感染性肺炎最常见的类型。近20年来，由于细菌耐药率全面升高，而后续新型抗菌药物开发与临床应用严重不足甚至匮乏，细菌性肺炎死亡率已出现回升趋势。临床表现多样化、病原谱多元化、耐药菌普遍化，是当前细菌性肺炎的重要特点。所谓"难治性"肺炎屡见不鲜，尤其在建立人工气道的患者、婴幼儿、老年人和免疫抑制患者中病死率极高。提高肺炎的病原学诊断水平，早期选择敏感的抗菌药物，是细菌性肺炎临床处理方面迫切需要强调和解决的问题。

【病原】

肺炎的病原体因宿主年龄、伴随疾病与免疫功能状态、获得方式(社区获得性肺炎或医院内肺炎)而有较大差异。社区获得性肺炎的常见病原体为肺炎链球菌、流感嗜血杆菌、肺炎衣原体、肺炎支原体、军团菌和病毒等，而医院内肺炎中则以铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、肺炎克雷伯杆菌(尤其是产ESBL菌株和碳青霉烯类耐药菌株)、耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)等常见。社区获得性MRSA即CAMRSA引起的肺炎少见，但需要关注。吸入性肺炎中厌氧菌感染甚为多见。粒细胞缺乏、骨髓移植、HIV/AIDS等人群中，曲霉、巨细胞病毒感染比例明显增加。

17

【发病机制】

健全免疫防御机制使气管、支气管和肺泡组织保持无菌状态。免疫功能受损(如受寒、饥饿、疲劳、醉酒、昏迷、毒气吸入、低氧血症、肺水肿、尿毒症、营养不良、病毒感染以及应用糖皮质激素、人工气道、鼻胃管等)或进入下呼吸道的病原菌毒力较强或数量较多时，则易发生肺炎。细菌入侵方式主要为口咽部定植菌误吸(aspiration)和带菌气溶胶吸入(inhalation)，前者是肺炎最重要的发病机制，在医院内肺炎和革兰阴性杆菌肺炎中尤为常见。细菌直接种植、邻近部位感染扩散或其他部位经血行播散者少见。

【病理】

肺炎链球菌肺炎典型的病理变化分为4期：早期主要为水肿液和浆液析出；中期为红细胞渗出；后期有大量白细胞和吞噬细胞集积，肺组织实变；最后为肺炎吸收消散。抗菌药物应用后，发展至整个大叶性炎症已不多见，典型的肺实变则更少，而代之以肺段性炎症。病理特点是在整个病变过程中没有肺泡壁和其他肺结构的破坏或坏死，肺炎消散后肺组织可完全恢复正常而不遗留纤维化或肺气肿。其他细菌性肺炎虽也有上述类似病理过程，但大多数伴有不同程度的肺泡壁破坏。金黄色葡萄球菌肺炎中，细菌产生的凝固酶可在菌体外形成保护膜以抗吞噬细胞的杀灭作用。而各种酶的释放可导致肺组织的坏死和脓肿形成。病变侵及或穿破胸膜则可形成脓胸或脓气胸。病变消散时可形成肺气囊。革兰阴性杆菌肺炎多为双侧小叶性肺炎，常有多发坏死性空洞或脓肿，部分患者可发生脓胸。消散常不完全，可引起纤维增生、残余性化脓灶或支气管扩张。

【临床表现】

常有受寒、劳累等诱因或伴慢性阻塞性肺疾病、心力衰竭等基础疾病，1/3患者病前有上呼吸道感染史。多数起病较急。部分革兰阴性杆菌肺炎、老年人肺炎、医院内肺炎起病隐匿。发热常见，多为持续高热，抗感染治疗后热型可不典型。咳嗽、咳痰甚多，早期为干咳，渐有咳痰，痰量多少不一。痰液多呈脓性，金黄色葡萄球菌肺炎较典型的痰为黄色脓性；肺炎链球菌肺炎为铁锈色痰；肺炎克雷伯杆菌肺炎为砖红色黏冻样；铜绿假单胞菌肺炎呈淡绿色；厌氧菌感染常伴臭味。抗菌治疗后发展至上述典型的痰液表现已不多见。咯血少见。部分有胸痛，累及胸膜时则呈针刺样痛。下叶肺炎刺激膈胸膜，疼痛可放射至肩部或腹部，后者易误诊为急腹症。全身症状有头痛、肌肉酸痛、乏力，少数出现恶心、呕吐、腹胀、腹泻等胃肠道症状。重症患者可有嗜睡、

意识障碍、惊烦等神经系统症状。体检患者呈急性病容，呼吸浅速，部分有鼻翼扇动。常有不同程度的发绀和心动过速。

少数可出现休克，多见于老年。早期胸部体征可无异常发现或仅有少量湿啰音。随着疾病发展，渐出现典型体征。单侧肺炎可有患侧呼吸运动减弱、叩诊音浊、呼吸音降低和湿性啰音。实变体征常提示为细菌性感染。老年人肺炎、革兰阴性杆菌肺炎和慢性支气管炎继发肺炎，多同时累及双肺，查体有背部两下肺湿性啰音。

血白细胞总数和中性粒细胞多有升高。老年体弱者白细胞计数可不增多，但中性粒细胞百分比仍高。肺部炎症显著但白细胞计数不增多常提示病情严重。动脉血氧分压常显示下降。

【诊断与鉴别诊断】

根据典型的症状、体征和X线检查常可建立肺炎的临床诊断。少数非感染性病症可有肺炎类似表现，如ARDS、充血性心力衰竭、肺栓塞、过敏性肺泡炎、脂质性肺炎、放射性肺炎、结缔组织疾病累及肺部、白血病或其他恶性肿瘤肺内浸润或转移、肺泡蛋白沉积症等，应注意鉴别，必要时可采用诊断性治疗方法以明确诊断。胸部X线检查通常无助于肺炎病原的确定，但某些特征对诊断可有所提示，如肺叶实变、空洞形成或较大量胸腔积液多见于细菌性肺炎。葡萄球菌肺炎可引起明显的肺组织坏死、肺气囊、肺脓肿或脓胸。革兰阴性杆菌肺炎常呈下叶支气管肺炎型，易形成多发性小脓腔。

病原体变迁和多重耐药菌株的频繁出现使肺炎病原学诊断更为重要。但由于途经口咽部的咳痰受正常菌群污染，未经筛选的单次普通痰培养不可靠。痰涂片镜检有助早期初步的病原诊断，并可借此剔除口咽部菌群污染严重的“不合格”痰标本而选取“合格”(每低倍视野鳞状上皮细胞＜10个、白细胞＞25个，或鳞状上皮细胞：白细胞＜1：2.5)标本进行检查。涂片见呈短链状或双个排列的革兰阳性球菌(肺炎链球菌可能)或多形短小革兰阴性杆菌(流感嗜血杆菌可能)极具诊断意义。痰定量或半定量培养，是提高痰培养结果判断正确性的有效方法，痰中浓度超过 10^7 CFU/ml或4(＋)的致病菌或条件致病菌多为肺炎的病原菌，而低于 10^4 CFU/ml或1(＋)者多为污染菌。普通咳痰标本分离到的表皮葡萄球菌、除诺卡菌外的其他革兰阳性杆菌、除流感嗜血杆菌外的嗜血杆菌属细菌、微球菌、肠球菌、念珠菌属和厌氧菌，通常认为无临床意义。建立人工气道的患者，则可经气管插管吸引物(endotracheal aspirates，ETA)送检，污染可减少。对重症、疑难病例或免疫抑制宿主肺炎，为取得精确的病原诊断，可衡量利弊采用自下呼吸道直接采样的方法，如防污染样本毛刷(PSB)采样、支气管肺泡灌洗(BAL)和经胸壁穿刺肺吸引(LA)等。LA标本受口咽部细菌污染的机会少。ETA、PSB、BAL标本则应结合定量培养的方法来判断肺炎病原。一般认为，分离的细菌浓度ETA≥ 10^6 CFU/ml，BAL≥ 10^5 CFU/ml，PSB≥ 10^3 CFU/ml，具有临床意义。血和胸水污染机会少，在病原诊断方法中不应忽视。

免疫学和分子生物学方法可用于部分肺炎的病原学诊断，对于传统培养方法繁复且不能在短期内检测出的病原体如军团菌、支原体、肺炎衣原体等，尤为适用。尿可溶性抗原检测早期诊断军团菌和肺炎链球菌感染，特异性和敏感性均较高，国外已广泛应用于临床，对提高抗菌药物的应用水平和改善肺炎的预后具有重要意义。

在免疫损害宿主应重视特殊病原体(肺孢子菌、分枝杆菌、巨细胞病毒)的检查，临床采样可考虑经支气管肺活检甚至开胸活检。开胸肺活检采集标本做病原学检查是诊断肺炎最准确的方法，临床较少使用，仅限于病情持续恶化，经多种检测无法证明感染或需尽快作出某种特异性诊断时。

近年来，生物标记物血清降钙素原(PCT)在鉴别细菌抑或病毒引起的肺炎和其他重症感染，以及在抗感染效果考核方面，越来越受到重视。很多研究显示，PCT升高在诊断细菌性感染上具有良好的特异性和敏感性。连续多次PCT＜0.5ng/ml，提示为非细菌性感染，或者细菌感染已经受到良好控制。

【治疗】

抗菌治疗是决定细菌性肺炎预后的关键。正确选择和及早使用抗菌药物可降低病死率。起始治疗常常缺乏病原学检查资料，但如能正确运用临床微生物、抗菌药物与流行病学知识，多数经验性治疗可取得较好效果。同时，应根据药动学/药效学原理，设计合理的给药剂量、间隔和途径。在对老年、重症、医院感染或伴随其他肺部疾病、免疫功能抑制、人工气道机械通气、先前应用大量抗生素或经验性治疗失败的病例，引起感染的病原谱复杂、耐药率较高，在经验性治疗的同时，应积极开展病原学检查和药敏试验。

抗感染治疗后48～72小时应对病情和诊断进行评价。有效治疗反应首先表现为体温下降，呼吸道症状亦可以有改善，咳嗽、痰量减少和痰色由脓性转为非脓性，气急好转，肺部啰音减少或消失，提示选择方案正确，维持原方案治疗，不一定考虑痰病原学检查结果如何。白细胞恢复和X线病灶吸收一般出现较迟。如果症状改善显著，胃肠外给药者可用同类，或抗菌谱相近，或病原体明确并经药敏试验证明敏感的口服制剂，执行转换治疗(switch therapy)。

初始治疗48～72小时后症状无改善或一度改善复又恶化者，视为治疗无效，可能的原因和处理：①药物未能覆盖致病菌或细菌耐药，根据痰培养和药敏试验结果，调整抗菌药物。无病原学资料可依，则应重新审视肺炎的可能病原，进行新一轮的经验性治疗。②特殊病原体感染如结核分枝杆菌、真菌、病毒，应重新对有关资料进行分析并进行

相应检查，包括对通常细菌的进一步检测，必要时采用侵袭性检查技术。③出现并发症如脓胸、迁徙性病灶，或存在影响疗效的宿主因素如免疫损害，应在抗感染的同时，治疗并发症或去除宿主因素。④非感染性疾病误诊肺炎，应详细采集病史资料，寻找非感染性因素。

轻、中度肺炎总疗程可于症状控制如体温转为正常后3～7天结束；病情较重者为10～14天；金黄色葡萄球菌肺炎、免疫抑制患者肺炎，疗程宜适当延长；吸入性肺炎或肺脓肿，总疗程须数周至数月。

其他治疗应根据病情选用，如吸氧、止咳化痰、输液与抗休克等。合并肺脓肿或脓胸时需局部引流，甚至外科治疗。

【预后】

老年、伴严重基础疾病、免疫功能抑制宿主肺炎预后较差。抗菌药物广泛应用后，肺炎链球菌肺炎病死率已显著下降，但耐药菌如广泛耐药的铜绿假单胞菌和不动杆菌、产ESBL甚或碳青霉烯类耐药的肺炎克雷伯菌、MRSA引起的细菌性肺炎，病死率高。增强体质、避免上呼吸道感染、在高危患者选择性应用疫苗（主要为肺炎链球菌疫苗）、戒烟、尽量采用无创通气而少用人工气道等，是预防肺炎的重要方法。

参考文献

1. 中华医学会呼吸病学分会. 社区获得性肺炎诊断和治疗指南. 中华结核和呼吸杂志，2006，29：651-655.

2. Masterton RG，Gaooloway A，French G，et al. Guidelines for the management of hospital-acquired pneumonia in the UK：report of the working party on hospital-acquired pneumonia of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy. J Antimicrob Chemother，2008，62(1)：5-32.

3. Gilbert DN. Procalcitonin as a biomarker in respiratory tract infection. Clin Infect Dis，2011，52(S1)：S346-350.

4. Levy ML，Jeune IL，Woodhead MA. Primary care summary of the British Thoracic Society Guidelines for the management of community acquired pneumonia in adults：2009 update. Endorsed by the Royal College of General Practitioners and the Primary Care Respiratory Society UK. Prim Care Respir J，2010，19(1)：21-27.

第七节　病毒性肺炎

王葆青

病毒性肺炎（viral pneumonia）是由各种不同种类病毒侵犯肺实质而造成的炎症，常由上呼吸道病毒感染向下蔓延发展引起，亦可由体内潜伏病毒或各种原因如输血、器官移植等引起病毒血症进而导致肺部病毒感染。病毒性肺炎好发于冬春季节，暴发或散在流行，免疫低下患者全年均可发病。在社区获得性肺炎中病毒性肺炎约占5%～15%，而非细菌性肺炎中约25%～50%为病毒性肺炎所致。多见于儿童，成人相对少见。近年来由于免疫抑制药物的广泛应用，以及艾滋病的发病人数逐年增多，单纯疱疹病毒、水痘-带状疱疹病毒，尤其是巨细胞病毒（CMV）引起的成人严重肺炎有所增加。

【病因与传播途径】

可引起肺炎的病毒很多，临床常见流行性感冒病毒、副流感病毒、腺病毒、呼吸道合胞病毒、CMV、麻疹病毒、水痘-带状疱疹病毒等。亦可有肠道病毒如柯萨奇病毒、埃可病毒等。流感病毒较多见，常见于年幼者、孕妇以及65岁以上的老人，虽好发于原有心、肺疾患及慢性消耗性疾病者，尤易发生于左心房压力增高如二尖瓣狭窄者，但正常人亦可发生，为病毒直接侵犯肺部所致。小儿感染中腺病毒和呼吸道合胞病毒占重要地位。研究表明呼吸道合胞病毒所致肺炎占需住院婴幼儿肺炎的20%～25%。而器官移植患者中CMV感染发生率亦有明显升高趋势。近二十年来不断发现可引起肺炎的新病毒，1993年在美国西南部发现以肺间质浸润、非心源性肺水肿和ARDS为主要临床表现的汉坦病毒（hantavirus），其引起的汉坦病毒肺综合征（HPS）病死率达50%。1997年香港地区首次报告的高致病性人禽流感，已在世界多个地方有致死报道，病死率高达60%。又如2002年底开始于我国广东，2003年春季在国内和世界一些国家发生并流行的一种新的冠状病毒（SARS-CoV）感染，可导致严重急性呼吸综合征（SARS）。2012年以来，中东地区尚发现由一种高度类似SARS-CoV的新型冠状病毒引起的感染病例，已引起世界卫生组织的高度重视。其他尚有H7N9等甲型流感病毒肺炎。

病毒性肺炎主要经飞沫吸入，或通过污染的食具或玩具以及与患者直接接触感染，或由上呼吸道病毒感染向下蔓延所致，常伴鼻炎、气管支气管炎。动物如禽、马、猪等有时带有某种流行性感冒病毒，亦可经接触传染至人。粪-口传染见于肠道病毒；呼吸道合胞病毒通过尘埃传染。病毒亦可通过输血、器官移植途径、母婴间的垂直传播等感染。如器官移植受者可通过多次输血，甚至供者的器官引进病毒特别是CMV感染。不同感染的潜伏期不同，如流感为1～3天，SARS-CoV为1～14天（中位期4～7天）。潜伏期已成为诊断相关病毒感染的重要流行病学依据。

【病理】

病毒感染累及下呼吸道，引起气道上皮广泛破坏，纤毛功能损害，黏膜坏死、溃疡，黏液增加，细支气管阻塞，进而累及肺实质。单纯性病毒性肺炎多为细支气管及其周围炎和肺间质性炎症，肺泡间隔有单核细胞和淋巴细胞浸润，肺泡水肿、透明膜形成，进而导致呼吸膜增厚，弥散距离增大。肺泡细胞和吞噬细胞内可见病毒包涵体。呼吸道合胞病毒、麻疹病毒、CMV引起的肺炎，肺泡腔内尚可见散在多

核巨细胞。肺炎病灶可为局灶性或弥漫性渗出，甚至实变。病变吸收后可遗留肺纤维化。



【临床表现】

各种病毒感染起始症状各异。临床症状通常较轻，病程多在2周左右。绝大部分患者先有咽痛、鼻塞、流涕、发热、头痛等上呼吸道感染症状；少数如SARS可急性起病，进展迅速。病变进一步发展成肺炎时，咳嗽多呈阵发性干咳，可伴气急、胸痛、持续高热。婴幼儿以及存在免疫缺损患者病情多较严重，有持续高热、剧烈咳嗽、血痰、心悸、气促、神志异常等，可伴休克、心力衰竭、氮质血症。严重者常会发生呼吸窘迫。流感病毒肺炎常在急性流感症状尚未消散时，即出现咳嗽、少量白黏痰、胸闷、气急等症状。腺病毒肺炎约半数以上病例尚有呕吐、腹胀、腹泻等消化道症状，一般认为可能与腺病毒在肠道内繁殖有关。呼吸道合胞病毒肺炎绝大部分发生于2岁以下儿童，约2/3的病例有一过性高热，阵发性连声剧咳、呼吸喘憋症状明显；皮肤偶见红色斑疹，肺部可闻及较多湿啰音和哮鸣音，亦可出现肺实变体征。水痘、麻疹性肺炎常先有特征性皮疹。口腔黏膜Koplik斑和全身性特征性皮疹是麻疹的典型表现。麻疹并发麻疹病毒肺炎时呼吸道症状持续加重，高热持续不退，肺部可闻及干湿啰音。水痘-带状疱疹病毒肺炎多发生于成年人。典型皮疹于躯干、四肢先后分批出现，发展极快。肺炎症状多发生于出疹后2～6天，亦可出现于出疹前或出疹后10天。

除某些病毒感染时有特征性皮疹出现外，多数体征常并不明显，部分患者可于下肺部闻及小水泡音或干啰音。重症者可有呼吸频率加快、发绀、肺部干湿啰音、心动过速等。严重者可见三凹征和鼻翼扇动，肺部可闻及较为广泛的干湿啰音及哮鸣音，并可出现ARDS、心力衰竭和急性肾衰竭，甚至休克。

实验室检查外周血白细胞计数一般正常，也可稍高或偏低。继发细菌感染时白细胞总数和中性粒细胞比例均增多。血沉、C反应蛋白多正常。重症者常有淋巴细胞减少。痰涂片所见的白细胞以单核细胞为主。痰培养常无致病菌生长。

胸部X线征象常与症状不相称，往往症状严重而无明显的X线异常。病毒性肺炎一般以间质性改变为主，或多叶散在斑片样密度增高模糊影，病情严重者显示双肺弥漫性结节性浸润，亦有病灶融合呈大片样改变，伴局限性肺不张或肺气肿。但大叶实变及胸腔积液者均不多见。病灶多见于两肺的中下2/3肺野。不同病毒引起的肺炎X线表现有所不同。呼吸道合胞病毒肺炎常有肺门阴影扩大，肺纹理增粗，在支气管周围有小片状阴影，或有间质病变，肺气肿明显；腺病毒肺炎肺局部有小点状、不规则网状阴影，可融合成片状浸润灶，严重者两肺呈弥漫性浸润阴影，与ARDS表现相仿。CMV肺炎的胸部影像学表现常为两肺不对称的毛玻璃影，气腔病变和细小的小叶中心结节，双侧支气管血管周围肺间质和肺泡浸润性表现主要累及肺下叶，极少呈局限性实质性浸润。

【诊断】

临床有急性呼吸系统感染的症状，外周血白细胞正常，胸部影像学上有弥漫性间质性改变或散在渗出性病灶，结合特征性皮疹、有某些环境危险暴露因素、处于病毒感染流行期等，并排除细菌性或其他病原体感染的可能，可考虑病毒性肺炎的诊断。由于各型肺炎间缺乏明显的特异性，最后确诊往往需要借助病原学方面的检查，包括病毒分离、血清学检测以及病毒和病毒抗原、DNA的检测等。

痰中细胞核内的包涵体可提示病毒感染，但并非一定来自肺部，需发病早期进一步收集肺活检标本或下呼吸道分泌物尤其是下呼吸道的防污染标本行培养分离病毒，鼻咽拭子的病毒分离亦有一定诊断价值。亦有用免疫荧光和酶联免疫吸附试验测定下呼吸道分泌物中病毒抗原，阳性率可达85%～90%。快速培养将传统细胞培养与荧光标记单克隆抗体检测CMV即刻早期抗原α、β蛋白相结合，可提高细胞培养的敏感性，并大大缩短检查时间。

血清学方法可检测病毒特异性IgG、IgM以协助诊断。IgG检查常需抽取急性期和恢复期双份血清，早期诊断价值不大，多用于流行病学调查。而急性期特异性IgM检测可用于早期诊断。如采用急性期单份血清检测呼吸道合胞病毒、副流感病毒特异性IgM，敏感性、特异性均较高。鼻咽分泌物中特异性IgA检测亦有早期诊断价值，但早期特异性IgM升高不宜作为婴幼儿呼吸道合胞病毒感染的诊断依据。

病毒抗原和核酸的检测已广泛应用于病原体的确定。鼻咽拭子、下呼吸道标本如经纤支镜肺活检标本、支气管肺泡灌洗液等可用来检测其中的CMV包涵体、抗原、DNA、mRNA，特异性高。通过免疫荧光染色技术检测外周血中性粒细胞中的晚期抗原结构pp65有较高的特异性及敏感性，定量分析2×10^5个外周血白细胞中的CMV阳性细胞数水平，可预测CMV肺炎的发生及预后，指导治疗，但预测复发效果不佳。PCR尤其是定量PCR技术及分子杂交技术可用于CMV的DNA检测。原位分子杂交、反转录PCR、核酸序列扩增方法检测病毒mRNA耗时少，特异性及敏感性高，尤其是主要即刻早期mRNA被认为是CMV活动性感染的最特异指标，因其还能区别潜伏或活动性感染，在CMV肺炎的检测及早期诊断方面具有良好前景。

【治疗】

目前对多数病毒尚缺少特异性治疗。利巴韦林体外研究虽有广谱抗病毒作用，但临床疗效缺少充分评价，仅可能对呼吸道合胞病毒感染有效，可口服或静脉给药，针对呼吸

道合胞病毒肺炎尚提倡经气道雾化吸入，配合应用特异性免疫球蛋白、呼吸道合胞病毒单抗（帕利珠单抗，palivizumab）、气道湿化和痰液引流等可有较好效果。毒副作用主要为骨髓抑制。阿昔洛韦可用于治疗水痘-带状疱疹肺炎，用量一般为10～12mg/kg，静脉滴注，每8小时1次，共7天，疗效虽未完全肯定，但入院36小时内开始用药，可能是最佳治疗。更昔洛韦对CMV肺炎按不同宿主推荐治疗为：①艾滋病患者：更昔洛韦5mg/kg，静脉滴注，每天2次，用药2～3周；②骨髓移植：更昔洛韦7.5～10mg/(kg·d)，静脉滴注，用药20天（或加维持治疗5mg/kg，3～5次/周，共8～20次）联合静脉用丙种球蛋白500mg/kg，隔天1次，共10次，或400mg/(kg·d)d1，d4，d8和200mg/kg d14；③实体器官移植：更昔洛韦7.5～10mg/(kg·d)，静脉滴注，10～20天，随后应用维持量。阿糖腺苷能抑制病毒DNA合成。常用于疱疹病毒肺炎的治疗。金刚烷胺、金刚乙胺对甲型流感病毒和人禽流感有效，48小时内尽早用药较好，但对流感病毒肺炎的疗效尚未有定论。另外，早期使用奥司他韦能降低H5N1人禽流感的病死率，而且WHO认为在病程后期进行治疗也应该使用奥司他韦。除抗病毒药物外，现代免疫治疗对病毒性肺炎亦有一定的疗效，干扰素、聚肌胞（Poly I：C）、白细胞介素-2、特异性抗病毒免疫核糖核酸、免疫球蛋白甚至特异性免疫球蛋白等均可应用于临床病毒性肺炎的治疗。

除特异性抗病毒治疗外，治疗尚应注意辅助治疗和对症支持治疗，如气道湿化和痰液引流，保持呼吸道通畅，低氧血症时氧疗，积极纠正心、肺功能衰竭，必要时机械通气辅助呼吸等。原则上病毒性肺炎不宜应用抗生素预防继发细菌感染，但临床上其与细菌性肺炎早期往往很难区别，且常合并细菌性感染，抗生素多有应用。对明确继发细菌、真菌感染者，应及时选用敏感抗菌药物。

【预防】

主要为提高机体抵抗力，注意个人和公共卫生，减少吸入和接触病毒机会。对献血和器官移植供体加强检测可减少病毒输入机会，并为移植受者预防性使用抗病毒药物提供依据。

参考文献

1. Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2008.

2. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

3. Ruuskanen O, Lahti E, Jennings L, et al. Viral pneumonia. Lancet, 2011, 377 (9773): 1264-1275.

4. Cesario, Thomas C. Viruses Associated With Pneumonia in Adults. Clinical Infectious Diseases, 2012, 55(1): 107-113.

第八节 肺炎支原体肺炎

李华茵

17

肺炎支原体肺炎（mycoplasma pneumoniae pneumonia）是肺炎支原体（mycoplasma pneumonia，MP）引起的呼吸道和肺部的急性炎症病变，过去因病因不明称为"原发性非典型性肺炎"，也称为Eaton因子肺炎、冷凝集素肺炎，1964年正式命名为肺炎支原体肺炎。MP是引起人类社区获得性肺炎（community acquired pneumonia，CAP）的重要病原体，约占所有CAP病原体的5%～30%，也可引起上呼吸道感染、咽炎和支气管炎。

【病原体】

支原体是介于细菌和病毒之间的一组原核细胞型微生物，是迄今发现的能独立生活的最小微生物，广泛分布于自然界，目前已分离出150余种，大多是正常菌群。人体分离到16种，明确致病的有5种，MP是其中之一。MP形态呈短细丝状，2～5μm长，能在有氧和无氧的环境生长。从临床分离的MP生长很慢，需2～3周才长成可见的菌落，平皿上菌落呈草莓状，反复传代后呈荷包蛋状菌落，直径10～100μm，需放大40～100倍才能看到，菌落能吸附豚鼠红细胞，产生溶血素，溶解哺乳动物的红细胞。MP无细胞壁，代之以3层结构的细胞膜，其成分为蛋白和脂类，MP的抗原物质来源于此膜，包括糖脂抗原和蛋白质抗原，糖脂抗原是MP的主要抗原成分，与许多细菌、支原体和宿主有交叉反应，是引起自身免疫损伤的主要物质。

【流行病学】

MP由呼吸道飞沫或气溶胶传播，多为散发病例，约3～6年发生一次地区性流行，容易在学校、幼儿园及军队等人员比较密集的环境中集中发病，主要见于儿童和青少年，发病率最高的是5～20岁人群，但各个年龄段均可发病，并可能导致特别严重的新生儿疾病。基于血清学的流行病学调查显示支原体感染发病率很高，据估计在美国每年发病率在1‰左右，约每年有200万的病例，而呼吸道感染的发病率高出10～20倍。欧洲的一些国家也出现支原体肺炎发病率明显上升，而我国尚无大规模的流行病学调查。

【发病机制】

人类MP发病机制尚不清楚，可能是微生物侵入后的直接组织反应和（或）自身免疫介导的过程。在经气管接种的MP模型中，发现MP能迅速黏附于呼吸道上皮，并由此向下呼吸道扩散或传播给其他宿主。MP很容易从感染动物肺组织分离，肺组织损伤包括呼吸道中性粒细胞浸润、气道上皮增生和萎缩、黏膜下淋巴组织增生、细支气管周围炎

症、血管周围炎症浸润和管腔阻塞。MP 在发病前 2～3 天直至病愈数周皆可在呼吸道分泌物中发现。它通过接触感染，其细胞膜上有神经氨酸受体，可吸附于宿主的呼吸道上皮细胞表面，抑制纤毛活动和破坏上皮细胞，同时产生过氧化氢进一步引起局部组织损伤。其致病性存在复杂的免疫机制，由于 MP 肺炎死亡者的肺内很少有 MP 或抗原的证据，其致病性可能与患者对病原体或其代谢产物的过敏反应有关。多达 25%的 MP 感染患者在感染的各个时期存在肺外并发症，目前认为机制中免疫因素起主要作用，MP 抗原与人体心、肺、肝、脑、肾、平滑肌组织，存在部分共同抗原，感染后可产生自身抗体，并形成免疫复合物，引起交叉免疫反应，导致呼吸道以外其他靶器官病变，出现相应症状。MP 感染后引起体液免疫，大多数成年人血清中都已存在抗体，虽较少发病，但仍可重复感染产生肺炎，说明抗体存在并无完全保护作用。

【病理】

主要病变为急性气管支气管炎、细支气管炎、支气管肺炎和间质性肺炎。支气管黏膜充血、水肿，有中性粒细胞浸润，细胞坏死、脱落。肺泡内可含有少量渗出液，并可发生灶性肺不张、肺实变和肺气肿。肺泡壁和间隔中有中性粒细胞和大单核细胞浸润，胸膜可有纤维蛋白渗出和少量渗液。除支气管、细支气管黏膜层破坏外，出现淋巴细胞及浆细胞等浸润，并可累及间质，肺泡壁因此增厚。支气管腔内有中性粒细胞、巨噬细胞、纤维蛋白束和上皮细胞碎片，重者尚可见弥漫性肺泡坏死，慢性期可有间质纤维化。开胸肺活检资料表明 MP 感染还可引起闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎。

【临床表现】

MP 肺炎表现为无症状感染、上呼吸道感染、气管支气管炎和肺炎，约 3%～10%的感染人群发展为肺炎。大多数表现为上呼吸道或气管支气管炎的症状，病程大部分呈亚急性、渐进性，可持续 1 个月以上。MP 肺炎是经典的非典型肺炎，起初有数天到一周的无症状期，继而乏力、头痛、咽痛、肌肉酸痛，咳嗽明显，为发作性干咳，夜间为重，也可以产生脓痰，一般为中等度发热，也可不出现发热。可伴有鼻窦和耳部疼痛。体检很少有阳性发现，与患者的主诉不成比例。阳性体征有咽部和鼓膜充血，颈淋巴结肿大。少数病例有斑丘疹、红斑或唇疱疹。胸部 X 线可无明显异常，约半数患者可闻及干性或湿性啰音。

肺部阳性体征少而影像学表现明显是 MP 肺炎的一个重要特点。胸部影像学表现变化很大，从微小病变到广泛实变都有可能。最常见的发现是支气管周围肺炎，表现为支气管管壁增厚及小叶中心性结节，局限于下叶的片状实变浸润影，可伴有间质改变，也可呈多叶段分布。其他尚有节段性不张，结节状浸润和肺门淋巴结肿大，2%～10%的患者可出现少量胸腔积液。

MP 肺炎相关的死亡较少见，meta 分析表明 MP 肺炎病死率在 1.4%，而通常 CAP 的病死率为 10%，尽管 MP 肺炎的临床过程相对较轻，但各种肺炎的并发症如肺脓肿、气胸、肺气囊肿、支气管扩张、闭塞性细支气管炎和 ARDS 都可以出现，重症患者可出现呼吸衰竭和弥散性血管内凝血(DIC)。

肺外症状相对多见，表现为斑丘疹、结节性红斑、多形性红斑、水疱疹和中毒性表皮坏死溶解症，其中以斑丘疹和水疱疹最为多见。中枢神经系统表现也有不少报道，包括无菌性脑膜炎、脑膜脑炎、共济失调、横断性脊髓炎或吉兰-巴雷(Guillain-Barré)综合征。33%～76%的 MP 肺炎患者 IgM 自身抗体在 40℃能凝集人红细胞，导致贫血，严重溶血发生在高滴度冷凝集抗体的患者，老年人多见。其他与血凝相关的并发症尚有阵发性冷性血红蛋白尿、雷诺征、外周坏疽、血小板减少、DIC 和肾衰竭。心脏累及相对少见，主要是心包炎和心肌炎。其他尚可出现多关节炎，以关节痛为常见症状。

【诊断】

由于 CAP 病原学检测技术的难度加上认证为感染病原体的实际困难，MP 肺炎的诊断并无金标准可言。中华医学会呼吸病学分会在 2006 年发布的《社区获得性肺炎诊断和治疗指南》，对 CAP 有关 MP 的诊断做了相关规定。

（一）临床诊断　同 CAP 诊断。

流行期间据临床和 X 线表现可作出临床诊断。散发性病例临床表现亦可提示诊断。虽然 MP 临床表现并无太多特征，但传统观点认为下列表现仍有重要参考意义，包括：①青少年好发，症状相对较轻，干咳为主，胸部体征甚少，而 X 线病变较重，且多变化，呈毛玻璃状；②肺外表现相对较多；③外周白细胞不高。

（二）病原学诊断

1. 呼吸道标本的培养　MP 可从咽拭子、痰、气管吸引物、支气管镜标本和肺组织中分离，但由于其培养条件要求较高，标本需迅速送检。菌落特征不明显，需在显微镜下观察，鉴定需用生长抑制试验，生长过程缓慢，需要 1～3 周才有结果，无早期诊断价值，难为临床医生所用，国内实验室也少有开展。

2. 血清学试验　血清学试验是目前诊断 MP 的主要手段。冷凝集试验是最早用来诊断 MP 感染的方法，是一个非特异性方法。MP 感染的阳性率在 30%～50%(效价≥1∶64)，其他呼吸道感染如鼻病毒、腺病毒、巨细胞病毒、肺炎克雷伯菌感染，以及其他疾病包括心血管疾病、骨髓瘤、热带病也可出现阳性结果。冷凝集试验阳性只能作为诊断 MP 感染的参考。特异性较高的抗体可通过补体结合试验(CF)、间接血凝试验(IHA)、酶免疫试验(EIA)等测定，但 CF 和 IHA 检测的支原体抗原为糖脂成分，与生殖

道支原体和嗜肺军团菌有交叉反应;CF 试验是检测 MP 血清特异性抗体的传统方法,但无法区分 IgG 和 IgM,滴度受 IgG 的影响较大,升高时间偏晚,高滴度抗体持续时间较长,恢复期效价 4 倍增加有诊断意义,但仅能作回顾性诊断。单份血清标本的快速诊断,主要用 EIA 测定急性期 IgM 抗体,特异性较高,但由于 MP IgM 抗体在起始症状后 7 天才出现,高峰在 4～6 周,持续 2～12 个月,其临床意义受到限制,一般认为 IgM 抗体(ELISA 法)滴度≥1∶16 是可能的诊断。此外,可检测 MP IgA 抗体,其出现较 IgM 稍晚,但持续时间长,特异性强,可能为成为诊断儿童和成人近期 MP 感染指标,但在儿童中的检测未发现明显的优势。检测 MP IgG 可供回顾性诊断,其在起病 1 个月左右高峰,可持续 6 个月,是病原学追踪的较好手段,但无早期诊断价值。

3. 分子生物学方法 由于培养法的困难和血清学方法的滞后,需寻找更快速和特异的方法,应用最多的是 PCR 和直接抗原检测。PCR 技术具有高度特异性和一定敏感性,MP 感染 1～2 天即可呈阳性,使 MP 感染的早期诊断和针对 MP 感染的抗生素的正确选择成为可能。但 PCR 检测的结果相差较大,缺乏统一的操作规程和判断标准,目前美国食品药品管理局(FDA)尚没有推荐的商用试剂盒。用荧光素或酶标记的 MP 单克隆抗体直接检测呼吸道标本或培养物,也是一种快速的检测方法,但迄今尚无满意的结果。

4. 诊断标准 确定:呼吸道标本培养到 MP 或血清抗体滴度呈 4 倍增高。有意义:微量免疫荧光(MIF)血清 MP IgM 抗体滴度增高≥1∶32。痰、鼻和咽拭子培养可获 MP,但需时约 3 周,且不敏感,阴性甚至需到 9 周才能报告。故 MP 的诊断一般是基于血清学的 IgG 抗体(补体结合实验、免疫荧光、红细胞冷凝集实验)急性期和恢复期 4 倍增高有确诊意义。由于抗体升高可持续一年,因此单份抗体的升高是没有意义的。

【治疗】

支原体是胞内菌,缺乏细胞壁,对作用于细胞壁的抗生素耐药,包括 β-内酰胺类和糖肽类。对作用于核糖体 50s 的大环内酯类、核糖体 30s 的四环素类和干扰 DNA 合成的喹诺酮类敏感。大环内酯类中以阿奇霉素和克拉霉素效果较好,但自 2001 年首次报道大环内酯类耐药 MP 后,世界上陆续报道,多来源于日本,与 23SrRNA 基因突变有关,国内也有研究发现 MP 对红霉素耐药率较高,而对四环素及喹诺酮类敏感性较高。四环素国内已经不生产,可用多西环素;氟喹诺酮类推荐新氟喹诺酮类中的左氧氟沙星、加替沙星和莫西沙星。其中四环素类和氟喹诺酮类儿童不推荐使用。疗程一般为 7～14 天,部分难治性病例的疗程可延长至 3 周左右,但不宜将肺部阴影完全吸收作为停用抗菌药物的指征。具体的药物和剂量如表 17-7-8。

表 17-7-8 MP 肺炎的抗菌药物治疗

抗菌药物	剂 量	疗程
红霉素	成人 1～2g/d[儿童 40mg/(kg・d)],分 4 次	10～14 天
克拉霉素	成人 250～500mg/d[儿童 15mg/(kg・d)],分 2 次	10 天
阿奇霉素	成人 250mg bid,d1,继 250mg qd,d2～d5	5 天
	儿童 5mg/kg bid,d1,继 5mg/kg qd,d2～d5	5 天
多西环素	200mg/d,分 4 次	10～14 天
左氧氟沙星	500mg/d	7～14 天
莫西沙星	400mg/d	7～14 天

参考文献

1. 中华医学会呼吸病分会. 成人肺炎支原体肺炎诊治专家共识. 中华结核和呼吸杂志,2010,33(9):643.

2. Cao B,Zhao CJ,Yin YD,et al. High prevalence of macrolide resistance in Mycoplasma pneumoniae isolates from adult and adolescent patients with respiratory tract infection in China. Clin Infect Dis,2010,51(2):189-194.

3. European Working Group on Mycoplasma pneumoniae surveillance. Surveillance status and recent data for Mycoplasma pneumoniae infections in the European Union and European Economic Area. Euro Surveill,2012,17(5):20075.

4. Miyashita N,Sugiu T,Kawai Y,et al. Radiographic features of Mycoplasma pneumoniae pneumonia: differential diagnosis and performance timing. BMC Med Imaging,2009,29(9):7.

第九节 肺炎衣原体肺炎

李华茵

肺炎衣原体(chlamydia pneumoniae,CP)主要引起呼吸道和肺部感染。早在 1965 年于中国台湾小学生眼结膜中发现衣原体 TW 183,1986 年 Grayston 等于美国西雅图又分离到抗原性相同的衣原体 AR 39 株,后于成人呼吸道疾病中亦被发现,当时定名为鹦鹉热衣原体 TWAR TW

株，后经深入研究该衣原体为一新种，并命名为 CP。人类是 CP 的唯一宿主，无症状携带状态和长期的微生物排泌有助于其传播。CP 在社区获得性肺炎病原中占很重要的地位，估计 CP 引起的肺炎占住院肺炎的 10%，有报道甚至高达 43%。除 CP 外，一般认为鹦鹉热衣原体（chlamydia psittaci）和沙眼衣原体也可以引起肺炎，但回顾性的血清学分析认为，既往认为的鹦鹉热衣原体肺炎证据并不充分，可能是肺炎衣原体肺炎（chlamydia pneumoniae pneumonia）。

【病原体与流行病学】

衣原体目前包括一个科一个属，其下包括沙眼衣原体、鹦鹉热衣原体和 CP 三个种。CP 与鹦鹉热和沙眼衣原体有相同的属特异性抗原，而其他特异性抗原血清学特征却不同。通过 DNA 杂交实验和限制性核酸内切酶分析，确认 CP 为不同于沙眼衣原体的第三种衣原体。衣原体是原核生物，在形态和结构上与含 3 层外膜的革兰阴性菌很相似。衣原体外膜含脂多糖和一些与大肠埃希菌功能和结构类似的膜蛋白。但衣原体缺乏大部分原核生物所具有的肽聚糖，而代之以广泛二硫键，使外膜蛋白与其内部的半胱氨酸残基交互连接。CP 是介于病毒与细菌之间的一种专性细胞内寄生菌，在宿主细胞内生长、繁殖和形成包涵体。其在生长过程中具有复杂的两相生活周期，胞外为体积较小有传染性无代谢活性的原生体（elementary body，EB），胞内为较大体积无传染性但有代谢活性的网状体（reticulate body，RB）。EB 生活在细胞外，具有高度传染性。EB 通过吸附在敏感细胞表面，利用吞噬作用进入胞内，成为 RB，RB 体积较大，代谢活跃，利用细胞的能量以二分裂方式繁殖。RB 和成熟的子代 EB 形成镜下可见的各种形态的包涵体。RB 大量繁殖后引起细胞裂解死亡，释放 EB，完成生活环。

CP 常在儿童和成人中产生上呼吸道和下呼吸道感染，且为衣原体中最容易引起肺炎的一种病原体。现仅知人是该衣原体宿主，尚未发现动物作为 CP 的宿主。感染方式可能为人与人之间通过呼吸道传播。美国及其他发达国家，超过 80% 成人血清衣原体抗体阳性，多数为亚临床型，年发病率在 1% 左右，占社区获得性肺炎的 10% 左右，肺炎链球菌、肺炎支原体合并感染并不少见。5 岁以下儿童极少受感染，8 岁以上儿童及青年易被感染，尤其是人群聚集处如家庭、学校、军营中易流行。流行期间易感人群中约 70% 可被感染。据国内外研究提示，CP 感染可能与慢性阻塞性肺疾病急性加重、支气管哮喘发作以及冠心病、动脉粥样硬化、中枢神经系统疾病的发病有关。

【发病机制】

人类是 CP 唯一的贮存宿主，发病机制至今还未完全阐明。有认为 CP 与人类呼吸道上皮细胞接触后，导致呼吸道黏膜纤毛运动功能丧失，使得呼吸道其他病原体穿透能力增加，这也是 CP 肺炎患者合并其他病原体感染几率较高的原因。

曾经感染过 CP 可以对再发感染引起的严重临床症状起到保护作用。与继发性感染相比，原发性 CP 感染具有肺炎发生率更高、病情更严重、需要住院治疗的病例更多以及需要反复应用抗生素治疗的特点。这些特点在年轻人群中较常见，并不适用于年龄较大的人群。年龄较大人群大多数为继发性感染，可能会发展成严重的感染，尤其是有严重基础疾病的患者。

CP 在社区获得性肺炎中，常常为与其他病原体同时存在的混合感染。CP 发生多种病原体感染的病理生理现象可能与 CP 造成人类支气管上皮细胞的纤毛运动障碍有关。呼吸道纤毛运动功能障碍为其他感染因子在下呼吸道的侵入提供了有利的条件，但目前尚无法解释这些患者的临床症状是由于一种病原体促进另一种病原体的渗透引起，还是两种病原体均是 CAP 的真正病因。

【临床表现】

CP 肺炎症状可轻可重，与其他肺炎相比在症状和体征上无特异性。初起常表现为上呼吸道感染的症状如咽痛、声嘶、流涕和与此相应的咽炎、喉炎及鼻窦炎，其中以咽痛最为常见，1～4 周后出现 CAP 最常见的症状：发热和咳嗽，咳嗽以干咳为主，体检可发现干湿啰音。实验室检查多无异常，一些患者可出现血沉增快、C 反应蛋白增高和白细胞计数增多。一般来说，CP 肺炎病程较长，可出现持续的咳嗽和不适，有些患者可出现喘鸣和诱发哮喘，病程甚至长达几个月。一般来说老年人病情较重，其他影响因素有合并其他病原体感染，CAP 同时合并 CP 和肺炎链球菌感染的患者远较单纯 CP 肺炎严重。有发现支气管哮喘和慢性支气管炎的复发或病程的延长与 CP 的感染有关。

胸片无特异性，单侧下叶肺部的片状阴影和网状浸润为最常见的影像学表现，也可出现叶的大片阴影类似于典型的细菌性肺炎，严重者呈广泛双侧肺炎。有些患者可出现胸腔积液。胸部病灶吸收一般需 2～4 周。

CP 可以感染肺外组织，因此在发生肺炎期间可以出现其他的肺外症状，如心内膜炎、心肌炎、心包炎、结节性红斑、肝炎、脑膜炎和脑炎。

【诊断】

CP 的临床表现与其他非典型肺炎不易区分，必须依靠实验室诊断。目前尚无既敏感又简易便于推广的确诊方法。

1. 培养法　CP 培养要求较高，只能在细胞内生长繁殖。咽拭子和呼吸道分泌物一般需用体外细胞（Hep-2 细胞株，Hela-229 细胞等）培养，培养 3～7 天，然后直接荧光抗体染色确认，然而培养法烦琐、时间长、技术难度大，只能在少数实验室开展，并不适合临床。

2. 血清学方法　目前用于诊断的为血清学试验，包括

直接免疫荧光、微量免疫荧光法(MIF)、补体结合试验(CF)、酶联免疫吸附试验等(ELISA)。直接免疫荧光应用CP单克隆抗体染色,在荧光显微镜下可见到针尖大小、翠绿色的荧光颗粒,取材部位和标本包括鼻咽部的黏膜表层细胞、深部痰液、肺泡灌洗液等,敏感性在20%~60%之间,特异性达到95%,但检测的阳性率取决于人群的感染期、取材时机、取材技巧及镜下判断经验等因素,主要用于确认培养法的结果。1996年国际CP专家组提出MIF作为血清学诊断CP感染的最普遍、特异、敏感的方法。MIF由于经过放大5~10倍,提高了检出敏感性。MIF可以鉴别IgM和IgG,因此可以鉴别原发感染和重复感染,MIF IgM出现在起始症状出现后3周,一般持续2个月,也有个别可持续1年;MIF IgG在起始症状出现后6~8周才升高,病程4周时由于IgG还可能很低,因此如果恢复期血清过早检测就可能漏诊。重复感染则不出现IgM,或滴度很低,而IgG在1~2周迅速升高,滴度达到1:512甚至更高。美国胸科学会(ATS)和美国传染病学会(IDSA)指南推荐的CP诊断标准:①急性期感染为2次效价达4倍或以上或单次抗体滴度IgM≥1:16和(或)IgG≥1:512有诊断意义;②既往感染为IgM<1:16,且IgG在1:16~1:256之间者;③再次感染为IgG在1~2次效价时迅速升高,IgM不出现或很弱。ELISA用抗衣原体脂多糖的单抗或多抗来检测CP抗原,其特异性可达99.6%,操作简便,易于自动化,并且可用于大批量标本的检测。此外,快速试验过程仅需1小时,临界值易判断,由于可检测血清中IgM和IgG,故能区分急性感染和既往感染,适于临床实验室作为CP感染的常规检测。ELISA用于诊断急性CP感染的标准通常包括:配对血清中其中一个血清的滴度至少上升4倍,单一的血清样本中IgM的浓度大于或等于1:16或者IgG的浓度大于或等于1:512。IgM大约在疾病开始后的2~3周出现,其浓度在疾病早期所取得的标本中可能不会被检测出。在急性呼吸道疾病过程中,血清CP IgM阴性并不能除外CP感染的可能。因此,美国传染病学会/胸科学会在成年CAP患者的治疗指南中也强调,患者的治疗仅根据单一的急性期血清检测结果是不可靠的。近期出现一种新的快速诊断CP肺炎的方法,即应用免疫层析的方法检测CP特异性的IgM抗体,敏感性和特异性达到了100%和92.9%,但是由于只检测IgM抗体,只能用于诊断原发感染,实用性较差。

3. 分子生物学方法　应用最多的是PCR和直接抗原的检测。与MP肺炎一样,目前美国FDA尚没有推荐的商用试剂盒。用荧光素或酶标记的CP的单克隆抗体直接检测呼吸道标本或培养物,也是一种快速的检测方法,但迄今尚无满意的结果。

【治疗】

支原体和衣原体都是胞内菌,由于缺乏细胞壁,β内酰胺类抗生素无效。对CP有效的抗生素包括四环素类(多西环素、米诺环素、四环素)、大环内酯类(红霉素、阿奇霉素、克拉霉素)和喹诺酮类(左氧氟沙星、莫西沙星)。其中四环素类和氟喹诺酮类儿童不推荐使用。临床上CP感染患者有复发的趋势,因此在治疗时要适当延长抗生素治疗的时间。成人CP引起的CAP一般推荐四环素(每次500mg,每天4次),或多西环素(每次100mg,每天2次),或红霉素(2g/d),或阿奇霉素(0.5g/d,连续5天),共2~3周。对于儿童,用红霉素或克拉霉素混悬液,疗程10~14天。一个疗程以后如果仍存在咳嗽或其他呼吸道症状,可再进行一个疗程的治疗,仍可能有效。除非有禁忌证,第二疗程推荐使用四环素或者多西环素。左氧氟沙星、莫西沙星现在也被推荐为成人CP的标准治疗。

由于CP肺炎难以确诊,确诊的病例多为回顾性诊断,但CP在CAP的重要性逐渐被认识,及时给予抗菌药物治疗又可以降低CAP的死亡率,因此大多的CAP初始治疗是经验性的。目前,ATS和IDSA比较一致的观念是CAP的治疗必须覆盖非典型病原菌。

参考文献

1. Cho MC, Kim H, An D, et al. Comparison of sputum and nasopharyngeal swab specimens for molecular diagnosis of Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, and Legionella pneumophila. Ann Lab Med, 2012, 32(2): 133-138.

2. Capelastegui A, España PP, Bilbao A, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in a population-based study: Link between etiology and patients characteristics, process-of-care, clinical evolution and outcomes. BMC Infect Dis, 2012, 12(1): 134.

第十节　军团菌肺炎

王葆青

军团菌肺炎(legionella pneumonia)是军团菌感染引起的细菌性肺部炎症。起病急骤,以肺炎为主要表现,常伴多系统损害。我国自1982年在南京发现首例以来,已有不少散发及小规模暴发流行的报道。军团菌肺炎病情常发展迅速,不易诊断,常需与其他病原体所致的重症肺炎作鉴别诊断。

【病原体】

军团菌在分类上属军团菌科(Legionellaceae),由单一的军团菌属(*Legionella*)组成。目前已发现的军团菌属有49个种,70多个血清型,其中嗜肺军团菌(legionella pneumophila,Lp)有16个血清型。人类军团菌感染80%~90%由嗜肺军团菌引起,其中血清1型最常见。

军团菌为需氧G⁻杆菌,在常规微生物培养基上不生长。培养基常用BCYE琼脂(buffer charcoal yeast extract

agar)，初次分离宜置于 2.5%～5% CO_2 环境中，一般在 35℃ 48 小时后才可在浓密接种处见到生长菌落。

【流行病学】

发病率取决于环境水体的污染程度、暴露程度、人体的免疫状态以及实验室的检测水平。通常认为军团菌是社区获得性肺炎的前四位病原体之一，约引起 2%～9% 的感染。依水污染情况不同，可引起约 10%～50% 的医院获得性肺炎。国内军团菌感染的流行情况不明，血清抗体水平调查显示正常人群军团菌抗体阳性率为 5%～30%。

人类军团菌感染主要是由于吸入了含军团菌的气溶胶或尘土。军团菌污染人工管道供水系统（如中央空调冷却塔、冷热水管道系统、淋浴器，甚至工业用冷却水、医用湿化器如呼吸机湿化装置等）是感染的常见原因。上海地区曾调查 371 份空调冷却塔水样，其中有 185 份检出军团菌，检出率高达 49.19%。军团菌对热有较强的抵抗力，能在 0～63℃温度下存活，40～45℃水比冷水更适合军团菌生长。

可终年流行，但夏秋季节更多见。国外一些资料显示旅游者占发现病例的 10%～89%，故凡与旅游者及旅馆或其他建筑物有关联的肺炎流行应怀疑军团菌感染的可能。

各年龄人群均可发生该病感染。危险因素包括高龄、吸烟、酗酒、糖尿病、慢性肺部疾病、终末期肾衰竭、器官移植、系统性红斑狼疮、长期应用糖皮质激素、化放疗、血液透析、HIV 感染等。

【发病机制与病理】

军团菌是一种兼性细胞内寄生的机会致病菌，能侵入人类单核细胞、巨噬细胞以及水生环境中的原虫中并寄生（巨噬细胞和阿米巴为两种主要的相关宿主细胞）。感染常与吸入气溶胶中军团菌数量、菌株毒力大小以及机体抵抗力有关。

含大量军团菌的气溶胶吸入后，直径小于 5μm 的颗粒可直接进入呼吸性细支气管和肺泡，借助Ⅳ型鞭毛、热休克蛋白和外膜蛋白，军团菌黏附于宿主细胞。肺泡巨噬细胞吞噬后，军团菌可阻止吞噬体-溶酶体融合，逃避机体杀灭，进而大量繁殖导致宿主细胞死亡、军团菌释放，引起新一轮的吞噬及释放。军团菌感染产生的毒素以及某些代谢产物和酶类可造成组织损伤，由此导致肺泡上皮和内皮的急性损害，并伴有水肿液和纤维素的渗出，而经支气管、淋巴管及血液播散到其他部位，可引起肺外多系统损伤。

细胞介导免疫是人军团菌肺炎的主要防御机制，但中性粒细胞对军团菌杀伤作用有限，故其减少对该菌感染影响不大。而 T 淋巴细胞激活后的吞噬细胞则对军团菌有抑制杀伤作用，肿瘤坏死因子、干扰素、白细胞介素 2 可增强效应细胞活性，有助于清除军团菌。特异性抗体及补体对吞噬细胞吞噬军团菌起促进作用，但体液免疫对军团菌无直接杀伤作用。

军团菌肺炎主要影响肺部，特点为严重的肺炎和支气管炎，亦可导致全身各系统损害。光镜下，肺部的病理变化主要是多中心急性纤维素性化脓性肺泡炎及急性渗出性肺泡损害。肺泡腔内纤维蛋白、炎症细胞渗出，肺泡间质炎症细胞浸润、水肿，严重者有肺实质破坏。免疫力低下者病变严重，可发生广泛肺泡损害伴透明膜形成。

【临床表现】

潜伏期 2～10 天。典型病例前驱期可有疲乏、全身不适、淡漠、肌痛、头痛等。90%以上有骤起的发热，达39.5～40℃，半数以上患者持续高热。3/4 的患者同时伴有寒战，3/5 以上的患者有心动过缓。相对缓脉有提示诊断意义。

患者上呼吸道感染症状一般不明显，有时早期可有轻度干咳，3～4 天后出现少量非脓性痰，呈浆液性或血性，稠厚黄脓痰少见。1/3 的病例有胸痛，症状进展很快，可出现进行性呼吸困难。咳嗽少痰，脓痰尤其少见，常需与支原体、衣原体、病毒等所致非典型肺炎相鉴别。但该病临床表现更重，且常需收住 ICU。

早期常有无痛性腹泻，水样便。1/4 的患者有恶心、呕吐等症状。神经系统受累多见。有精神状态异常者约占 30%，次为头痛（29%）。头痛多位于前额部，程度较重，且不常与其他中枢神经系统症状同在。大多数患者肾脏受累较轻，主要为蛋白尿和血尿。感染亦可累及心血管系统，引起心肌炎、心包炎等，并可引起低血压、休克、弥散性血管内凝血（DIC）。皮肤改变罕见，可出现多形红斑等皮损。米克戴德军团菌可导致皮肤脓肿。

肺外表现即多系统损害较普通肺炎突出，临床医师在肺炎伴有明显肺外表现时应想到军团病的可能。

体格检查时军团菌肺炎早期常有中毒性面容、高热、相对缓脉、肺部啰音等。以后多数患者出现肺实变体征。呼吸急促与肺部受损程度成正比，但与影像学范围相比，体征常较轻微。

【辅助检查】

（一）实验室检查　大部分患者外周血白细胞增多，并伴有核左移。严重者可有白细胞及血小板减少。半数患者有低血钠、低血磷。其他改变包括 PaO_2 降低、肌酐升高，轻微血尿、蛋白尿和肝功能异常。有人认为肺炎伴有脑病、血尿、肝功能异常以及低血钠时，应疑军团菌感染。

（二）病原学检测

1. 呼吸道分泌物涂片非特异性染色　痰革兰染色军团菌难以着色。Giemsa 染色军团菌呈淡紫色细长杆菌。Gimenez 染色时军团菌常被染成红色，背景为绿色。米克戴德军团菌抗酸染色弱阳性，因可用 Kinyoun 抗酸染色液和改良萋尼染色液染色检出，故有误诊而行抗结核治疗的报道。通常，痰涂片革兰染色具有较多中性粒细胞而无细菌时要考虑军团菌感染存在的可能。

2. 培养 军团菌在普通血平板、麦康凯平板等培养基上不生长。在BCYE琼脂上也生长缓慢，2天后才能见到菌落，多数需要5天。

由于临床标本污染机会多，军团菌分离培养常需在培养基中加入万古霉素、多黏菌素等以抑制污染菌生长。在培养基中加入染料，或者对标本先期进行预加热处理或酸处理，可提高军团菌培养阳性率。

痰、气管内吸出物、胸液、血，以及经纤维支气管镜采集的各种标本均可用于军团菌培养。其中以气管内吸出物培养阳性率最高，敏感性达90%，特异性100%。而痰、血标本的敏感性分别约为80%、20%。纤支镜采样时应尽量少用或不用利多卡因、等渗氯化钠液冲洗，以尽量减少对军团菌生长的影响。

3. 血清学检查 军团菌感染后特异性抗体常需6～9周才能达到有诊断意义水平，仅25%～40%患者病程第一周呈有意义升高。抗体检测方法众多，如间接免疫荧光分析(IFA)、间接血凝法(PHA)、微量凝集法(MAT)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、放射免疫法(RIA)等。IFA敏感性可达70%～80%，特异性95%～99%，其他方法与之大致相仿，但敏感性大多稍低(ELISA法可较高)。依所用军团菌抗原及检测方法不同，部分正常人及某些细菌如铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌等感染时可出现假阳性。一次军团菌感染后抗体升高可持续数月至数年，故应强调急性期及恢复期双份血清的抗体滴度有≥4倍以上变化，并达某一阈值，才有意义。目前，血清学诊断多用于回顾性诊断及流行病学调查。

4. 细菌抗原和核酸检查

(1) 直接免疫荧光检测(DFA)：DFA法检测呼吸道标本是WHO推荐的军团菌肺炎早期诊断方法之一。其诊断敏感性50%～70%，特异性96%～99%。目前商业化应用的仅Lp1型试剂盒。

(2) 尿可溶性抗原检测：几种酶免疫测定和快速免疫色谱分析的商业化试剂盒已可用于该检测。检测尿Lp1抗原，特异性96%～99%，敏感性50%～70%(仅次于培养)。军团病感染3天后尿抗原即可阳性，2个月后消失。糖皮质激素可延长阳性时间，不受抗生素治疗影响。目前尿可溶性抗原临床应用仅限于检测Lp1，其他军团菌尚无理想试剂盒。

(3) PCR及核酸检测技术的应用：目前已有军团菌种和属的特异性基因探针应用于临床，并有放射性核素标记的DNA探针出售。PCR和探针杂交技术或ELISA结合可在一定程度上提高检测的特异性和敏感性，对非嗜肺军团菌诊断的敏感性优于培养及DFA，但对痰Lp检测的敏感性不如培养高。目前PCR和DNA序列分析多用于培养物的鉴定。

5. 影像学检查 军团菌肺炎胸部X线表现与一般细菌性肺炎相似，无明显特征性。胸片上以渗出、实变为主，可呈斑片、结节样改变。极早期或免疫抑制者偶或有间质性浸润影，但症状严重时仍大多为肺泡内渗出影，甚至有坏死及空洞形成(常发生于大剂量糖皮质激素治疗等免疫抑制宿主)。多段和多叶实变，以及毛玻璃样浸润，尤其是边界清楚的沿支气管的实变影混合有毛玻璃样改变是军团菌肺炎在CT上的较常见改变。胸膜腔积液可出现于需住院军团菌肺炎中的28%～63%患者。军团菌肺炎肺内病灶吸收较一般肺炎慢，有效治疗后半数患者2周后病变才明显吸收，1～4个月才完全消散。少数可残留条索影。尽管接受有合适的抗菌药物治疗，第一周仍可有肺部浸润或胸膜腔渗出病变进展，影像学改变迟于临床症状改善后数天。

【诊断】

临床表现无特异性，但某些线索有提示军团菌感染作用：①持续高热超过40℃；②头痛或腹泻；③痰革兰染色可见较多中性粒细胞而细菌很少；④低钠血症；⑤血清肌酶升高；⑥对β-内酰胺类抗菌药物治疗无效。通常，当临床上出现下呼吸道感染症状伴全身中毒性表现、反应淡漠，以及与局限性肺部异常不成比例的发热、呼吸困难，对β-内酰胺类、氨基糖苷类抗菌药物治疗效果不佳等情况，结合上述线索，应怀疑军团菌肺炎。

培养出军团菌，在组织或下呼吸道分泌物中检出其抗原或双份血清学检查阳性达界限值等均可确立军团菌肺炎诊断。因不存在带菌状态，痰培养阳性即可确定诊断。我国曾于1992年提出军团菌肺炎诊断标准：①临床表现：发热、寒战、咳嗽、胸痛等呼吸道症状；②胸部X线摄片：炎性阴影；③呼吸道分泌物、痰、血或胸水：在BCYE或其他特殊培养基中培养有军团菌生长；④呼吸道分泌物：DFA阳性；⑤IFA检测：前后两次抗体滴度4倍增长达1∶128以上，或MAT测前后两次抗体4倍增长达≥1∶64，或试管凝集试验(TAT)检测前后两次抗体滴度4倍增长，达≥1∶160。凡具有①、②同时又具③、④、⑤中任一项者可诊断为军团菌肺炎。对IFA或TAT仅一次增高(IFA≥1∶256，TAT≥1∶320)，同时伴临床及X线表现可考虑为可疑军团菌肺炎。非嗜肺军团菌感染亦可参照此标准诊断。

鉴别诊断需排除其他病原体所致的肺炎以及肺栓塞等非感染性病变。

【治疗】

早期应用有效抗菌药物是成功治疗军团菌肺炎尤其是重症患者和免疫受损患者的关键。抗菌药物以大环内酯类和氟喹诺酮类为首选。美国FDA推荐使用的抗菌药物有红霉素、阿奇霉素、左氧氟沙星等。其他有效的药物尚有克拉霉素、环丙沙星、加替沙星、莫西沙星、多西环素、替吉环素、利福平等。对需要住院者，提倡给予静脉应用红霉素、阿奇霉素或广谱氟喹诺酮类，病情好转后再给予口服药物以完成疗程。红霉素可用1.0g静滴，每6小时1次，如治

疗反应满意，2天后改为0.5g口服，每6小时1次，一般疗程为3周，以防吸收延缓或感染复发。左氧氟沙星750mg，静脉滴注，每天1次，或莫西沙星400mg，静脉滴注，每天1次，疗程2～4周；或阿奇霉素每次500mg，静脉滴注1天，继之250mg，静脉滴注，每天1次，连用4天，之后口服1周再重复。其他如多西环素、克拉霉素亦可选择。严重感染（尤其需机械通气者）、免疫抑制患者或对单一红霉素效果不佳者可联合利福平和大环内酯类或喹诺酮类之一应用，亦可考虑氟喹诺酮类加大环内酯类，如左氧氟沙星联合阿奇霉素治疗。对其他军团菌如米克戴德军团菌肺炎治疗类似。国内经验通常红霉素2.0g/d已足够，重症者合用利福平0.45～0.6g/d。国外研究表明左氧氟沙星疗效优于大环内酯类药物。目前临床治疗倾向于使用不良反应较小的阿奇霉素或氟喹诺酮类。

其他支持对症治疗同一般肺炎，如积极纠正低氧血症、酸碱失调及水、电解质失衡，必要时机械通气。对免疫抑制者，应尽量停用免疫抑制药物。

【预后】

影响预后的主要因素是基础疾病及其严重程度、肺炎的严重程度、早期抗菌药物的选择及机体免疫状态。早期确诊和及早正确治疗在免疫正常者病死率由25%下降至7%，而免疫抑制者则由80%降至25%。与预后不良有关的其他因素为：两侧肺野浸润性阴影、低钠血症、低血压并需用正性肌力药物、经药物治疗肺炎无吸收、白细胞总数偏低、延误特异性治疗及出现呼吸衰竭。简化急性生理评分（SAPS）Ⅱ评分超过46、收住ICU前症状持续超过5天是军团菌肺炎独立的死亡危险因子。正确地使用抗菌药物治疗后，肺功能可完全恢复正常。部分患者出院后尚可存在疲乏感、头痛、焦虑、注意力不集中及感觉异常等症状，可持续17个月以上，但大部分患者经对症处理和休养后能达到完全恢复。

参考文献

1. Cunha BA. Legionnaires' disease: clinical differentiation from typical and other atypical pneumonias. Infect Dis Clin North Am, 2010, 24(1): 73-105.

2. Carratalà J, Garcia-Vidal C. An update on Legionella. Curr Opin Infect Dis, 2010, 3(2): 152-157.

3. Levin AS. Nosocomial legionellosis: prevention and management. Expert Rev Anti Infect Ther, 2009, 7(1): 57-68.

4. van Duin D. Diagnostic challenges and opportunities in older adults with infectious diseases. Clin Infect Dis, 2012, 54(7): 973-978.

5. Postma DF, van Werkhoven CH, Huijts SM, et al. New trends in the prevention and management of community acquired pneumonia. Neth J Med, 2012, 70(8): 337-348.

第十一节　肺　脓　肿

王筱青

肺脓肿（pulmonary abscess）是由一种或多种病原体所引起的肺组织化脓性感染，早期为化脓性肺炎，继而坏死、液化，脓肿形成。临床上以急骤起病的高热、畏寒、咳嗽、咳大量脓臭痰，X线显示一个或数个含气液平的空洞为特征。

【病原体】

肺脓肿绝大多数是内源性感染，主要由吸入口咽部菌群所致。常见病原体与上呼吸道、口腔的寄居菌一致。厌氧菌最常见，通常包括G^+球菌如消化球菌、消化链球菌以及G^-杆菌如脆弱拟杆菌、产黑色素拟杆菌和坏死梭形杆菌等。需氧菌和兼性厌氧菌主要包括金黄色葡萄球菌、肺炎链球菌、溶血链球菌和肺炎克雷伯杆菌、大肠埃希菌、变形杆菌、铜绿假单胞菌等。院内感染中需氧菌比例通常较高。血源性肺脓肿中病原菌以金黄色葡萄球菌最为常见，肠道术后则以大肠杆菌、变形杆菌等较多，腹腔盆腔感染可继发血源性厌氧菌肺脓肿。其他可引起肺部脓肿性改变的少见病原体尚有诺卡菌、放线菌、分枝杆菌，真菌如曲霉，寄生虫如溶组织内阿米巴等，但临床所谓之"肺脓肿"含义中不包括此类特殊病原体所致者。

【发病机制】

（一）吸入性肺脓肿　口咽鼻腔寄居菌经口咽吸入，是急性肺脓肿最主要的原因。扁桃体炎、鼻窦炎、齿槽溢脓的脓性分泌物，口腔鼻咽部手术后的血块、齿垢或呕吐物等，在昏迷、醉酒、癫痫发作、全身麻醉、中枢神经系统病变致延髓麻痹等情况下，经气管被吸入肺内，造成细支气管阻塞，病原菌在局部繁殖，最终导致肺脓肿发生。有些患者未能发现明显诱因，国内、外报道其分别达29.3%和23%，可能由于受寒、极度疲劳等诱因导致全身免疫状态与呼吸道防御功能减低，在深睡时吸入口腔的污染分泌物，或食管反流致吸入而发病。肺脓肿形成显示气道局部高微生物负荷以及清除不足。

本型病灶常为单发性，其发生部位与解剖结构及吸入时体位有关。由于右总支气管较陡直，且管径较粗，吸入性分泌物易进入右肺。在仰卧时，好发于上叶后段或下叶背段，在坐位时，好发于下叶后基底段。右侧位时，好发于右上叶前段后段形成的腋亚段。发生在上肺区如右中叶或上叶前段的空洞性病变要警惕其他病因包括肺恶性肿瘤的可能性。

（二）血源性肺脓肿　皮肤创伤感染、疖痈、骨髓炎、腹腔感染、盆腔感染、右心感染性心内膜炎等所致的菌血症，病原菌脓毒栓子，经循环至肺，引起肺小血管栓塞，进而导致肺组织炎症、坏死，形成脓肿。此型病变常为多发性，叶

段分布无一定规律，但常发生于两肺的边缘部，中小脓肿为多。病原菌多为金黄色葡萄球菌等原发感染的病原体。

（三）继发性肺脓肿　多继发于其他肺部疾病。空洞性结核、支气管扩张、支气管囊肿和支气管肺癌等继发感染，可引起肺脓肿。肺部邻近器官化脓性病变或外伤感染、膈下脓肿、肾周围脓肿、脊柱旁脓肿、食管穿孔等，穿破至肺亦可形成肺脓肿。阿米巴肺脓肿多继发于阿米巴肝脓肿。由于阿米巴肝脓肿好发于肝右叶的顶部，易穿破膈肌至右肺下叶，形成肺脓肿。

【病理】

早期吸入部位细支气管阻塞，使肺组织发生炎症，小血管栓塞，肺组织化脓、坏死，终致脓肿形成。炎症病变可向周围组织扩展，甚至超越叶间裂侵犯邻近肺段。菌栓使局部组织缺血，助长厌氧菌感染，加重组织坏死。液化的脓液积聚在脓腔内引起脓肿张力增高，最终致使脓肿破溃到支气管内，进而咳出大量脓痰。若空气进入脓腔内，则脓肿内出现气液平面。有时炎症向周围肺组织扩展，可形成一个至数个脓腔。若支气管引流不畅，坏死组织残留在脓腔内，炎症持续存在，则转为慢性肺脓肿。此时脓腔周围纤维组织增生，脓腔壁增厚，周围的细支气管受累，可致变形或扩张。

【临床表现】

本病临床症状和一般肺部感染相同，包括咳嗽、大量脓痰、胸痛、发热和咯血等。急性吸入性肺脓肿起病急骤，患者畏寒、发热，体温可高达 39～40℃，伴咳嗽、咳黏痰或黏液脓性痰，炎症波及局部胸膜可引起胸痛。病变范围较大者，可出现气急。此外，还可有精神不振、多汗、乏力、纳差等。约 7～10 天后，咳嗽加剧，肺脓肿破溃于支气管，随之咳出大量脓臭痰，每日可达 300～500ml，体温旋即下降。由于病原菌多为厌氧菌，故痰常带腥臭味。1/3 的患者有不同程度的咯血。厌氧菌感染者临床过程相对较长，且有些患者可无症状。慢性肺脓肿患者可有慢性咳嗽、咳脓痰、反复咯血和不规则发热等，常有贫血、消瘦等消耗状态。血源性肺脓肿常先有原发灶，以及原发灶引起的全身脓毒症状，数日后出现咳嗽、咳痰等肺部症状，痰量通常不多，也极少咯血。

胸部检查局部常有叩诊浊音或实音，听诊呼吸音减低，有湿性啰音或胸膜摩擦音；即使有空洞形成，亦很少有典型的空洞体征。并发胸膜渗液时有胸腔积液的体征。慢性肺脓肿可有杵状指（趾）及肥大型骨关节病。口腔卫生不良或牙周疾病可作为肺脓肿线索之一，对诊断有提示作用。

【辅助检查】

（一）周围血象　外周血白细胞计数及中性粒细胞均显著增加，总数可达（20～30）$\times 10^9$/L，中性粒细胞在 80%～90%以上。慢性肺脓肿患者白细胞可无明显改变，但可有贫血，血沉加快。

（二）病原学检查　病原学检查对肺脓肿诊断、鉴别诊断以及指导治疗均十分重要。由于口腔中存在大量厌氧菌，重症和住院患者口咽部也常有可引起肺脓肿的需氧菌或兼性厌氧菌如肺炎杆菌、铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌等定植，咳痰培养不能确定肺脓肿的病原体。较理想的方法是避开上呼吸道直接至肺脓肿部位或引流支气管内采样。但这些方法多为侵入性，各有特点，应根据情况选用。重症感染以及怀疑血源性肺脓肿者血培养可发现病原菌。但由于厌氧菌引起菌血症较少，培养阳性率较低，对吸入性肺脓肿血培养结果往往仅能反映其中部分病原体。伴有脓胸或胸腔积液者，胸液病原菌检查是个极佳的确定病原体方式，除一般需氧培养外，尚需进行厌氧菌培养，阳性结果可直接代表肺脓肿病原体，极少污染，而且即使发生污染亦易于判断。对免疫低下者，还应行真菌和分枝杆菌涂片染色和培养等检查。阿米巴肺脓肿者痰检可发现滋养体和包囊从而确诊。

（三）影像学检查　X 线表现根据类型、病期、支气管引流是否通畅以及有无胸膜并发症而有所不同。吸入性肺脓肿常位于低垂部位，在早期化脓性炎症阶段，其典型的 X 线征象为大片浓密模糊炎性浸润阴影，边缘不清，分布在一个或数个肺段，与细菌性肺炎相似。脓肿形成后，大片浓密炎性阴影中出现圆形或不规则透亮区及液平面（图 17-7-2、图 17-7-3）。在消散期，脓腔周围炎症逐渐吸收，脓腔缩小而至消失，或最后残留少许纤维条索阴影。慢性肺脓肿脓腔壁增厚，内壁不规则，周围炎症略消散，但不完全，伴纤维组织显著增生，并有程度不等的肺叶收缩，胸膜增厚，纵隔向患侧移位，其他健肺发生代偿性肺气肿。血源性肺脓肿在一侧肺或两肺外周部见多发、散在的小片状炎症阴影，或呈边缘较整齐的球形病灶，其中可见脓腔及液平或液化灶。



图 17-7-2　肺脓肿 X 线表现

炎症吸收后可呈现局灶性纤维化或小气囊。并发胸水或脓胸者，患侧呈大片浓密阴影，若伴发气胸则可出现液平。

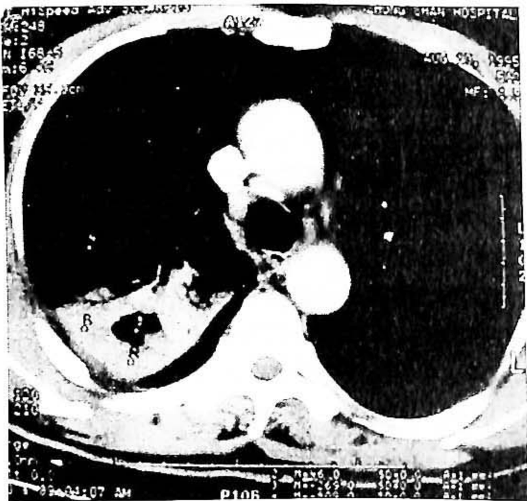


图 17-7-3　肺脓肿 CT 影像特点

胸部 CT 扫描较胸部平片敏感，多有浓密球形病灶，其中有液化，或呈类圆形的厚壁脓腔，脓腔内可有液平面出现，脓腔内壁常表现为不规则状，周围有模糊炎性影。伴脓胸者尚有患侧胸腔积液改变。

（四）纤维支气管镜检查　可明确有无支气管腔阻塞，及时发现病因或解除阻塞恢复引流。亦可借助纤维支气管镜防污染毛刷采样、防污染灌洗行微生物学检查以及吸引脓液，必要时尚可于病变部注入抗菌药物。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　根据口腔手术、昏迷、呕吐、异物吸入后，出现急性发作的畏寒、高热、咳嗽和咳大量脓臭痰等病史，结合白细胞总数和中性粒细胞比例显著增高，肺野大片浓密阴影中有脓腔及液平的 X 线征象，可作出诊断。血、胸腹水、下呼吸道分泌物培养（包括厌氧菌培养）分离细菌，有助于确立病原诊断。有皮肤创伤感染，疖、痈化脓性病灶，或腹盆腔感染，发热不退，出现咳嗽、咳痰等症状，胸部 X 线检查示有两肺多发性小脓肿，血培养阳性可诊断为血源性肺脓肿。

（二）鉴别诊断　肺脓肿应与下列疾病相鉴别。

1. 细菌性肺炎　早期肺脓肿与该病在症状及 X 线表现上很相似。细菌性肺炎中肺炎链球菌肺炎最常见。胸部 X 线片示肺叶或段实变，或呈片状淡薄炎性病变，极少脓腔形成。

2. 空洞性肺结核　发病缓慢，病程长。胸部影像示空洞壁较厚，其周围可见结核浸润卫星病灶，或伴有斑点、结节状病变。空洞内一般无液平，有时伴有同侧或对侧的结核播散病灶。痰量较少，痰中可找到结核杆菌。

3. 支气管肺癌　肿瘤阻塞支气管引起支气管远端的肺部阻塞性炎症，呈肺叶段分布。癌灶坏死液化可形成癌性空洞。发病较慢，常无或仅有低度毒性症状。胸部影像学示空洞常呈偏心，壁较厚且内壁凹凸不平，一般无液平，空洞周围无炎症反应。由于癌肿经常发生转移，故常见有肺门和纵隔淋巴结肿大。通过 X 线、胸部 CT 扫描、痰脱落细胞检查以及纤维支气管镜检查可确诊。

4. 支气管肺囊肿继发感染　肺囊肿呈圆形，腔壁薄而光滑，常伴有液平面，周围无炎性反应。患者常无明显的毒性症状或咳嗽。若有感染前的影像资料相比较，则更易鉴别。

5. 其他如肺隔离症、Wegener 肉芽肿亦需临床积极排除。

【防治】

肺脓肿的预防主要是减少和防治误吸，保持良好的口腔卫生，肺炎早期积极给予有效的抗菌药物治疗。治疗的原则是选择敏感药物抗炎和采取适当的方法进行脓液引流。治疗应个体化。

（一）抗菌药物治疗　本病多有厌氧菌感染存在，治疗可选用青霉素、克林霉素和甲硝唑。青霉素 G 对急性肺脓肿的大多数感染细菌都有效，故最常用，建议剂量每天 640 万～1000 万单位静滴，分 4 次给予。考虑到病原体产 β-内酰胺酶，脆弱拟杆菌和产黑色素拟杆菌对青霉素耐药，可予林可霉素或克林霉素治疗。目前克林霉素（300～600mg，每 6 小时 1 次）已作为标准治疗之一。体外试验示甲硝唑对几乎所有常见厌氧菌均有效，但对微需氧链球菌或需氧菌无效，单药治疗常招致失败。早期经验性治疗应针对多种口腔菌群，可选择静脉应用青霉素、头孢菌素或第三代头孢菌素与克林霉素或甲硝唑联合，或者 β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂等。酗酒、护理院及医院获得性肺脓肿者应使用有抗假单胞菌活性的第三、四代头孢菌素如头孢他啶和头孢吡肟联合克林霉素或甲硝唑。或 β-内酰胺类/β-内酰胺酶抑制剂、碳青霉烯类、氟喹诺酮类（左氧氟沙星、环丙沙星）之一联合克林霉素或甲硝唑。有效治疗下患者体温3～10 天可下降至正常。此时可将静脉给药转换为口服给药（如呼吸喹诺酮类）。抗菌药物总疗程 6～10 周，或直至临床症状完全消失，X 线片显示脓腔及炎性病变完全消散，或仅残留纤维条索状阴影为止。血源性肺脓肿疑似金黄色葡萄球菌感染者可选用耐酶青霉素或第一代头孢菌素治疗。对 β-内酰胺类过敏或不能耐受者可改为克林霉素或万古霉素。对 MRSA 则需用万古霉素、替考拉宁、利奈唑胺。化脓性链球菌可以青霉素 G 为首选。需氧 G^- 杆菌引起的感染，应尽量根据体外药敏选药，或根据本地区的 G^- 杆菌抗菌药敏情况选药。亚胺培南对肺脓肿的常见病原体均有较强的杀灭作用，是重症患者较好的经验性治疗备选药物。持续存在的菌血症、高热 72 小时不退、7～10 天的抗生素治疗后痰液性质和数量以及影像学无变化者要考虑存在未

明确的气道阻塞、脓胸或抗生素耐药。

（二）痰液引流　肺脓肿的治疗应强调体位引流，尤其在患者一般情况较好且发热不高时。操作时使脓肿部位处于高位，在患部轻拍，每天2～3次，每次10～15分钟。但对脓液甚多且身体虚弱者体位引流应慎重，以免大量脓痰涌出而造成窒息。有明显痰液阻塞征象者可经纤支镜冲洗吸引。而有异物者需行纤支镜摘除异物。痰液黏稠、有支气管痉挛存在时，可考虑对症使用化痰药物以及支气管扩张药治疗，亦可采用雾化以稀释痰液。贴近胸壁的巨大脓腔，可留置导管引流和冲洗。合并脓胸时应尽早胸腔抽液、引流。肿瘤性疾病致支气管狭窄后的继发性肺脓肿有时需经支气管镜球囊扩张或支架置入加强引流。

对有昏迷、糖尿病等基础疾病者，应积极治疗原发病。对于营养不良者，应给予支持治疗。

（三）外科治疗　本病绝大多数不需外科手术治疗。手术指征包括慢性肺脓肿内科治疗效果不佳，大咯血、气道阻塞致引流受限，脓胸伴支气管胸膜瘘及不愿经胸腔引流者，或考虑有非感染性疾病需组织学诊断时。

通常来说，预后相对较好，治愈率达90%～95%。但有明显合并症，感染病原体为铜绿假单胞菌、金黄色葡萄球菌和肺炎克雷伯菌的免疫受损患者病死率较高。

参考文献

1. 刘又宁. 实用临床呼吸病学. 北京：科学技术文献出版社，2007：350-351.

2. Fauci AS，Braunwald E，Kasper DL，et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. New York：The McGraw-Hill Companies，Inc.，2008.

3. Goldman L，Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：Saunders，2011.

第八章　支气管-肺真菌病

第一节　肺念珠菌病

潘　珏

肺念珠菌病（pulmonary candidiasis）亦称念珠菌肺炎（candida pneumonia）是由念珠菌引起的急性、亚急性或慢性肺部感染。通常也包括支气管念珠菌病，统称支气管肺念珠菌病（bronchopulmonary candidiasis）。

【病原体与流行病学】

肺念珠菌病的病原体主要是白念珠菌、光滑念珠菌、克柔念珠菌、近平滑念珠菌等。临床分离的念珠菌属中以白念珠菌为多见，但近年非白念珠菌感染明显增加，可能与氟康唑的预防性应用及中心静脉置管有关。

【发病机制与病理】

念珠菌属是人体正常的定植菌群之一，其感染为机会性感染，最常见的危险因素有：念珠菌定植、中心静脉导管、外周静脉高营养、ICU患者接受肾脏替代治疗、粒细胞缺乏、置入人造装置、使用广谱抗生素和接受免疫抑制剂治疗、胃肠道或心脏外科手术、住院时间延长、HIV感染、糖尿病等。

肺念珠菌病主要通过吸入，也可通过血源性感染。吸入（原发）性感染多因定植于口腔和上呼吸道的念珠菌在机体防御机制削弱时吸入致病。在粒细胞缺乏、静脉导管留置、糖尿病、肾衰竭等易发生血源性肺念珠菌病。此外较少见的是先天性肺念珠菌病，系新生儿出生时经产道获得的感染。

念珠菌侵入下呼吸道后由酵母相转成菌丝相，毒力增强，引起以中性粒细胞浸润为主的急性炎症反应，可形成小脓肿，病灶周围有菌丝和吞噬细胞浸润，后期形成坏死、空洞、纤维化及肉芽肿病变。

【临床表现】

本病无特异性表现。可表现为不能解释的持续发热、呼吸道症状，而体征轻微；血源播散型常出现念珠菌败血症和休克，最终导致呼吸衰竭。通常，肺念珠菌病按感染部位和临床表现可分为支气管炎型、支气管-肺炎型及肺炎型。

支气管炎型病变主要累及支气管和周围组织，主要表现为局部的呼吸道症状，咳嗽，甚至剧咳，咳少量白色黏液痰或脓痰。体检可发现口腔、咽部及支气管黏膜散在点状白膜，听诊偶及干啰音。支气管-肺炎型和肺炎型大多见于

免疫抑制或极度衰弱的患者，呈急性肺炎或败血症表现。血源播散型肺念珠菌病常出现念珠菌血症和休克表现。

【影像学表现】

影像学表现特异性差。支气管炎型在X线上大多无异常表现，或仅有两下肺纹理增多、增粗、模糊，偶见肺门淋巴结肿大。支气管-肺炎型见中下肺野弥漫性斑片状影。肺炎型则呈小片状或大片状阴影，常波及整个肺叶，或有小片状阴影的大片融合，甚至脓肿形成。病变可以在短期内变化，或出现游走，亦可伴胸膜改变。少数病例影像学上可表现为间质性病变，或粟粒状阴影，可有融合趋势。偶尔，无基础疾病的患者肺部出现孤立性结节（念珠菌球），酷似肿瘤。慢性病变呈纤维条索状阴影和代偿性肺气肿。与曲霉和隐球菌相比，肺念珠菌病表现为实变影较多见。

【诊断】

念珠菌肺炎和肺脓肿均甚少见。痰或支气管分泌物念珠菌阳性多为定植菌，不能据此诊断为肺念珠菌病。应从宿主因素、临床表现、微生物学三个方面综合考虑。疑似病例的诊断需具备以下各项：①宿主因素；②有感染性肺炎的表现。影像学检查有新出现的局灶性或弥漫性支气管肺炎（口咽部或支气管树下行感染），或细小结节状或弥漫性浸润影（血行播散）；③可排除细菌等其他病原体所致肺炎；④合格的痰或支气管分泌物标本两次显微镜检酵母假菌丝或菌丝阳性，以及真菌培养有念珠菌生长，且2次培养为同一菌种（血行播散者除外）；⑤血清β-D葡聚糖抗原检测（G试验）连续2次阳性。

实验室诊断：①直接涂片镜检，一般在送验标本后1小时内即可为临床提供信息，镜检见假菌丝或菌丝与出芽酵母（芽胞）并存（念珠菌属的特征）；②正常无菌部位组织病理镜检有典型假菌丝及芽胞，培养结果呈阳性者可确诊为侵袭性念珠菌病；③G试验可作为诊断侵袭性念珠菌病的辅助指标之一。

【治疗】

主要包括：①病原治疗：念珠菌菌种的不同是选择治疗药物的重要考虑因素之一（表17-8-1）。②经验治疗：对疑似肺念珠菌病患者可予以经验治疗。对于血流动力学稳定、非中性粒细胞减少的非危重感染，先前未使用唑类药物史者，氟康唑为首选治疗药物；血流动力学不稳定或中性粒细胞减少，且可能为光滑念珠菌或克柔念珠菌感染者应选用两性霉素B或棘白菌素类。③疗程≥4周建议进行血药浓度监测。

表17-8-1　念珠菌属对常用抗真菌药的敏感性

菌　种	氟康唑	伊曲康唑[α]	伏立康唑	泊沙康唑	氟胞嘧啶	两性霉素B	棘白菌素类
白念珠菌	S	S	S	S	S	S	S
热带念珠菌	S	S	S	S	S	S	S
近平滑念珠菌	S	S	S	S	S	S	S～R[β]
光滑念珠菌	S-DD～R	S-DD～R	S-DD～R	S-DD～R	S	S～I	S
克柔念珠菌	R	S-DD～R	S	S	I～R	S～I	S
葡萄牙念珠菌	S	S	S	S	S	S～R	S

注：α：伊曲康唑数据来源均为分离自口咽部黏膜念珠菌；β：近平滑念珠菌棘白菌素类耐药很少见。I：中介；R：耐药；S：敏感；S-DD：剂量依赖性敏感

用于治疗肺念珠菌病的药物主要有：

（1）两性霉素B：两性霉素B去氧胆酸盐（AmB-D）以及3种含脂复合制剂（LFA-mB）。AmB-D治疗剂量为每日0.5～0.7mg/kg，治疗敏感性略差的光滑念珠菌或克柔念珠菌所致者，剂量宜增至每日1mg/kg。LFA-mB常用剂量为每日3～5mg/kg。

（2）三唑类：氟康唑首日800mg（12mg/kg），以后每日400mg（6mg/kg）；伊曲康唑第1、2天每日2次，每次200mg静滴，第3～14天每日1次，每次200mg，如口服每日2次，每次200mg；伏立康唑对念珠菌属的抗菌活性高于氟康唑及伊曲康唑，剂量首日2次，每次400mg（6mg/kg），以后每日2次，每次200mg（3mg/kg）。

（3）棘白菌素类：目前仅有静脉制剂，临床不良反应少见。卡泊芬净首日70mg，以后50mg/d；米卡芬净50mg/d；阿尼芬净首日200mg，以后100mg/d。

（4）氟胞嘧啶：常与AmB联合治疗，每日100～150mg/kg，分4次口服，静脉滴注分2～4次给药。

【预防】

肺念珠菌病的预防：①积极治疗基础病；②合理使用抗菌药物，严格控制剂量和疗程；③严格控制激素剂量和疗程；④尽可能减少或避免导致念珠菌感染的医源性因素，如及时拔除深静脉留置管；⑤免疫功能低下者应加强支持疗法等。

参考文献

1. 中国侵袭性真菌感染工作组. 血液病/恶性肿瘤患者侵袭性

真菌感染的诊断标准与治疗原则(第三次修订). 中华内科杂志，2010,49(5):451-454.

2. 中华医学会"念珠菌病诊治策略高峰论坛"专家组. 念珠菌病诊断与治疗：专家共识. 中国感染与化疗杂志，2011，11(2)：81-95.

3. 中华医学会呼吸病学分会感染学组，中华结核和呼吸杂志编辑委员会. 肺真菌病诊断和治疗专家共识. 中华结核和呼吸杂志，2007，30(11)：821-834.

4. Mandell GL, Bennet t JE, Dolin R. Principles and Practice of Infectious Diseases. 7th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2010:3225-3240.

5. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al . Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis, 2009, 48(5):503-535.

6. Clinical and Laboratory Standard Institute (CLSI). Reference method for broth dilution antifungal susceptibility testing of yeasts: Approved standard. 3rd ed. CLSI document M272A3. Wayne, PA: CLSI, 2008.

第二节　肺 曲 霉 病

李华茵

曲霉病(aspergillosis)是美国第3位需要住院的系统性真菌感染。肺是最常见的靶器官。肺曲霉病(pulmonary aspergillus fungus disease)临床表现复杂，具有多种分型。本节主要讨论3种常见类型：过敏性支气管肺曲霉病、曲霉球和侵袭性肺曲霉病。

【病原体】

曲霉(*Aspergillus species*)是自然界无处不在的一类真菌，有600多种。引起人类感染的约40种，以烟曲霉(*A. fumigatus*)、黄曲霉(*A. flavus*)、黑曲霉(*A. niger*)、土曲霉(*A. ferrus*)等较常见。曲霉结构包括分生孢子头和足细胞，后者为转化的厚壁、膨化菌丝细胞。曲霉所产生的分生孢子随气流进入人体呼吸道后可以暂时黏附和寄居，如吸入量大或人体免疫功能损害则萌发菌丝发病。

【发病机制与病理】

(一) 过敏性支气管肺曲霉病(allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA)　此型是机体对曲霉抗原的过敏反应，是Ⅰ型和Ⅲ型变态反应的联合作用。大量孢子被机体吸入后，在气道内不断产生真菌毒素和曲霉抗原。曲霉毒素可抑制吞噬细胞的活性，阻碍其对曲霉的吞噬，使曲霉在气道内定植。曲霉抗原可激活T淋巴细胞，增强IL-4、IL-5的基因表达，引起血清总IgE和曲霉特异性抗体升高以及局部嗜酸性粒细胞、单核细胞的大量浸润，导致气道及其周围肺组织炎症反应，最终形成一系列病理改变。嗜酸性粒细胞在局部肺组织中长期浸润可产生多种致纤维化的细胞因子，如转化生长因子β、血小板生长因子等，最终形成肺间质纤维化。

病理改变包括渗出性细支气管炎、黏液嵌塞、支气管中心性肉芽肿、近端支气管的囊性支气管扩张、肺不张和嗜酸性粒细胞性肺炎。支气管黏膜常见嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润，主要累及支气管和细支气管。引起黏液嵌塞的栓子由浓缩的退化嗜酸性粒细胞板层及曲霉菌丝所组成，可见到库施曼螺旋体和夏科-雷登晶体，并导致中心性支气管扩张，嵌塞的近端支气管扩张，而远端保持正常，有别于通常的细菌性感染所致者。偶见肺实质坏死性肉芽肿和闭塞性细支气管炎。尽管病理标本上存在明显的嗜酸性粒细胞浸润，但支气管肺泡灌洗液中很少见到，与慢性嗜酸性粒细胞性肺炎和过敏性肺血管炎(churg-strauss综合征)明显不同。

(二) 曲霉球　曲霉球最常发生于已经存在的肺空洞内，包括肺结核、支气管扩张、肺囊肿、恶性肿瘤等疾病形成的肺空洞，偶见于胸膜腔特别是外科瘢痕或胸膜粘连形成的腔隔内。曲霉入侵和植入空洞，属于腐物性寄生，仅伴轻微的组织侵犯。生长在空洞内的曲霉球由曲霉丝缠绕包裹而成，其引流和血供较差，好侵犯局部结构特别是血管，很少侵犯肺实质或经血管扩散。少数情况下曲霉球可变为具侵入性，甚至致命。

(三) 侵袭性肺曲霉病(invasive pulmonary aspergillosis, IPA)　吞噬细胞数量和功能在急性IPA的发病中具有重要意义。淋巴细胞介导的细胞免疫也具有重要的防御功能。实验研究证明，中性粒细胞可阻止曲霉菌丝的形成，而单核细胞则主要影响分生孢子。与临床上本病好发于粒细胞缺乏和细胞免疫损害患者是吻合的，而在丙种球蛋白缺乏或功能紊乱患者发生率并无增加，提示体液免疫不起主要作用。病理表现主要为急性坏死性出血性肺炎，炎性浸润、化脓，进而形成肉芽肿。菌丝在肺内增殖、侵入血管，导致坏死性血管炎，造成血栓或菌栓，引起咯血和血行播散，在脑、肝、肾、心脏等脏器产生曲霉感染。肺外曲霉脓肿、菌栓的血行播散也可引起肺内感染病灶。

【临床表现】

(一) ABPA　患者多为特异性体质，常对多种食物及药物过敏，临床表现为反复发作喘息，咳嗽，咳痰，咯血，发热，头痛，胸痛等，约50%的患者咳棕色痰栓，其中咯血绝大多数为痰血，但有4%的患者咯血量偏大。喘息发作时双肺可闻及哮鸣音，局部可闻及湿啰音，晚期多有发绀及杵状指。临床上复发与缓解常交替出现。由于有不同程度的支气管扩张和大量的黏液栓形成，ABPA患者常会发生反复的细菌感染。急性期症状持续时间较长，往往需要激素治疗半年才能消退，少数病例演变为激素依赖性哮喘。

(二) 曲霉球　最常见的症状是咯血，发生率为50%～90%，咯血量从很少量到大量致死性咯血不等。其他常见

症状有慢性咳嗽，偶有体重减轻。除非合并细菌性感染，患者一般无发热。毗邻胸膜的曲霉球可以引起胸膜腔感染，个别病例可导致支气管胸膜瘘。部分患者呈现隐匿性过程，持续多年无症状。

（三）**IPA** 典型病例为粒细胞缺乏或接受广谱抗生素、免疫抑制剂和激素过程中出现不能解释的发热，胸部症状以干咳、胸痛最常见。咯血虽不如前两种症状常见，但具有提示性诊断价值。当肺内病变广泛时则出现气急，甚至呼吸衰竭，约30%的患者可以有肺外器官受累，主要见于血流丰富的器官（心、肝、肾、脑、胃肠等）。

【诊断】

（一）影像学表现

1. 寄生型　肺曲霉球表现为空洞/空腔内可移动团块，上缘弧形，并与周围形成空气半月征，邻近胸膜可以增厚，偶尔一些曲霉菌球可以钙化，曲霉菌球的位置随患者体位的改变而改变，呈现易变特征。常为单个，上叶多见，亦可见多发。

2. 过敏型　ABPA影像学大多出现于病程的某一阶段，并不总是与急性期症状相关联。特征性的征象有：①同一部位反复出现或游走性片状浸润性阴影，若孢子阻塞支气管可引起短暂性肺段或肺叶不张；②Y型条带状阴影（支气管黏液嵌塞），随时间而变化；③病变近端囊状圆形透光影（中央型支气管扩张）。过敏性外源性肺泡炎呈弥漫性毛玻璃状间质性病变，慢性期呈纤维化或伴蜂窝肺形成。

3. 侵袭型　①急性IPA：CT典型表现早期（0～5天）为炎症阴影，周围呈现薄雾状渗出（晕影或称"晕轮征"，病灶周围出血所致）；随后（5～10天）炎症病灶出现气腔实变，可见支气管充气征；再后（10～20天）可见病灶呈现半月形透光区（空气半月征肺栓塞和凝固性坏死），进一步可变为完整的坏死空洞。多为单发，亦可多发。病灶大小不一，分布无特异性。慢性患者多为单发或多发的肺部炎症浸润或结节，常伴空洞形成。②侵袭性曲霉性气管支气管炎：影像学上常无明显改变。③慢性坏死性肺曲霉病（chronic necrotizing pulmonary aspergillosis，CNPA）：空洞性病变中见球形块影，类似曲霉球，但不同的是病灶周围肺组织有显著的炎症反应，随着时间推移，则见慢性组织破坏、肺萎缩和纤维化以及单发或多发空洞，酷似慢性纤维空洞性肺结核。

（二）病原学和组织学检查

1. 涂片镜检和培养　选取新鲜胸液、支气管肺泡灌洗液或合格痰标本制成浮载片，显微镜下观察菌丝形态（典型形态为45°分枝的有隔菌丝），同时接种沙堡琼脂培养基，分离和进一步鉴定菌种。

2. 免疫学监测法　推荐夹心ELISA法检测血清半乳甘露聚糖（galactomannan，GM），对中性粒细胞缺乏宿主的侵袭性曲霉感染，敏感性和特异性均较高，有重要的辅助诊断价值，采用0.5为临界值，特别是浓度>1.0～1.5mg/ml或随访呈现进行性升高者。对高危患者尤其是恶性血液病患者有早期诊断价值，通过连续监测患者的GM水平，还有助于了解疾病的进展程度，以及对治疗的反应和预后。

3. 分子生物学方法　分子诊断具有特异性和敏感性高、快速等优点，PCR监测方法有很多，如巢式PCR、实时PCR等，可用于血、支气管肺泡灌洗液、脑脊液和活检组织的检测，血液是首选标本。血液循环中真菌DNA是不连续释放的，大多数研究者建议每周至少检测2次，以连续2次结果阳性为诊断标准。有报道敏感性和特异性均在90%以上。但PCR法还有很多不足，如检测的标准化及实验室之间的差异等。

4. 组织学检查　经支气管或经皮肺活检标本送检，最有诊断价值的是见到典型曲霉菌丝，通常HE染色即可，但在坏死组织中菌丝着色较淡，采用吉姆萨染色更为理想。

（三）诊断判定

1. 寄生型　肺曲霉球依据影像特征可作出临床诊断。有时需要与其他真菌球、空腔化错构瘤、肺癌、肺脓肿和棘球蚴囊肿相鉴别，病原学和病理组织学检查亦是需要的。

2. 过敏型　ABPA公认的诊断标准包括：①反复哮喘样发作；②外周血嗜酸性粒细胞增高≥1×10^9/L；③X线一过性或游走性肺部浸润；④血清总IgE浓度≥1000mg/ml；⑤曲霉抗原皮试出现即刻阳性反应（风团及红晕）；⑥血清沉淀素抗体阳性；⑦特异性抗曲霉IgE和IgG滴度升高；⑧中央性囊状支气管扩张。因为中央性支气管扩张（central bronchiectasis，CB）仅出现于病程后期，故应用该标准有ABPA-S和ABPA-CB之分，前者指符合除CB外的所有标准，后者指包括CB在内的所有标准。有人将ABPA分为五期：Ⅰ期，急性发作期；Ⅱ期，缓解期，即肺部浸润影消失，症状缓解，血清IgE在6周内下降35%；Ⅲ期，急性加重期，即症状再次加重，伴有血清IgE升高两倍以上；Ⅳ期，激素依赖期，患者需要持续应用糖皮质激素缓解症状；Ⅴ期，纤维化期即胸部CT可见到纤维化，甚至蜂窝肺的改变，这时常需要持续应用糖皮质激素缓解症状。肺纤维化是ABPA晚期并发症，可导致肺动脉高压及肺心病的发生。鉴别曲霉性过敏性肺泡炎和曲霉性哮喘，前者需参考职业暴露史，且CT显示肺泡炎表现；后者曲霉特异性IgE和曲霉皮试阳性，而无肺实质浸润。

3. 侵袭型　根据侵袭性肺真菌病分级诊断标准，分为确诊、临床诊断、拟诊3级，确诊只需要具备组织学或无菌体液检测确定的微生物学证据，不涉及宿主因素。临床诊断有宿主因素、临床标准及微生物学标准3部分组成，拟诊指符合宿主因素和临床标准而缺少微生物学证据者。

【治疗】

（一）寄生型　肺曲霉球咯血频繁或量大时推荐手术切除。若基础疾病不适宜手术或肺功能损害不能胜任手术

者可采用支气管动脉栓塞止血。抗曲霉药物全身应用不能肯定，口服伊曲康唑可能有效，局部应用两性霉素效果不肯定。

（二）过敏型　首选糖皮质激素治疗。急性期推荐剂量：泼尼松 0.5mg/(kg·d)，2 周后改为隔日给药，疗程 3 个月。减量应根据症状、X 线改变和总 IgE 水平酌定，要求总 IgE 降低 35%以上。其后 1 年内必须密切随访，若出现血清总 IgE 升高或胸片出现浸润，即使没有症状，均按急性期处理方案予以再治疗。症状严重者最初 2 周泼尼松剂量可提高至 40～60mg/d，疗程亦可视病情适当延长。慢性激素依赖性哮喘期和肺纤维化期患者需要长期应用激素，提倡隔日服药以减少药物不良反应。对于在缓解期持续应用糖皮质激素存在争议，因为仅有一小部分患者发展到慢性激素依赖期，尽管有些患者持续应用低剂量糖皮质激素，也可能经历急性加重过程。对于儿童来说，经常合并囊性纤维化(cystic fibrosis，CF)，激素剂量要大一些，疗程加长，一般来说起始 2mg/(kg·d)，应用 1 周，然后减至 1mg/(kg·d)，1 周后减为隔天应用，减至 0.5mg/(kg·d)维持 3 个月，然后在 3 个月内逐渐停用，并密切随访影像学血清 IgE 水平，若 IgE 水平上升 2 倍或以上时，要增加激素剂量。过去对抗真菌药物治疗意见存在分歧，近年来两个随机对照临床试验支持应用伊曲康唑。伊曲康唑(200mg，每天 2 次)可以降低血清 IgE 水平，改善肺功能和运动耐力，降低痰中嗜酸性粒细胞数量，减少急性加重期糖皮质激素剂量。

（三）侵袭型　造血干细胞移植受者及急性髓性白血病或骨髓增生异常综合征患者预防治疗推荐泊沙康唑，其他可选择的药物包括伊曲康唑、米卡芬净、两性霉素 B 脂质体吸入剂等。经验性抗真菌治疗推荐两性霉素 B 及其脂质体、伊曲康唑、伏立康唑或卡泊芬净。很多年来，两性霉素 B 是治疗 IPA 的一线药物，但其可引起严重的不良反应包括肾毒性、电解质紊乱、过敏反应等。新的脂质体两性霉素 B 制剂引入可减少不良反应。伏立康唑是新的广谱三唑类药物，被批准用于 IPA 的初始治疗，有静脉和口服两种剂型，推荐剂量为每日 2 次静脉滴注，第一天每次 6mg/kg，以后每次 4mg/kg。7 天后可考虑改为口服 200mg，每日 2 次。伏立康唑较两性霉素 B 有较好的耐受性，最常见的不良反应是视力模糊、畏光、视觉颜色改变，肝功能异常和皮肤反应较少见。如初始治疗无效，需在明确诊断的情况下进行补救治疗，可选择卡泊芬净(第一天 70mg，之后 50mg/d)或米卡芬净(100～150mg/d)、脂质体两性霉素 B、泊沙康唑、伊曲康唑。然而，在伏立康唑初始治疗失败的 IPA 患者中不推荐使用伊曲康唑作为补救治疗。IPA 的最短疗程为 6～12 周，应该根据治疗反应决定。停止抗真菌治疗的前提是影像学吸收、曲霉清除以及免疫功能恢复。值得指出的是，血清 GM 试验结果降至正常并不足以作为停止抗真菌治疗的唯一标准。对于免疫缺陷患者，应在免疫缺陷时期持续治疗直至病灶消散。对于已治疗成功的 IPA 患者，若预期将发生免疫抑制，重新应用抗真菌治疗能预防感染复发。

参考文献

1. 张静，何礼贤. 侵袭性肺真菌病诊治指南解读. 中国药物应用与监测，2011，10(8)：261.

2. Knutsen AP，Slavin RG. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma and cystic fibrosis. Clin Dev Immunol，2011，843763.

3. Limper AH，Knox KS，Sarosi GA，et al. American Thoracic Society Fungal Working Group. An official American thoracic society statement：treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med，2011，183(1)：96-128.

4. Walsh TJ，Anaissie EJ，Denning DW，et al. Treatment of aspergillosis：clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis，2008，46(3)：327-360.

5. Pauw DB，Walsh TJ，Donnelly JP，et al. Revised definitions of invasive fungal disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group (EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis，2008，46(12)：1813-1821.

第三节　肺隐球菌病

王篠青

肺隐球菌病(pulmonary cryptococcosis)是由隐球菌(cryptococcus)所致的亚急性或慢性肺部真菌感染性疾病。临床表现为肺炎或无症状肺部结节影，严重者可出现急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。肺隐球菌病可发生于免疫正常人群，但常见于免疫抑制尤其是 AIDS 患者。

【病原学与流行病学】

隐球菌属至少有 38 个种，引起人类感染的主要为新生隐球菌(*Cryptococcus neoformans*)和格特隐球菌(*Cryptococcus gatti*)。新生隐球菌广泛存在于世界各地的环境土壤中，干燥的鸽粪中尤其常见。鸟禽类，尤其鸽子是人类隐球菌病的重要传染源。而格特隐球菌的分布则多限于澳洲、非洲、东南亚和北美洲。隐球菌病多为散发性，偶呈暴发性流行。免疫功能低下者为隐球菌感染易感人群，HIV/AIDS、血液系统肿瘤、糖尿病、肾衰竭、肝功能不全、器官移植或长期使用糖皮质激素或抗肿瘤药物者易发生隐球菌感染。免疫功能正常的人群中，隐球菌感染率约为十万分之一。笔者曾总结中国知网学术文献网络出版总库索引源期刊从 1981 年 1 月—2008 年 12 月公开报道的共 728 例中国大陆肺隐球菌病病例，男女发病比例为 2.3：1，年龄以 40～50 岁多见，儿童少见(占 3.4%)，86.4%病例无鸟粪等

接触史，职业以农民相对较多（占34.9），69.7%病例既往无基础疾病。

【发病机制】

肺隐球菌病的自然演变取决于宿主免疫状态。免疫健全宿主疾病多呈局限性或自限性，而免疫低下宿主常为进行性和播散性。

感染的主要途径为吸入环境中隐球菌孢子。隐球菌在体外为无荚膜或仅有小荚膜孢子，进入人体内后很快形成厚荚膜，致病力则明显增强。

肺泡巨噬细胞接触、吞噬隐球菌孢子后，激活T辅助细胞（Th1）免疫应答以清除孢子。隐球菌荚膜多糖可抑制人体吞噬细胞，抑制白细胞趋化反应，荚膜多糖也可激活补体旁路，后者参与免疫调理作用。因此，免疫健全宿主中常形成隐球菌肉芽肿，病变组织中单核细胞和多核巨细胞内含大量隐球菌孢子，而免疫缺陷者中不易见到肉芽肿，在肺泡腔内充满隐球菌孢子，病灶内有较多的液性胶样物质，缺乏炎症细胞浸润。

【临床表现】

本病临床表现轻重不一，缺乏特异性，可为无症状的肺部结节影，也可为肺炎，甚至ARDS。大多表现为咳嗽，咳少量黏液痰或血痰，伴发热，部分患者可出现胸痛、咯血、气急、乏力、盗汗等。无症状者常在体检等胸部X线检查时发现，常误诊为肺癌、结核或其他肉芽肿病，多见于免疫功能健全者。急性重症多见于免疫抑制患者，临床表现为严重急性下呼吸道感染，有高热、呼吸困难等症状，如不及时诊断和治疗，病死率较高。累及肺外时可有相应表现，合并脑膜炎时，患者可出现头痛、恶心、呕吐等脑膜刺激征。病灶局限，呈单发或多发结节肿块影者常无明显阳性体征。肺部病变范围较广、重症者，除气促和发绀外，尚可有胸部病灶处叩诊呈浊音，可闻及细湿啰音或胸膜摩擦音，少数病例有胸腔积液体征。

胸部影像学改变可表现为大小或部位不同的单发或多发结节肿块影、片状浸润影（气腔实变）和弥漫混合病变等三种类型。病灶以中下肺野相对多见，常位于肺野外带。无症状和轻微症状者多表现为类圆形或形态不规则密度增高影，边缘清晰或模糊，一般无胸膜凹陷征（图17-8-1、图17-8-2）。早期结节性密度影中可有均匀一致、规整的低密度区，特别是呈多发性时，对该病诊断有重要参考价值。有症状者影像学常表现为实变影或多发斑片状浸润影，病灶密度相对较高，常见支气管充气征和空泡征，边缘清晰或稍模糊，病灶往往有融合。需要注意部分患者虽未经有效抗真菌治疗，病灶仍可见缩小，此时不应否定肺隐球菌感染的诊断。急性重症者常表现为两肺毛玻璃影或浸润影，很快进展为大片实变。发生在AIDS者，胸部X线可见肺泡及间质性炎症，以及肺门淋巴结肿大及胸膜炎，很难与肺孢子菌病鉴别。

实验室检查如外周血的白细胞、血沉等一般正常，但早期可有升高，部分患者白细胞计数可达$(10\sim20)\times10^9/L$。

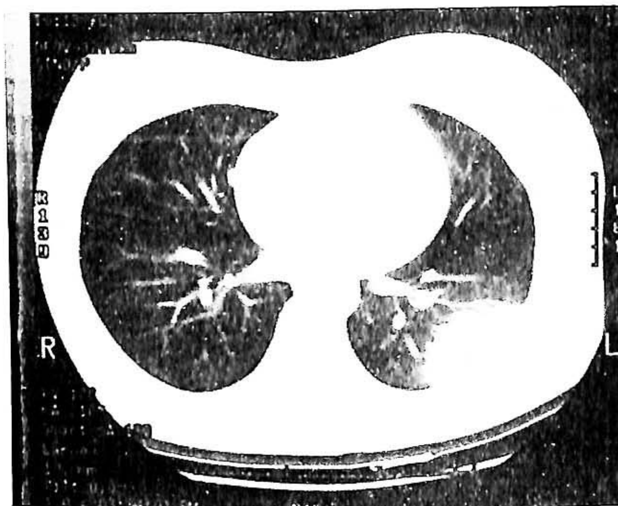


图17-8-1　肺隐球菌病胸部CT表现（1）

女，31岁，无业。咳嗽、咳痰伴发热1个月就诊。纤支镜肺活检见组织内类上皮细胞及多核巨细胞胞浆内大量厚壁酵母样真菌。PAS染色阳性

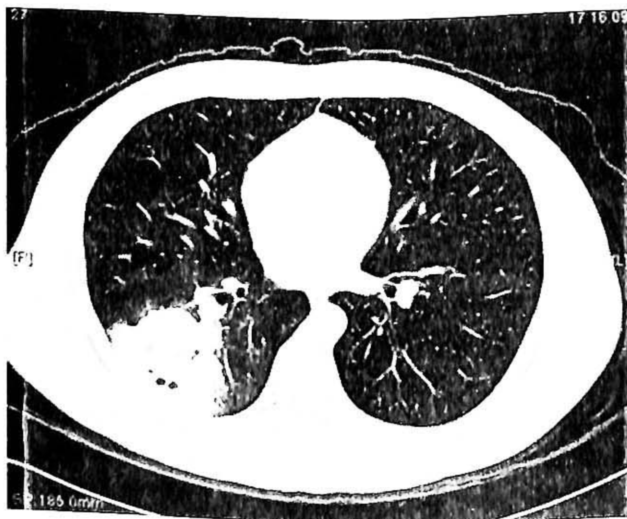


图17-8-2　肺隐球菌病胸部CT表现

男性，32岁。体检发现右下肺占位。纤支镜病理示肉芽肿性病变，多核巨细胞内见隐球菌孢子。PAS（+）、六铵银（+）。活检组织培养新生隐球菌生长。隐球菌抗原乳胶凝聚试验：>1∶1280

【诊断与鉴别诊断】

肺隐球菌病确诊常有赖于组织病理学检查，在肺组织肉芽肿或胶冻样病灶中见到典型的有荚膜、窄颈、芽生但无菌丝的酵母细胞有确诊意义。HE染色组织中，隐球菌常呈淡红色，荚膜不着色，呈光环样。银染色可见到菌体而不能见到荚膜。黏蛋白胭脂红染色荚膜成鲜红色。血液、胸

水、肺组织、脑脊液培养到隐球菌或涂片墨汁染色见到隐球菌结合临床亦可建立隐球菌感染诊断。需要注意隐球菌可寄居于正常人群，痰液甚至气管冲洗液培养到新生隐球菌，应结合具体临床表现、宿主免疫状态等来加以判断，在免疫抑制患者诊断参考价值较大。

隐球菌乳胶凝集试验检测脑脊液、血、胸腔积液、BALF等标本中隐球菌荚膜多糖抗原，阳性尤其是高滴度（≥1∶160）对诊断有重要参考价值。

该病依临床表现、胸部影像学等不同，应与其他病原体肺炎、肺结核、韦格纳肉芽肿、原发性支气管肺癌、转移性肿瘤等相鉴别。

【治疗】

治疗方案取决于患者症状、免疫功能状态以及有无合并肺外感染。鉴于隐球菌的神经系统感染较为常见，所有肺隐球菌病（除无症状、非弥漫性病变的免疫正常宿主，且血清隐球菌抗原阴性或低滴度者外）及肺外隐球菌病的患者均建议行腰穿检查以排除伴发中枢神经系统感染可能。

在免疫正常患者中，无临床症状且感染局限于肺内者，可暂不用药，密观病情变化；或服氟康唑200～400mg/d，3～6个月。有轻至中度症状免疫正常或轻到中度症状无肺部弥漫性浸润、无其他系统累及的非严重免疫抑制，感染局限于肺部者，给予氟康唑200～400mg/d，6～12个月；或伊曲康唑200～400mg，每天1次，6～12个月。不能口服者，可予两性霉素B 0.5～1.0mg/(kg·d)（总剂量1～2g）。免疫抑制、临床表现危重、合并中枢神经系统感染或有播散性隐球菌感染患者治疗同隐球菌性脑膜炎的治疗方案，首选两性霉素B 0.7～1mg/(kg·d)联合氟胞嘧啶100mg/(kg·d)（口服，分4次；静脉分2～3次），至少8周，随后氟康唑200～400mg/d，或伊曲康唑200～400mg/d，至少12周。直到临床症状消失，肺部病灶吸收，CSF恢复正常。随访至少1年，防止复发。免疫功能不能恢复者需终生用药。

内科治疗效果不佳时，可考虑手术治疗。因剖胸探查或误诊为肿瘤等病变行病灶手术切除者建议术后常规应用抗隐球菌药物治疗，疗程一般认为不短于2个月。

另外，消除宿主易患因素有助于控制感染。对难治性感染，可联合试用其他如γ干扰素及白介素，以增强患者的主动免疫功能。

参考文献

1.《中国真菌学杂志》编辑委员会. 隐球菌感染诊治专家共识. 中国真菌学杂志，2010，5(2)：65-68.

2. Gilbert DN，Moellering RC，Eliopoulos GM，et al. The Sanford guide to antimicrobial therapy. 38th ed. Hyde Park：Antimicrobial Therapy Inc.，2008.

3. Perfect JR，Dismukes WE，Dromer F，et al Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease：2010 update by the infectious diseases society of America. Clin Infect Dis，2010，50(3)：291-322.

4. Goldman L，Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine，24th ed. Philadelphia：Saunders，2011.

第四节　肺诺卡菌病和肺放线菌病

胡必杰

放线菌是一大类微生物，仅少数种属对人致病，主要为放线菌属和诺卡菌属的部分菌种。因能形成有分枝的长丝，缠绕成团，且引起的疾病常呈慢性过程，酷似真菌感染，故多年来一直将它们列为真菌。然而，从这些微生物有细胞核无核膜、以分裂方式繁殖、对抗细菌药物敏感而对抗真菌药物不敏感等特性分析，分类学上应认为其是细菌。

一、肺诺卡菌病

肺诺卡菌病（pulmonary nocardiosis）是由诺卡菌（*Nocardia*）产生的肺部化脓性肉芽肿性病变，它是诺卡菌病中最重要和常见的类型。本病总体发病率低，近年来有所上升，可能与免疫功能低下宿主人群增多有关。美国每年新发病例数为500～1000例。实体器官移植患者中的发病率为0.7%～3.5%。我国虽有个案报告，但临床确诊病例罕见，病原学诊断技术不足是重要原因。

【病原体与发病机制】

引起人感染的主要为星型诺卡菌（约占85%）和巴西诺卡菌。诺卡菌是一种专性需氧的G^+杆菌，能形成气生菌丝，细长的分枝菌丝，形态与放线菌属相似，但菌丝末端不膨大。抗酸染色为弱阳性，呈珠状簇和分支细丝。在盐酸酒精中较短时间便能完全脱色，可凭借这一点与结核及其他分枝杆菌鉴别。营养要求不高，普通培养基上于室温或37℃均可生长，但繁殖速度慢，24小时仅形成针尖大肉眼可见的菌落，一般需2天～1周始见菌落。菌落可呈干燥或蜡样，颜色黄、白不等。

诺卡菌广泛分布于土壤中，可经呼吸道、皮肤或消化道进入人体致病，尚未有人人传播的报道。诺卡菌感染多见于老年男性，多数病例发病前有免疫功能低下的背景，如淋巴瘤、白血病、器官移植、长期应用皮质类固醇或其他免疫抑制剂，也是晚期艾滋病患者的一种重要机会性感染。

【病理】

主要病理改变为化脓性肉芽肿伴有大量中性粒细胞、

淋巴细胞和浆细胞浸润，组织坏死，形成脓肿，其内可发现革兰阳性分枝菌丝。肺组织可呈急性、亚急性或慢性化脓性病变，表现为融合性支气管肺炎、肺实变、坏死性肺炎伴空洞形成，并常累及胸膜产生胸腔积液或脓胸。可经血行播散引起脑脓肿和肾脓肿。

【临床表现】

部分发病隐匿，免疫功能低下患者则以急性形式起病。

常见症状有咳嗽、发热、胸痛、厌食、消瘦、倦怠，部分有脓痰或血痰，但非特异性，与肺结核、肺曲霉和隐球菌感染相似。部分患者可出现呼吸衰竭。有报告约1/3的患者伴发脑脓肿，常有严重头痛、呕吐、定向力障碍、认知损害以及意识模糊等。

外周血白细胞增多。胸部X线表现多为炎症浸润实变，其次为单个或多个结节影，30%的患者有脓肿形成且伴空洞，偶形成厚壁空洞。偶见粟粒样或弥漫性肺间质浸润灶，极少钙化，通常无纤维化。病变多分布于下叶。部分并发胸腔积液。

【诊断】

对于常规经验性抗生素治疗无效的肺炎，尤其有易感因素的宿主，需考虑本病。急性诺卡菌肺炎应与其他肺炎鉴别；亚急性或慢性感染的症状和胸部X线表现易与肺结核、其他真菌感染相混淆，必须依赖病原学检查明确诊断。当有肺内结节或空洞形成时，还应与肺肿瘤鉴别。

痰或下呼吸道分泌物、肺活检组织、胸腔积液标本的涂片和培养检查，是重要的确诊方法。我国临床上诺卡菌检出率低，可能因为对涂片的观察缺乏经验或者培养时间不够长而导致大量的漏诊漏检。痰标本中大量口腔寄居菌也常使诺卡菌生长受到抑制。

【治疗】

首选复方磺胺甲噁唑（SMZ-TMP），起始剂量TMP 15mg/(kg·d)，SMZ 75mg/(kg·d)，静注或口服，分2～4次。3～4周后TMP减至10mg/(kg·d)，分次口服。对磺胺类过敏或难治性感染，可用亚胺培南联合阿米卡星，治疗3～4周后改其他口服药物。国外有报道利奈唑胺600mg，口服，每天2次，可作为备选方案。也有使用米诺环素或莫西沙星。肺诺卡菌病治疗的全疗程，通常为3个月，免疫移植患者则需延长至6个月。

二、肺放线菌病

肺放线菌病（pulmonary actinomycosis）是放线菌感染肺部引起的慢性化脓性肉芽肿性疾病，常侵犯胸膜和胸壁。与诺卡菌病不同，肺放线菌病多为内源性感染。本病临床较为罕见，但误诊率极高。男性患病率是女性的2～3倍。过去几十年来，随着抗生素广泛应用和对口腔卫生的重视，肺放线菌病发病率呈现持续下降趋势。

【病原体与发病机制】

放线菌属（*Actinomyces*）为G^+杆菌，非抗酸性丝状菌，菌丝细长无隔，有分枝，直径0.5～0.6μm。培养比较困难，厌氧或微需氧。初次分离加5% CO_2可促进其生长，血琼脂平板上37℃ 4～6天可长出灰白或淡黄色微小圆形菌落。不形成气生菌丝，菌丝24小时后断裂成链球或链杆状，有的很像类白喉杆菌。临床常见菌种有以色列放线菌、牛放线菌、内氏放线菌、黏液放线菌和龋齿放线菌等，其中对人致病性较强的主要为以色列放线菌。在体内生长的放线菌呈分枝缠绕的小菌落，色黄，称"硫磺样颗粒"。将硫磺样颗粒制成压片或组织切片，镜下所见颗粒呈菊花状，中央为G^+的丝状体，周围为粗大的G^-棒状体，放线状排列。

放线菌系正常人口腔、龋齿、扁桃体隐窝中的常居菌。肺放线菌病多为带菌的口腔分泌物吸入而致病。超过半数的患者累及胸膜，产生胸膜炎、胸膜增厚或脓胸，甚至穿破胸壁形成脓肿，部分可溃破至皮下产生多发性瘘道，亦可侵犯至其他器官，但血行播散罕见。肺放线菌病常表现为多种菌的混合感染。

不良的口腔卫生、呼吸道屏障受损如酗酒是本病的主要危险因素。

【病理】

感染的肺组织呈化脓性肉芽肿改变，局部组织坏死，伴多发性小脓肿形成。脓肿内可见到硫磺样颗粒，周围为类上皮细胞、多核巨细胞、嗜酸性粒细胞和浆细胞，再外为纤维性病变。本病特点为破坏和增生同时进行，在病变结疤痊愈的同时，仍可向周围组织扩展。

【临床表现】

本病多缓慢起病，咳嗽常见，无痰或少量黏液痰。肺部形成单个或多发脓肿时，可出现高热和脓性痰，少数患者伴有咯血。典型者咳出物可见硫磺样颗粒。病变延及胸膜可引起胸痛，严重者侵入胸壁，出现皮下脓肿及瘘管形成。部分伴乏力、盗汗、贫血及体重减轻等慢性毒性症状。由于抗菌药物的早期使用，近年来国内外文献报道，典型的病例或出现胸壁脓肿并形成瘘管者，已不多见。

实验室检查可发现外周血白细胞总数和中性粒细胞比例增加。反映感染的指标如C反应蛋白、血沉等可中度升高。胸液呈草黄色、血性或脓性，通常以淋巴细胞为主，若为脓胸则常以中性粒细胞为主。

胸部X线表现，单侧或双侧病灶，形态多样，可呈现浸

润灶、结节、多个脓肿或空腔性病变等，常发生于外周和下叶。CT常显示肿块或结节病灶中央低密度和周围环状增强。胸腔积液比较常见，部分可出现胸壁累及甚至骨质破坏，酷似肿瘤表现。

【诊断】

肺放线菌病的临床症状和影像学表现均无特异性，保持对本病的警觉，是避免漏诊、误诊的前提。主要依赖微生物学和组织病理学检查确诊。简单的方法是在肺脓肿、脓胸或皮下瘘道的脓液内寻找硫磺样颗粒。颗粒经加水或氢氧化钾溶液处理后做光镜检查，能见到末端膨大成棒状的放线菌丝，革兰染色阳性，抗酸染色阴性即可确诊，但采用此法确诊的病例并不多见。

组织病理特点为化脓性肉芽肿，脓肿中可见放线菌颗粒，颗粒外周围上皮样细胞、巨噬细胞等，包绕纤维组织。经支气管镜肺活检(TBLB)、B超或CT引导下经皮肺穿刺活检，是重要的确诊手段。国内报告的病例，多数是疑似肺癌做外科手术而确诊。

必要时以防污染技术采集下呼吸道分泌物或病变肺组织做厌氧培养。放线菌生长缓慢，常需观察2周以上。培养放线菌阳性，但涂片无硫磺样颗粒时，需判别是感染菌抑或定植菌。

【治疗】

首选青霉素，需大剂量、长疗程。青霉素G 1000万～2000万U/d，静脉滴注，分次给予。或氨苄西林50mg/(kg・d)，静脉滴注，分次给予。2～6周后改用阿莫西林，每次0.5g，口服，每天3～4次。总疗程通常为3～6个月。也可选用多西环素、头孢曲松、克林霉素或红霉素。有研究表明，本菌对莫西沙星、万古霉素、利奈唑胺、厄他培南和阿奇霉素也敏感，但临床资料还需要积累。保持脓肿、脓胸及瘘道的引流通畅，脓胸患者经反复抽脓液无效时，应做切开引流。大咯血是手术指征。

参考文献

1. Kanne JP, Yandow DR, Mohammed TL, et al. CT findings of pulmonary nocardiosis. AJR Am J Roentgenol, 2011, 197(2): W266-272.

2. Longo D, Fauci AS, Kasper D, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.

3. Kolditz M, Bickhardt J, Matthiessen W, et al. Medical management of pulmonary actinomycosis: data from 49 consecutive cases. J Antimicrob Chemother, 2009, 63(4): 839-841.

4. Gilbert DN, Moellering RC, Eliopoulos GM, et al. The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy. 41st ed. Sperryville, VA: Antimicrobial Therapy, Inc., 2011.

第五节　其他肺部真菌病

瞿介明

17

一、肺组织胞浆菌病

组织胞浆菌病(histoplasmosis, HP)，分为两种。美洲型HP由荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)引起；非洲型HP由荚膜组织胞浆菌杜氏变种(*Histoplasma var. duboisii*)和马皮疽荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma farciminosis*)引起。这两种真菌培养的菌落和镜下形态相同。但杜氏变种在组织中的形态特殊，可见卵形、双折光胞壁的孢子，有时呈链状，仅少数患者表现为肺部慢性进行性或空洞性病变。临床主要表现为皮肤、淋巴结和骨的感染。好侵犯骨是本病的特点之一。播散型感染是本病最严重的表现，大多呈急性和消耗性。治疗同美洲型HP，必要时可辅以手术治疗。下面重点阐述美洲型肺荚膜组织胞浆菌病(pulmonary histoplasmosis capsulati)。

【病原与流行病学】

荚膜组织胞浆菌(*Histoplasma capsulatum*)，系土壤腐生菌，分布广泛。鸟粪和蝙蝠粪可能是重要病菌载体。属双相性真菌，在组织内呈酵母型，在室温和泥土中呈菌丝型。吸入被鸟类或蝙蝠粪便污染的泥土或尘埃中的真菌孢子后发生感染。人与人、人与动物之间并不直接传播。肺荚膜组织胞浆菌病主要流行于美洲、非洲、亚洲，欧洲少见。近年来我国有病例报告。

【临床表现】

(一)无症状型　占90%～95%。组织胞浆菌素皮肤试验呈阳性反应。肺部出现多发性钙化。

(二)急性肺型　有畏寒、发热、咳嗽、胸痛、肌肉痛及体重减轻。X线呈弥漫性结节状致密影。

(三)慢性肺型　约20%的患者无任何症状。本型常见症状为咳嗽、咳痰、发热、胸痛、咯血、呼吸困难、盗汗、消瘦。X线示早期常为边缘清楚的肺实变，后期呈结节状肿块，部分患者常在肺尖部出现空洞。

(四)播散型　大多数由急性肺型恶化引起。除上述症状外，尚可出现贫血，白细胞减少，进行性肝、脾肿大，皮肤、黏膜溃疡，全身淋巴结肿大。胸部X线通常呈粟粒性肺浸润、空洞形成及肺门淋巴结肿大。病程1～30个月。

(五)其他　包括肺结节(大部分呈钙化)、支气管结石、纵隔淋巴结炎、纵隔肉芽肿、纵隔纤维化、关节炎、中枢神经系统感染等。

17

【诊断】

流行区域接触史，出现发热、咳嗽、贫血、肝脾肿大和全身浅表淋巴结肿大者要高度疑似肺组织胞浆菌病。

传统的微生物学诊断包括直接镜检、培养以及组织病理学真菌检查阳性可确诊，呈白色真菌菌落，镜下可见特征性的齿轮状或棘状大分生孢子。组织病理学检查用过碘酸环六亚甲基四胺银染色，或过碘酸希夫染色，典型的表现为巨噬细胞内看到荚膜组织胞浆菌。

实验室诊断包括以下三个方面：

1. 抗原检测　尿液的抗原检出率高于血液（95% vs 86%），而且尿抗原检测被美国传染病学会（Infectious Disease Society of America，IDSA）和美国 ATS（American Thoracic Society）推荐用于监测对抗真菌治疗的反应。其准确性在以下两类人群中较高：①AIDS 患者合并播散型组织胞浆菌感染；②接触大量孢子后暴发的严重急性肺型患者。

2. 抗体检测　因为抗体产生需要 6～8 周左右，所以主要适用于慢性型，对于慢性脑膜炎型尤其重要，可能是唯一的实验室诊断线索。对于急性型，恢复期抗体效价比急性期升高 4 倍有诊断意义。

3. 组织胞浆菌皮肤试验　对诊断帮助不大。

本病表现和组织病理酷似马尔尼菲青霉病，流行区域亦重叠，须鉴别，真菌培养鉴定有助于确诊。该病主要需与肺结核等感染相鉴别。播散型感染应与内脏利什曼病、淋巴瘤、传染性单核细胞增多症、布鲁菌病等鉴别。

【治疗】

多数患者无须治疗，可在 1 个月内自愈。IDSA 提出明确的治疗指征有：①急性弥漫性肺部感染，症状中至重度；②慢性空洞性肺部感染；③播散型；④中枢神经系统感染。

根据疾病类型和病情严重程度，治疗有所不同（表 17-8-2）。

表 17-8-2　肺荚膜组织胞浆菌病推荐治疗方案（IDSA 2007，ATS 2011）

疾病类型		首选治疗	备注
急性肺型	轻-中度	症状<4 周，无须治疗； 症状持续>4 周，伊曲康唑 200mg qd 或者 bid，6～12 周	ATS：肾功能不全的患者更宜应用两性霉素 B 脂质体。 IDSA：不确定治疗是否能缩短病程
	中-重度	两性霉素 B 脂质体 3～5mg/(kg・d)或两性霉素 B 0.7mg/(kg・d)，1～2 周，序贯以伊曲康唑 200mg bid，12 周或可加用激素（泼尼松 40～60mg/d）1～2 周	在伊曲康唑治疗 2 周后，应监测伊曲康唑血药浓度； 监测肾功能、肝功能； 只是专家推荐，可能加快恢复
慢性空洞肺型		伊曲康唑（200mg bid，12～24 个月）； IDSA 建议最初 3 天伊曲康唑用量：200mg tid	ATS：持续治疗直到影像学无进展。 停止治疗后监测有无复发； 伊曲康唑血药浓度监测应在伊曲康唑治疗 2 周后进行，随后每 3～6 个月监测 1 次。 IDSA：治疗后仍有约 15%的复发率
播散型	中-重度	两性霉素 B 脂质体 3～5mg/(kg・d)或者两性霉素 B 0.7～1.0mg/(kg・d)，1～2 周，序贯以伊曲康唑 200mg bid，至少 12 个月（A-Ⅰ）	如果患者持续处于免疫抑制状态，有必要给予长期维持治疗； 监测尿抗原水平可能有助于治疗； 监测肾功能、肝功能
	轻-中度	伊曲康唑 200mg tid×3 天，随后 200mg bid，至少 12 个月（A-Ⅱ）	
其他	肺结节； 支气管结石； 纵隔纤维化； 纵隔肉芽肿	一般均不推荐抗真菌药物治疗； 仅当纵隔肉芽肿有症状时，予伊曲康唑 200mg qd 或 bid，6～12 周	肺结节需与恶性肿瘤鉴别； 支气管结石可行气管镜或外科手术去除； 纵隔肉芽肿引起气道阻塞时，考虑手术治疗

注：建议伊曲康唑口服混悬液（口服液生物利用度优于胶囊）

二、肺马尔尼菲青霉病

马尔尼菲青霉病（penicilliosis marneffei）由马尔尼菲青霉（*Penicillium marneffei*）引起，主要侵犯单核-巨噬细胞系统，多累及肺部组织。

【病原与流行病学】

马尔尼菲青霉属于青霉属，是已知青霉属中唯一的一种双向型真菌。该菌在 1956 年从越南自然死亡的中华竹

鼠的肝脏中首次发现，1959年被命名。分为菌丝相和酵母相。竹鼠是其宿主，主要通过呼吸道传播到人，经消化道传播的可能性也不能除外。

【临床表现】

起病隐匿或急性。潜伏期尚未完全确定。暴露于流行区域可能几周内即发病，也可能在许多年后出现感染。

（一）局限性马尔尼菲青霉病　病原菌进入人体后仅局限在入侵部位。以局限于肺部的感染最常见，系吸入孢子所致。临床表现不具特征性，极易误诊为支气管炎、支气管扩张或肺结核等。若免疫功能低下，有可能发展成播散性感染。

（二）播散性马尔尼菲青霉病　马尔尼菲青霉菌常侵犯单核-巨噬细胞系统，累及多个组织器官，临床表现多样，70%以上播散性感染累及皮肤。

【诊断】

流行区域的居民或曾到流行区域的旅行者或从事相关实验室的工作者，若出现长期发热、呼吸道症状，伴肝脾肿大、淋巴结肿大、贫血、皮疹、脓肿者，应高度怀疑该病。培养分离出病原菌及病理组织见典型细胞内孢子、细胞外腊肠形具横隔的孢子即可确诊。

本病局限性感染应与肺结核等感染相鉴别。播散性感染应与黑热病（内脏利什曼病）、淋巴瘤、传染性单核细胞增多症、布鲁菌病等鉴别。该病和播散型组织胞浆菌病的临床表现及穿刺物涂片镜检所见十分相似，强有力的抗真菌治疗对这两种疾病均有效，因此易被混淆。特异性间接荧光组织染色以及血清学抗原检测有助于鉴别，真菌培养有助于最后确诊。马尔尼菲青霉和曲霉细胞壁上有交叉抗原，故曲霉半乳甘露聚糖检测为阳性。

一旦诊断该病，需确定是否存在HIV感染，或其他免疫缺陷疾病。

【治疗】

两性霉素B是首选药物，对合并HIV感染者亦有较好疗效。但单纯两性霉素B治疗者在6个月内感染复发率很高。试验证实在HIV阳性的患者中，两性霉素B初始治疗2周后，口服伊曲康唑200mg，每天1次，维持治疗10周可有效降低复发率。伊曲康唑是合并HIV感染者预防本病复发的主要药物，一般需长期服用，在高效抗反转录病毒治疗并重建免疫功能后，方可考虑停用，否则易复发。有原发病者应积极治疗原发病。

参考文献

1. Kauffman CA. Histoplasmosis：a clinical and laboratory update. Clin Microbiol Rev，2007，20（1）：115-132.

2. Limper AH，Knox KS，Sarosi GA，et al. An official american thoracic society statement：treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. Am J Respir Crit Care Med，2011，183（1）：96-128.

3. Wheat LJ，Freifeld AG，Kleiman MB，et al. Clinical practice guidelines for the management of patients with histoplasmosis：2007 update by the Infectious Diseases Society of America. Clin Infect Dis，2007，45（1）：807-825.

第九章　肺部肿瘤

第一节　气管肿瘤

张　新

气管肿瘤（trachea tumor）指原发于气管的良、恶性肿瘤。人群中发病率约0.1/10万，占气管、支气管原发肿瘤的1%左右。男性略多于女性。儿童原发性气管肿瘤90%为良性。相反，成人只有不到10%为良性。发生部位以中下段偏多，恶性中以鳞癌、腺样囊性癌最多见，Webb BD报道分别为45.9%（34/74）和25.7%（19/74），其他少见的有类癌、黏液表皮样癌、未分化癌、腺癌、黑色素瘤、软骨肉瘤等。良性肿瘤包括上皮性肿瘤（乳头状瘤、涎腺型混合瘤）、间叶性肿瘤（平滑肌瘤、脂肪瘤、软骨瘤、神经鞘瘤、神经纤维瘤）及错构瘤等，其中软骨瘤最常见，多发于上部气管的环状软骨处。良性肿瘤种类多，形态不一，生长缓慢，表面光滑，黏膜完整，常有瘤蒂，不发生转移。但如切除不彻底则易复发。

气管肿瘤的常见症状为咳嗽、痰中带血、呼吸困难、喘

鸣、疲劳等。部分患者由于持续咳嗽而引起支气管痉挛以及肿瘤致不完全阻塞，有类似哮喘样表现。除气道症状外，恶性肿瘤尚有因浸润、转移引起的症状，如声嘶、上腔静脉阻塞综合征、吞咽困难等。体格检查通常无异常，有时听诊可发现近胸骨肺部呼吸音变粗或闻及喘鸣音，并可随体位而变化。

气管肿瘤的早期诊断困难，易误诊为支气管炎、支气管扩张及支气管哮喘等，长期误诊的病例并不少见，特别是腺样囊性癌经常表现为喘鸣，更易被误诊。因此在成年人的首发哮喘，长期顽固性呛咳，特别是伴有体位性气促、咯血等均应警惕气管肿瘤的可能性。仔细体检有助于区别气管肿瘤与支气管哮喘：气管肿瘤常表现为吸气性呼吸困难，有时出现“三凹征”，而支气管哮喘主要表现为呼气性呼吸困难；气管肿瘤的呼吸附加音为颈部最响的喘鸣音，音色单一，类似管乐器独奏，可向双肺传导，支气管哮喘的哮鸣音则表现为双侧肺部发出的附加音，音色类似管乐器合奏。

气管肿瘤的诊断手段很多，常规胸部平片不易发现病变，CT 和 MRI 检查不但可以发现病灶，清楚地显示病灶范围，且可诊断转移灶、肿大淋巴结。痰脱落细胞检查可对恶性肿瘤作出定性诊断。纤支镜检查可对病灶的形态、大小、范围有一较全面的了解，并可获组织学资料。但需注意气管腔过分狭窄的病例应避免由于操作后的出血、水肿而致窒息，可预先在纤支镜外套气管插管，以备在紧急情况下经纤支镜建立人工气道。另外，纤支镜检查时不能遗漏声带下部位。肺功能检查应包括最大吸气和呼气流量-容积曲线以揭示大气道阻塞。

气管肿瘤治疗原则要求彻底切除病变，防止复发和消除气管梗阻。肿瘤不能彻底切除者，也应减轻或解除气道梗阻，改善通气功能。多数气管肿瘤是恶性的，通常出现症状并作出诊断时已属晚期，许多患者没有完整肿瘤切除的可能。对于能够完整切除并一期重建气道的患者，手术是最好的选择。除少数患者外，成人气管通常可以切除近一半长度并安全地一期吻合。必须使用人工气管的情况极其少见，而安全可靠的人工气管尚有待于探索。对于不能手术病例，可采用气管腔内激光或电凝等姑息性治疗，也可用放疗等辅助治疗。对不能耐受治疗的病例，可在硬质或软质支气管镜引导下安置气管内支架以保持气道通畅。

气管鳞癌患者年龄多在 50 岁以上，男性占多数，可形成溃疡，局部淋巴结转移发生率很高，许多肿瘤被发现时局部侵犯严重，已不能切除，血行转移方式与肺癌相似。手术切除后易局部复发。术后 5 年生存率 20%～40%。位于气管后壁的鳞癌需与食管癌侵入气道相鉴别。

腺样囊性癌又称圆柱瘤，国内程贵余报道在原发性气管恶性肿瘤中发病率占 45%，常起病隐匿，进展缓慢，肿瘤外观上似乎是良性的，可广泛黏膜下浸润而不累及纵隔，约 10% 的患者有局部淋巴结转移，约 1/3 存在肺转移。术后 5 年生存率可达 60%～100%。但肿瘤侵及范围几乎总要比手术时所见或触摸到的范围广，术中冰冻病理检查切除标本的边缘至关重要。多数腺样囊性癌对放射敏感，因此所有手术可以切除者都应附加放疗。文献报道治疗后 5 年、10 年的生存率分别为 66%～100% 和 51%～62%。对于不能切除的腺样囊性癌，放疗也是较好的手段。

参考文献

Xiaoying Wang, Jingya Zhao, Xiaocong Fang, et al. Adenoid Cystic Carcinoma, Low-Differentiation Carcinoma, Squamous Cell Carcinoma: A Rare Evolution of a Tracheal Malignancy Within 27 Years. JCO, 2011, 29(17): e509-e511.

第二节　原发性支气管肺癌

白春学

原发性支气管肺癌（primary bronchogenic lung cancer）起源于支气管黏膜或腺体，简称肺癌（lung cancer）。肺癌是严重危害人类健康的疾病，根据世界卫生组织（WHO）2008 年公布的资料显示，肺癌无论是发病率（160 万/年）还是死亡率（140 万/年），均居全球癌症首位。在我国，肺癌也是癌症死亡的首要病因，过去 30 年登记的肺癌死亡率已增加了 464.8%，且发病率及死亡率还在增长。英国著名肿瘤学家 R. Peto 预言：如果我国不及时控制吸烟和空气污染，到 2025 年我国每年肺癌患者将超过 100 万，成为世界第一肺癌大国。肺癌预后很差，2/3 的患者确诊时已无手术机会。要改善肺癌生存率，需依靠规范有序的诊断、分期，以及根据其临床行为制订多学科治疗（综合治疗）方案，为患者提供可能治愈或有效缓解的优选方法。

【病因学】

肺癌的病因和发病机制尚未完全清楚，研究表明与下列因素有关。

（一）吸烟　大量研究资料表明，吸烟，特别吸纸烟，是肺癌死亡率进行性增加的首要原因。烟雾中尼古丁、苯并芘、亚硝胺和少量放射性元素钋等均有致癌作用，尤其易致鳞状上皮细胞癌和未分化小细胞癌。动物实验中也可通过纸烟烟雾和焦油诱发肺癌。

严格设计的回顾性和前瞻性调查结果表明，与不吸烟者比较，吸烟者发生肺癌的危险性平均高 9～10 倍，重度吸烟者至少可达 10～25 倍。吸烟量与肺癌之间存在着明显的量-效关系，开始吸烟的年龄越小，吸烟时间越长，吸烟量越大，肺癌的发病率和死亡率越高。一支烟的致癌危险性相当于 1～4mrad 的放射线，每天吸 30 支纸烟，相当于 120mrad 的放射线剂量。被动吸烟或环境吸烟也是肺癌的病因之一，其风险增加 20%～30%。戒烟后肺癌发病危险性逐年减少，戒烟 1～5 年后可减半。美国的研究结果表明，戒烟后 2～15 年期间肺癌发生的危险性进行性减少，此

后的发病率相当于终生不吸烟者。

（二）大气污染 无论是美国还是英国，城市居民的肺癌死亡率均高于乡村，而且随城市化的程度而升高。中国重工业城市的肺癌死亡率也高于轻工业城市。以往一直怀疑大气污染与肺癌的死亡率有关，现在研究表明工业废气中致癌物质污染大气，特别是细颗粒物（fine particulate matters，PM2.5）可含有3,4苯并芘、氧化亚砷、放射性物质、镍、铬化合物、不燃的脂肪族碳氢化合物等致癌物质。污染严重的大城市中，居民每日吸入空气中的苯并芘量可超过20支纸烟的含量，并增加纸烟的致癌作用。大气中苯并芘含量每增加1～6.2μg/1000m^3，肺癌的死亡率可增加1%～15%。

（三）职业因素 工业生产中接触与肺癌发病有关的特殊物质有石棉、砷、铬、镍、铍、煤焦油、芥子气、三氯甲醚、氯甲甲醚、烟草的加热产物，以及铀、镭等放射性物质衰变时产生的氡和氡子气、电离辐射和微波辐射等。这些因素可使肺癌发生危险性增加3～30倍。从接触到发生肺癌的时间与暴露的程度有关，通常超过10年，平均为16～17年。其中石棉是世界公认的致癌物质，可能是人类肺癌中最常见的职业因素。接触石棉的工人中，肺癌、胸膜和腹膜间皮瘤的发病率平均较高，潜伏期可达20年或更久。此外，铀暴露和肺癌发生之间也有很密切的关系，特别是小细胞肺癌，吸烟可明显加重这一危险性。

（四）饮食 较少食用含β胡萝卜素的蔬菜和水果，肺癌发生的危险性升高。血清中β胡萝卜素水平低的人，肺癌发生的危险性也高。流行病学调查资料也表明，较多地食用含β胡萝卜素的绿色、黄色和橘黄色的蔬菜和水果，可减少肺癌发生的危险性，这一保护作用对于正在吸烟的人或既往吸烟者特别明显。

（五）遗传因素 虽然肺癌没有明显的孟德尔遗传模式，但其许多特征提示可能与家族相关。如*Rb*基因和*p53*基因遗传突变可能会发生肺癌。肺癌患者的一级亲属患肺癌或其他肿瘤的危险性增加2～3倍，且其发生可能与吸烟并不相关。基因流行病学研究也提出了P_{450}酶或染色体脆性（致突变物敏感性）基因型与肺癌发生相关。

（六）基因改变 肺癌细胞有许多基因损害，包括显性癌基因的激活和抑癌基因或隐性癌基因的失活。实际上，肺癌细胞可能有多种（可能≥10）基因异常。如对显性基因来说，有*ras*癌基因家族编码区（尤其是肺腺癌的K-*ras*基因）的点突变；*myc*癌基因家族的扩增、重组和（或）转录控制丧失（*c*-、*N*-和*L*-*myc*；在非小细胞肺癌中发现*c*-*myc*改变，然而在小细胞肺癌中发现所有的*myc*家族成员都有改变）；以及*bcl*-*2*、*Her*-*2*/*neu*和端粒酶基因的过度表达。非小细胞肺癌有*ras*基因突变者预后不良，而小细胞肺癌出现*c*-*myc*扩增者预后差。

（七）其他 某些肺疾病与肺癌发病有关。慢性支气管炎患者较无此病者肺癌发病率高1倍；结核灶瘢痕可发生腺癌。此外，病毒和真菌感染，土壤中硒和锌含量的降低也可能与肺癌发生有关。

【病理学】

1976年，WHO曾将肺癌分为：鳞状上皮细胞癌（鳞癌）、小细胞未分化癌、大细胞癌、复合性上皮样癌和腺癌、类癌、支气管腺体肿瘤、上皮样乳头状瘤"混合瘤"及癌肉瘤、肉瘤、间皮瘤、黑色素瘤和未分类肿瘤13类。

1981年WHO将这一分类减少为6种：①鳞癌，包括梭形细胞（鳞）癌；②腺癌，包括腺管状腺癌、乳头状腺癌、细支气管癌、肺泡细胞癌；③腺鳞癌；④未分化癌：分为小细胞癌（包括燕麦细胞型、中间细胞型、复合细胞型）和大细胞癌，包括巨细胞癌、透明细胞癌；⑤类癌（肺内分泌肿瘤）；⑥支气管腺癌，包括腺样囊性癌、黏液上皮样癌和肺泡细胞癌。

目前，为临床应用方便将肺癌分为鳞癌、腺癌、大细胞癌和小细胞癌四类。从治疗角度出发，临床又常将其概括为小细胞肺癌（small cell lung cancer，SCLC）和非小细胞肺癌（non small cell lung cancer，NSCLC）两大类。

（一）鳞癌 此型肺癌最易发展成息肉或无蒂肿块，主要位于支气管腔，易阻塞管腔引起阻塞性肺炎。有时鳞癌也发展成周围型，倾向于形成中央性坏死和空洞。显微镜下，鳞癌的特征是由很多典型的有丝分裂细胞构成，细胞生长呈复层，形成有角化碎屑的网称为上皮珠。细胞由不同的细胞间桥连接，构成毛刺外观。

与其本身的恶性程度一致，支气管上皮可表现为鳞状化生或转变为原位癌。鳞癌倾向于通过支气管管壁生长，也向中央播散。所以在诊断前，生于较小支气管的鳞癌，已长入较大的支气管。鳞癌也常通过侵犯血管和淋巴管后转移到局部淋巴结或远处。

（二）腺癌 腺癌常表现为周围型肺实质肿块。显微镜下可见到腺癌由新生的立方和柱状细胞构成，倾向于形成由纤维基质支持的腺样结构。核可变大或不规则，含有明显的核仁，胞浆中可见黏蛋白。腺癌早期即可侵犯血管、淋巴管，常在原发瘤引起症状前即已转移。2011年国际肺癌研究学会、美国胸科学会和欧洲呼吸学会（IASLC、ATS、ERS）联合推出了肺腺癌的国际多学科分类新标准，首次提出了分别适用于手术切除标本、小活检及细胞学的分类方法。新分类标准不再使用细支气管肺泡癌（BAC）和混合型腺癌的名称，而代之以原位腺癌（AIS）和微浸润腺癌（MIA）的命名；AIS被定义为≤3cm局限性小腺癌，癌细胞呈贴壁生长，无间质、血管或胸膜浸润，无乳头或微乳头结构，肺泡腔内无癌细胞聚集；MIA则被定义为≤3m局限性腺癌，癌细胞以贴壁生长方式为主且浸润灶≤5mm。浸润性腺癌可被分为贴壁为主型、腺泡为主型、乳头为主型、微乳头为主型和实性为主型伴黏液产生共5个亚型，对浸润性腺癌提倡全面而详细的组织学诊断模式。浸润性腺癌的

变异型则包括浸润性黏液腺癌（之前的黏液型 BAC）、胶样腺癌、胎儿型腺癌、肠型腺癌。

（三）大细胞肺癌　与鳞癌和腺癌比较，大细胞肺癌缺乏自身特征，由带丰富胞浆的较大的恶性细胞组成。倾向于发生在周围肺实质。诊断率与送检标本是否得当和病理学检查是否全面有关，电镜研究常会提供帮助。这类肿瘤生长迅速，常侵犯淋巴结和血管，易转移到局部淋巴结和远处器官。

（四）SCLC　通常发生于大支气管，浸润支气管壁，造成管腔狭窄，但不形成分散的支气管内肿瘤。显微镜下可见到肿瘤由相当于淋巴细胞 2～4 倍大小的恶性细胞组成。核充满染色质，核仁大小类似，很多细胞处于有丝分裂状态。胞浆通常不多，然而有些称为中间亚型的小细胞肺癌可有较多的胞浆。由于在其发生发展的早期多已转移到肺门和纵隔淋巴结，并由于它易侵犯血管，在诊断时大多已有肺外转移。

（五）其他　有人认为，如果对肿瘤的各部分进行充分的组织学检查，很多肺癌可有两种甚至四种细胞类型，其中以鳞腺癌比较常见。将肿瘤分为不同的细胞类型并不意味着它只由一种类型的细胞组成，只说明该细胞类型占优势。还可将鳞癌和腺癌进一步分为分化好，中度分化和分化差 3 种。分化好者可能生长慢、转移晚，预后较好。SCLC 和大细胞肺癌基本都是未分化的，不适合这种区分。

【临床表现】

近 5%的肺癌患者无症状，仅在胸部影像学检查时发现。绝大多数患者可表现或多或少与肺癌有关的症状与体征，可按部位分为支气管-肺局部、肺外胸内扩展、胸外转移和非转移性胸外表现 4 类。

1. 支气管-肺局部表现　常有刺激性干咳，或被患者描述为“吸烟性咳嗽”。少数表现为高调金属音性咳嗽或刺激性呛咳。肿瘤向管腔内生长时可有间歇或持续性痰血，表面糜烂严重侵蚀大血管者时可出现痰血或少量咯血。肿瘤向支气管内生长并引起部分阻塞时，可有呼吸困难、喘息，偶尔表现为哮鸣伴局限或单侧哮鸣音。气道阻塞还可引起阻塞性肺炎和肺不张。阻塞性肺炎可出现在近 1/3 的患者中，表现为肺炎或肺脓肿，伴发热、咳嗽等呼吸道症状。因其经抗生素治疗即可改善，易误诊为炎症。近半数患者可有模糊或难以描述的胸痛或钝痛，可为炎症波及部分胸膜或胸壁引起，也可为肿瘤侵犯所致。

2. 肺外胸内扩展表现　近 15%的患者肿瘤向肺外生长进入胸腔、胸壁、纵隔或侵犯附近结构和神经而引起相应症状。约 5%的患者表现为声音嘶哑和上腔静脉阻塞综合征。声音嘶哑是由于肿瘤或转移性癌性淋巴结肿大压迫喉返神经引起，多见于左侧。上腔静脉阻塞综合征是由于上腔静脉被附近肿大的转移性淋巴结压迫或右上肺的原发性肺癌侵犯，或者腔静脉内癌栓阻塞静脉回流引起。表现为头面部和上半身瘀血水肿，颈部肿胀，颈静脉怒张，患者常主诉进行性领口变紧，前胸壁可见到扩张的静脉侧支循环。

肺尖部肺癌又称肺上沟瘤（Pancoast 瘤），易压迫颈部交感神经引起同侧瞳孔缩小、上眼睑下垂、额部少汗等体征，称 Horner 综合征。

约 10%的患者有不同程度的胸水，通常提示肺淋巴回流受阻或肿瘤转移累及胸膜。1%的患者表现为吞咽困难，是由于肿瘤转移至食管旁的淋巴结造成食管部分阻塞引起。

3. 胸外转移表现　3%～10%的患者可见到胸腔外转移症状、体征。以 SCLC 居多，其次为未分化大细胞肺癌、腺癌、鳞癌。可表现为颅内转移的神经症状，包括颅内压增高，如头疼、恶心、呕吐、精神状态异常。少见的症状为癫痫发作、偏瘫、小脑功能障碍、定向力和语言障碍。此外还可有脑病，小脑皮质变性，外周神经病变，肌无力及精神症状。

1%～2%的患者由于肿瘤转移到骨骼，引起骨痛和病理性骨折。常见于 SCLC。大多为溶骨性病变，少数为成骨性。肿瘤转移至脊柱后可压迫椎管引起局部压迫和受阻症状。此外，也常见股骨、肱骨和关节转移，甚至引起关节腔积液。

肿瘤也可转移到腹部，但是很少见到以腹部肿块为主诉的就诊者。部分 SCLC 可转移到胰腺，表现为胰腺炎或阻塞性黄疸症状。其他细胞类型的肺癌也可转移到胃肠道、肾上腺和腹膜后淋巴结，多无临床症状，需要依靠 CT、MRI 或 PET 作出诊断。

4. 胸外表现　非转移性胸外表现称为副癌综合征。近 2%的肺癌患者初诊是因为全身症状或这些与肿瘤远处转移无关的症状和体征，缺乏特异性，主要表现为以下几方面。

（1）库欣综合征：最常见的为 SCLC 或支气管类癌。约 2%～5%的 SCLC 患者会有这一表现，在瘤组织中甚至循环血中可测到促肾上腺皮质激素（ACTH）增高。这种激素虽然有自主的生理性作用，但不同于正常的激素，因为地塞米松不能抑制 ACTH 在尿中的终末代谢物 17-OHCS。

（2）抗利尿激素分泌：可引起厌食、恶心、呕吐等水中毒症状，还可伴有逐渐加重的神经并发症。其特征是低钠（血清钠＜135mmol/L），低渗（血浆渗透压＜280mOsm/kg）。

（3）类癌综合征：典型特征是皮肤、心血管、胃肠道和呼吸功能异常。主要表现为面部、上肢躯干的潮红或水肿、胃肠蠕动增强、腹泻、心动过速、喘息、瘙痒和感觉异常。这些阵发性症状和体征与肿瘤释放不同的血管活性物质有关，除了 5-羟色胺外，还包括缓激肽、血管舒缓素和儿茶酚胺。

（4）异位促性腺激素：合并异位促性腺激素的肺癌不多，大部分是大细胞肺癌，主要为男性轻度乳房发育和增生性骨关节病。

(5) 低血糖:这是胰岛素分泌增加或胰岛素样活动的结果,见于鳞癌,切除肿瘤后可减轻。

(6) 高钙血症:可由骨转移或肿瘤分泌过多甲状旁腺素相关蛋白引起,常见于鳞癌。患者表现为嗜睡、厌食、恶心、呕吐和体重减轻及精神变化。切除肿瘤后血钙水平可恢复正常。

(7) 神经肌肉表现:癌性神经肌肉病变是肺癌最常见的非转移性胸外表现,发生率近15%。一组病例研究发现,其中56%为SCLC,22%为鳞癌,16%为大细胞肺癌,5%为腺癌。半数患者没有其他的肺癌症状,而且1/3的神经肌肉病变发生在其他症状出现前或肺癌明确诊断前一年,因此推论这些症状与转移无关。主要异常有:①小脑退行性变:如共济失调,眩晕,构音障碍;②运动神经病变:表现为进行性消耗,虚弱和肌纤维自发性收缩;③多神经炎合并混合的运动和感觉障碍;④感觉性神经病变:常开始于麻木,有时面部肢体疼痛,逐渐丢失全身的各种感觉,反射减弱,偶尔出现耳聋;⑤精神异常:进行性痴呆,时有抑制性精神错乱,木僵或精神不稳定;⑥肌病:表现为萎缩性轻瘫,特别是肢体肌肉和近端肢体;⑦多发性肌炎:特别是肌肉和近端肢体肌肉疲劳,如盆部和大腿肌肉,消耗明显而且有原发肌纤维变性;⑧自主神经系统异常:如体位低血压;⑨骨骼表现:支气管肺癌最常见的末梢体征是杵状指,有时合并肥大性骨关节病。

【诊断】

只有具备充分警惕性,特别是筛查,才能提高早期诊断率,明显改善预后。

(一) 提高早期诊断意识 对于40岁以上吸烟者,具有以下特点者应立即采取相应的检查以便早期诊断:①持续2周以上刺激性咳嗽,治疗无效;②原有慢性呼吸道疾病,近期出现咳嗽性质改变;③单侧局限性哮鸣音,不因咳嗽改变;④反复同一部位肺炎,特别是肺段肺炎;⑤原因不明的肺脓肿,无异物吸入史和中毒症状,抗生素治疗效果差;⑥原因不明的关节疼痛及杵状指(趾);⑦影像学发现局限性肺气肿,肺段或肺叶不张,相通支气管可疑狭窄;⑧孤立性圆形、类圆形病灶和单侧肺门阴影增浓、增大;⑨原有稳定性肺结核病灶,其他部位出现新病灶,抗结核治疗后病灶反而增大或形成空洞,痰结核菌阴性;⑩不明原因的迁移性、栓塞性下肢静脉炎。

(二) 影像学检查

1. 中央型肺癌 肿瘤向管腔内生长可引起支气管阻塞征象。阻塞不完全时呈现段、叶局限性气肿。阻塞完全时,则表现为段、叶不张。肺不张伴有肺门淋巴结肿大时,下缘可表现为倒S状影像(图17-9-1),是中央型肺癌特别是右上叶中央型肺癌的典型征象。引流支气管被阻塞后,易导致远端肺组织继发性肺炎或肺脓肿。抗生素治疗后吸收多不完全,易复发。若肿瘤向管腔外生长,可产生单侧性、不规则的肺门肿块。肿块亦可能由支气管肺癌与转移性肺门或纵隔淋巴结融合而成。CT支气管三维重建技术(仿真内镜)可发现段支气管以上管腔内的肿瘤或狭窄(图17-9-2)。



图17-9-1 右上叶肺癌引起肺不张(下缘呈S状)

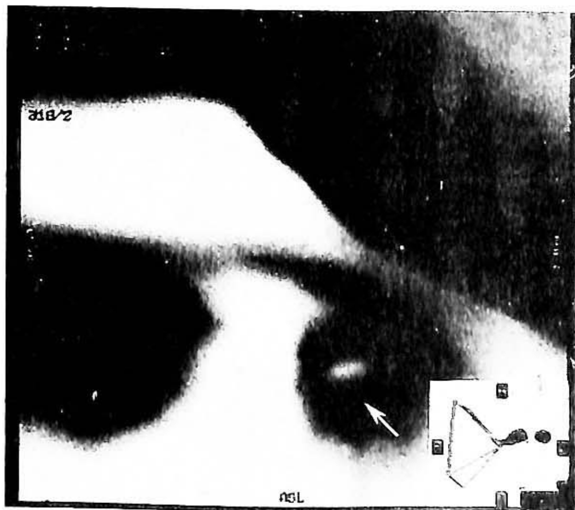


图17-9-2 段支气管新生物仿真内镜影像特征箭头指处示管腔内新生物,纤支镜病理报告为腺癌

2. 周围型肺癌 早期多呈局限性小斑片状阴影,边缘不清,密度较淡,易误诊为炎症或结核。随着肿瘤增大,可形成直径约0.5~1cm,密度较高,边缘毛糙的小结节状阴影。肿瘤增大至直径2~3cm后,则呈圆形或类圆形结节,密度增高,边界清楚。可表现为分叶状、有脐凹或细毛刺状阴影(图17-9-3A、B)。高分辨CT可清晰地显示肿瘤分叶、边缘毛刺、胸膜凹陷征,甚至钙质分布类型、支气管充气征和空泡征(图17-9-4)。

如肿瘤向肺门淋巴结蔓延,可见其间引流淋巴管增粗形成条索状阴影伴肺门淋巴结增大。癌组织坏死与支气管

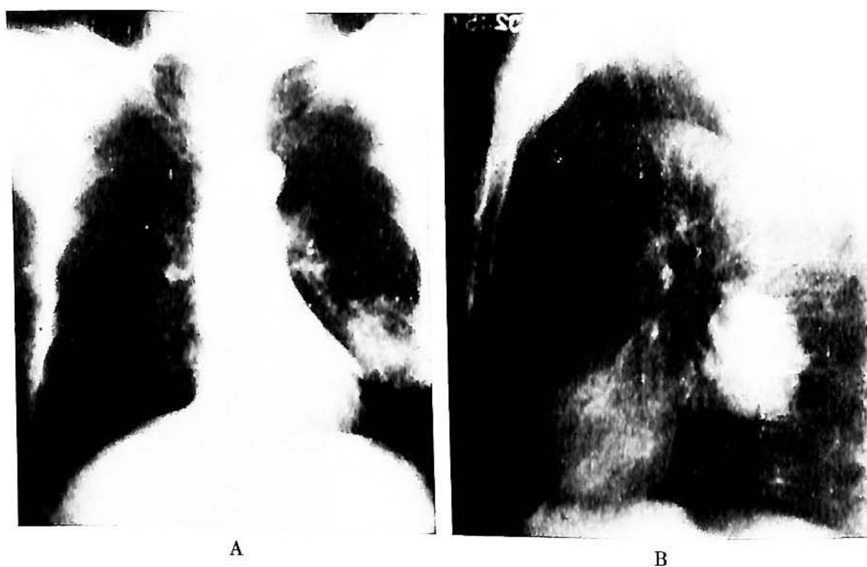


图 17-9-3 周围型肺癌胸片改变

A. 左下叶肺癌未分化癌(后前位) B. 左下叶肺癌未分化癌(侧位)



图 17-9-4 高分辨 CT

左下肺后段腺癌显示胸膜凹陷征和空泡征

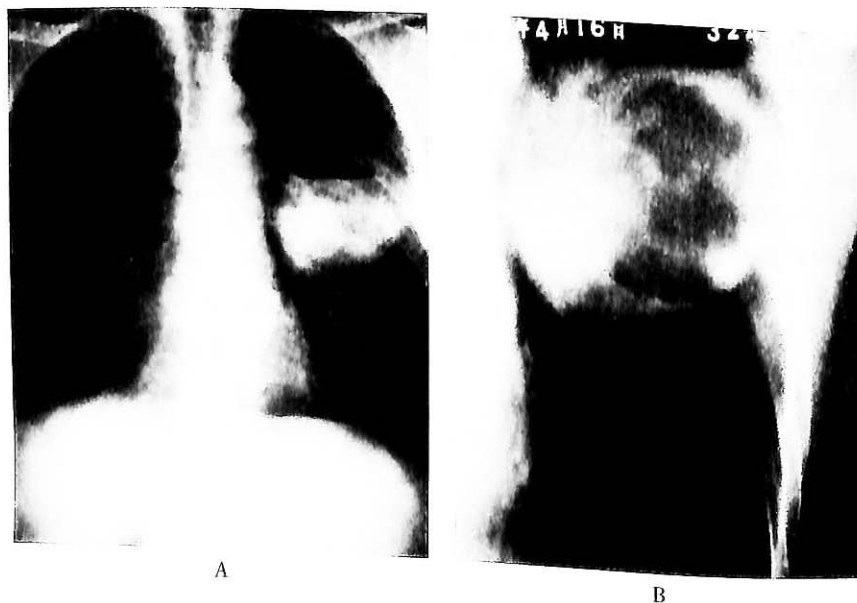


图 17-9-5 癌性空洞

A. 左下叶癌性空洞(内有液平) B. 左肺癌性空洞(体层片)巨大空洞，其内壁凹凸不平

相通后,表现为厚壁、偏心、内缘凹凸不平的癌性空洞(图17-9-5A、B)。继发感染时,洞内可出现液平。腺癌影像学表现多种多样,可表现为类似支气管肺炎的斑片状浸润阴影。

3. 细支气管肺泡癌 结节型的细支气管肺泡癌X线多表现为单个的圆形阴影。如为弥漫型,则为两肺大小不等的结节样阴影,边界清楚,密度较深。随病情发展逐渐增多,增大,甚至融合成肺炎样片状阴影。病灶间常有增深的网状阴影,有时可见支气管充气征(图17-9-6)。



图17-9-6 细支气管肺泡癌

常规胸片分辨率有限和存在死角,很难发现直径小于5～6mm的病变,少数支气管内肿瘤和原位癌也可漏诊。因此,对于怀疑肺癌者需要CT检查。病灶边缘欠光滑有毛刺常提示为恶性病变。然而,病灶边缘光滑也不能除外恶性病变。病灶内存在钙化,尤其是位于中央,均匀环状或爆米花样分布常提示为良性病变,但原发性支气管肺癌偶可出现偏心钙化。

(三)细胞学检查 如果收集痰标本方法得当,3次以上痰标本可使中央型肺癌诊断率提高到80%,周围型肺癌诊断率达50%。如果患者的痰量不多,可通过吸入加温的10%～15%生理盐水或20%丙二醇(丙烯乙二醇)导痰。影响痰细胞学诊断正确性的因素有:

1. 痰标本不适当,无肺泡巨噬细胞时常提示痰标本可能不是来自下呼吸道,痰中混有脓性分泌物可引起恶性细胞液化;

2. 送检标本次数少,少于3次的系列痰标本可明显减少阳性检出率;

3. 细胞病理学家经验,不但需要尽可能仔细地检查痰涂片的全部视野,而且还需要丰富的识别恶性细胞的能力。

支气管镜检查时灌洗物、刷检物,浅表淋巴结穿刺,经皮或经支气管镜穿刺标本的细胞学检查也可对诊断提供重要帮助。

(四)支气管镜 已被广泛地应用于中央型和周围型病变诊断。对于支气管镜可见的支气管内病变,刷检诊断率可达92%,活检诊断率可达93%。支气管镜检查缺点是活检得到的标本量较少,偶尔在处理黏膜下深部病变时,活检钳不能夹到恶性细胞,可出现假阴性结果,此时增加支气管镜针吸检查可提高诊断率。经支气管镜肺活检(transbronchoscopic lung biopsy,TBLB)可显著提高周围型肺癌诊断率。对于直径大于4cm的病变,诊断率可达50%～80%。但对于直径小于2cm的病变,诊断率仅20%左右。

近年自荧光支气管镜(AFB)和支气管内超声(EBUS)对肺癌早期诊断发挥越来越重要的作用。AFB可实时采集图像,检测出气管支气管黏膜中很小区域的荧光变化。对气管支气管树上异常荧光区域黏膜的活检可增加小的恶变前病灶(发育异常)或早期恶变(原位癌)的检出率。EBUS可将支气管镜和超声系统联合起来,弥补肉眼不足,提高外周孤立肺结节活检阳性率,提高对纵隔淋巴结分期准确度,提高早期支气管内肿瘤(原位癌)检出率,并可指导局部治疗。

(五)针吸细胞学检查 可经皮或经支气管镜进行针吸细胞学检查。还可在超声波、X线或CT引导下进行,目前常用的主要为浅表淋巴结和经超声波引导针吸细胞学检查。

1. 浅表淋巴结针吸细胞学检查 可在局麻或不麻醉时对锁骨上或腋下肿大浅表淋巴结做针吸细胞学检查。对于质地硬、活动差的淋巴结可得到很高诊断率。

2. 经皮针吸细胞学检查 对周围型肺癌诊断率可达到95%。病变靠近胸壁者可在超声引导下针吸活检,病变不近胸壁时,可在透视或CT引导下穿刺针吸或活检。由于针刺吸取的细胞数量有限,可出现假阴性结果。为提高诊断率,可重复检查。约29%的病变最初细胞学检查为阴性,重复检查几次才发现恶性细胞。因此,高危人群的最初针吸细胞学诊断阴性时,不应放松警惕,还需进一步做针刺细胞学随访或肺活检等诊断性检查,直到病理证明为恶性或特异性的良性病变为止。经皮针吸细胞学检查常见并发症是气胸,发生率约25%～30%。肺压缩少于25%者通常可自行吸收,气胸量较多者需胸穿抽气或插管闭式引流。发生气胸的主要诱发因素是原有慢性阻塞性肺疾病(简称慢阻肺)。有研究表明给慢阻肺患者做经皮针吸细胞学检查后,气胸发生率可达46%,而无慢阻肺者仅有7%。

3. 经支气管镜针吸细胞学检查 对于周围型病变和气管、支气管旁淋巴结或肿块,可经支气管镜针吸细胞学检查。与TBLB合用时,可将中央型肺癌的诊断率提高到95%,弥补活检钳夹不到黏膜下病变时所造成的漏诊。

(六)其他活组织检查 手术摘除浅表淋巴结,如锁骨上、前斜角肌或腋下淋巴结做病理检查,可判断有无肿瘤转移及其细胞类型。纵隔镜检查可明确有无纵隔淋巴结转移,对判断手术切除肿瘤可能性颇有帮助。胸腔积液性质不明,疑有胸膜肿瘤或肺癌转移时,可采用胸膜活检或在胸

腔镜直视下活检。

（七）剖胸探查　对高度怀疑肺癌的病例，经上述各种方法检查都未能确诊且可耐受手术者，应及时剖胸探查，以免失去手术切除机会。

（八）核医学检查　某些核素，如^{67}镓(^{67}Ga)-枸橼酸、^{169}镱(^{169}Yb)-枸橼酸、^{57}钴(^{57}Co)-博来霉素、^{113}铟(^{113}In)-博来霉素或^{99m}锝(Tc^{99m})-博来霉素等有亲肿瘤特性，在正常和非肿瘤部位浓聚较少，有助于鉴别结节的良、恶性，但特异性差，假阳性可高达35%左右。正电子发射计算机体层扫描(PET)对肺癌的敏感性可达95%，对发现转移病灶也很敏感，特异性最多达90%，可作为临床上肺癌分期、评价疗效以及复发和转移的参考依据。

（九）肿瘤标志物检查　部分肺癌患者的血清和切除的肿瘤组织中，含有一种或多种生物活性物质，如激素、酶、抗原和癌胚蛋白等。其中神经元特异性烯醇化酶(NSE)、胃泌素释放肽前体(ProGRP)对小细胞癌较敏感。癌胚抗原(CEA)在肺腺癌中阳性率达60%～80%，鳞癌相关抗原(SCC-Ag)和细胞角蛋白19片段(CYFRA21-1)等对诊断和鉴别诊断、观察病情变化也有帮助。但是这些癌标志物往往敏感性还不够高，往往在肿瘤负荷较重时才显著升高，限制了其早期诊断的临床价值。但是我们的研究表明，多个癌标志物的联合检测可以部分弥补其不足。胸液肺癌标志物的诊断价值有时高于血清检查，但是已为晚期。

（十）早期筛查　以往常规筛查方法为胸片，但是2011年8月新英格兰医学杂志发表的大规模低剂量CT(LDCT)对比胸片筛查肺癌的随机对照研究结果表明，对高危人群用LDCT筛查肺癌可较胸片降低20%的肺癌死亡率($P=0.004$)。基于这一里程碑式研究，美国国家癌症协作网推荐对所有年龄55～74岁，吸烟≥30年×包，或者年龄≥50岁，吸烟≥20年×包并有额外的肺癌危险因素人群进行年度LDCT筛查，并制订了详细随访方案。对于如何判断结节良恶性，如何在避免漏诊的同时减少不必要的有创检查，则需要临床医师的经验和进一步科学化随访流程，使用得当即会对肺癌防治发挥重要作用。图17-9-7为肺部结节诊疗流程图。

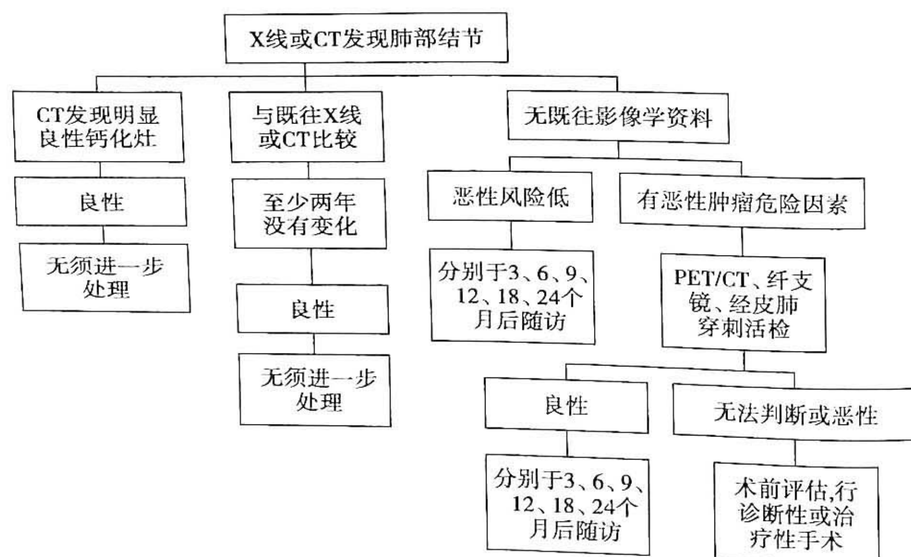


图17-9-7　肺部结节诊疗流程图

虽然也有研究提出LDCT筛查的危害，包括潜在的辐射诱发癌变、假阳性率高、过度诊断和增加医疗费用，但是该研究表明LDCT组相比胸片组总死亡率同样下降，提示一年一度LDCT放射性并未对人体产生不利影响，跟踪报道肺癌发生率仅为1%，且无法证明是放射线造成的。目前尚无统一的肺癌筛查方法，但是有一定规律可循。美国国家癌症网络发布的2012年LDCT筛查肺癌指南值得参考，对年龄55～74岁，吸烟≥30年×包，或者年龄≥50岁，吸烟≥20年×包并有额外肺癌危险因素人群推荐年度筛查。

我国应该建立自己的肺癌筛查标准。原因是我国除了吸烟外，还存在PM2.5空气污染问题。应该将吸烟者和严重污染环境接触者均列为高危人群，及时接受肺癌筛查。至于医疗费用，中国LDCT价格便宜，仅为美欧的几十分之一，或者仅为胸片的2倍。此外，早期诊断不但可提高生存率，而且还可较其他晚期治疗节省大量医疗费用。所以我们更应该提倡早期筛查，而且可通过其他检查方法进行鉴别避免过度诊断，如定期随访LDCT和肿瘤标志物有助于综合鉴别判断和早期诊断。

【分期】

肺癌分期对选择恰当的治疗方法和判断预后具有重要意义。分期是用简洁的语言来描述原发瘤的位置和大小，向肺外生长的情况，有无局部、肺门和纵隔淋巴结转移及远

处脏器的转移。

（一）TNM 分期 2009 年 7 月国际肺癌研究学会(IASLC)公布了第 7 版肺癌 TNM 分期系统，见表 17-9-1、表 17-9-2。

表 17-9-1 肺癌的 TNM 分期

原发肿瘤(T)	
T_X：	原发肿瘤大小无法测量；或痰脱落细胞，或支气管冲洗液找到癌细胞，但影像学或支气管镜没有可视肿瘤
T_0：	没有原发肿瘤的证据
Tis：	原位癌
T_{1a}：	原发肿瘤最大径≤2cm，局限于肺和脏层胸膜内，镜下肿瘤没有累及叶支气管以上*(即没有累及主支气管)；或局限于气管壁的肿瘤，无论大小，无论是否累及主支气管
T_{1b}	肿瘤最大径＞2cm，≤3cm
T_{2a}：	肿瘤大小或范围符合以下任何一点： 肿瘤最大径＞3cm，≤5cm； 累及主支气管，但距隆突≥2cm； 累及脏层胸膜； 扩展到肺门的肺不张或阻塞性肺炎，但不累及全肺
T_{2b}	肿瘤最大直径＞5cm，≤7cm
T_3：	任何大小的肿瘤已直接侵犯下述结构之一者：累及胸壁(上沟癌)、膈肌、纵隔胸膜或心包，肿瘤位于距隆突 2cm 以内的主支气管但未累及隆突；全肺不张或阻塞性炎症；原发肿瘤同一肺叶出现卫星结节；原发肿瘤最大径＞7cm
T_4：	任何大小的肿瘤已直接侵犯下述结构之一者：纵隔、心脏、大血管、气管、食管、椎体、隆突；原发肿瘤同侧不同肺叶出现卫星结节
区域淋巴结(N)	
N_X：	区域淋巴结转移不能评价
N_0：	没有区域淋巴结转移
N_1：	转移至同侧支气管周围淋巴结和(或)同侧肺门淋巴结，和原发肿瘤直接侵及肺内淋巴结
N_2：	转移至同侧纵隔和(或)隆突下淋巴结
N_3：	转移至对侧纵隔和(或)对侧肺门淋巴结和(或)同侧或对侧斜角肌或锁骨上淋巴结
远处转移(M)	
M_X：	远处转移不能评价
M_0：	无远处转移
M_{1a}：	原发肿瘤对侧肺叶出现卫星结节；胸膜播散(恶性胸腔积液*、心包积液或胸膜结节)
M_{1b}：	有远处转移(肺/胸膜除外)

注：*大部分肺癌患者的胸腔积液是由肿瘤所引起的，如果胸水的多次细胞学检查未能找到癌细胞，胸水又是非血性和非渗出性的，临床判断该胸水与肿瘤无关，这种类型的胸水不影响分期

表 17-9-2 TNM 与临床分期的关系

隐性癌	$T_X N_0 M_0$
0 期	$TisN_0 M_0$
Ⅰa 期	$T_1 N_0 M_0$
Ⅰb 期	$T_{2a} N_0 M_0$
Ⅱa 期	$T_1 N_1 M_0$；$T_{2b} N_0 M_0$，；$T_{2a} N_1 M_0$
Ⅱb 期	$T_{2b} N_1 M_0$；$T_3 N_0 M_0$
Ⅲa 期	$T_{1\sim3} N_2 M_0$；$T_3 N_{1\sim2} M_0$；$T_4 N_{0\sim1} M_0$
Ⅲb 期	$T_{1\sim4} N_3 M_0$；$T_4 N_{2\sim3} M_0$
Ⅳ期	$T_{1\sim4} N_{0\sim3} M_1$

（二）SCLC 分期 至于 SCLC 分期，采用的是局限和广泛两期分类法。人们最早使用的 SCLC 分期是美国退伍军人管理局肺癌研究组(VALG)制定的分期，分期的依据是病变是否能被照射野包括。该分期认为局限期 SCLC 的特征是：肿瘤局限于一侧胸腔、纵隔、前斜角肌及锁骨上淋巴结；不能有明确的上腔静脉阻塞、喉返神经受侵及胸腔积液。由于该分期简便易行，在临床上广泛应用。随着放疗技术的不断提高，放疗的照射范围有所增大，可包括对侧纵隔、锁骨上淋巴结；且回顾性分析发现，对侧纵隔、锁骨上淋巴结累及和同侧胸水患者的生存率与局限期相近，与远处

转移患者明显不同。因此，国际肺癌研究协会（IASLC）经讨论达成共识：局限期指肿瘤局限于单侧胸腔内及其所引流的区域淋巴结、双侧的纵隔淋巴结和锁骨上淋巴结，且无该肺的广泛转移；同侧的胸水、喉返神经受侵及上腔静脉阻塞也列为局限期。

根据两种分期的定义，一般认为，TNM 分期中的Ⅰ～Ⅲ期相当于 SCLC 的局限期。

（三）分期方法　为使肺癌分期准确，需要完善的分期信息，包括病史、体检和实验室检查（如血钙、血常规和肝功能。贫血、血小板减少，可由于肿瘤直接侵犯到骨髓所致。高钙血症可由于肿瘤转移到骨或肿瘤分泌甲状旁腺样激素，肝功能异常可提示肝内转移或肝外阻塞），胸部、肝脏和肾上腺 CT 扫描，头部磁共振成像（MRI，首选）或 CT 扫描，骨扫描（如果已接受 PET 检查可不做），胸片（可不做）。头部 MRI 较 CT 在确定脑转移方面更为敏感，PET/CT 可用于评价肿瘤局部情况及转移。外周血涂片异常者可接受单（双）侧骨髓穿刺检查或活检。

常规胸片对发现纵隔淋巴结受累的敏感性仅 40%左右。断层可增加阳性发现率，但仍无法与 CT 比较。CT 和 PET 扫描是发现纵隔病变较敏感的技术，可将阳性率提高到 95%。由于 PET 的高敏感性，一些胸外科医师在 PET 证明纵隔无转移后即可做开胸手术。MRI 也可用于纵隔有无转移的评价，但它只在评价肺上沟瘤和判定肺癌有无侵犯胸壁和心包时具有优越性。由于纵隔内肿大淋巴结也可能是炎症或其他非肿瘤新生物，所以 PET 发现的纵隔淋巴结肿大仍需组织学确认。最好在开胸术前，接受创伤性分期手术检查，如经皮、胸、经支气管镜针吸细胞学检查或活检、EBUS，甚至纵隔镜检查。

支气管镜检查可用于疾病的分期，判定肿瘤是否接近或累及隆突。肿瘤侵犯隆突或与其距离少于 2cm 时常很难进行切除，预后差。经支气管镜针吸细胞学检查可评估肿瘤对支气管周围侵犯，有无局部或气管、支气管旁和纵隔淋巴结转移，帮助分期，但其敏感性受操作者经验的影响较大。经皮针吸细胞学检查也可用于判断肿大的纵隔和肺门病变，也受检查者经验的影响。

对位于锁骨上窝或纵隔的淋巴结活检，可帮助某些病例得到明确组织学诊断和判断肿瘤的可切除性。仅仅在确实触到斜角肌三角的淋巴结后，才去做淋巴结活检。不提倡去活检触不到的淋巴结，因其阳性率少于 10%。

纵隔镜和纵隔切开术可用于直接探查或从纵隔摘取活组织标本。可通过纵隔镜完全评价上纵隔，也可通过纵隔切开术探查隆突下和左前主动脉周围区域病变，但较难得到活检标本。纵隔镜对判定有无纵隔淋巴结转移，选择恰当的治疗方法和判定预后均有重要意义。病变对侧纵隔淋巴结转移（Ⅲb）常被认为是开胸手术的绝对禁忌证。同侧纵隔淋巴结受累（Ⅲa）可考虑肺切除加根治性淋巴结扫荡。很多医师认为仅仅当胸部 CT 提示肺门和纵隔淋巴结明显肿大时，或不适合剖胸检查时才做纵隔镜。患者已接受纵隔放疗或气管切开术后禁忌纵隔镜。有上腔静脉阻塞者由于大静脉压力较高，纵隔镜也有危险。

对于年老患者和肺功能储备受限者没有必要为诊断目的而开胸手术，可通过支气管镜或经皮针刺活检等来确诊。对于肺上沟瘤有上腔静脉综合征的患者没有必要为诊断而开胸。

核素扫描是骨、肝、脾转移的敏感指示剂。然而对于无症状的 NSCLC 患者和实验室结果无异常发现时，没有必要常规进行这些检查。因其可导致误解，如陈旧性骨折、炎症等非恶性病变也可表现出阳性的骨和肝扫描结果。如果误解为转移，会造成进一步创伤性检查的浪费和延误外科手术时间。

虽然评价 SCLC 患者有无肺外转移的技术与评价 NSCLC 患者一样，但因其胸外转移频率高，一些临床医生推荐常规的头颅、骨、肝、肾上腺等多器官 CT 扫描或 PET/CT。也有人推荐常规的骨髓检查（骨穿或活检），因为骨髓累及率近 50%，即使无末梢血异常或无骨扫描阳性发现时。因此，对于局部治疗[胸部放疗和（或）手术切除者]或参加临床试验的患者应鼓励进一步分期来全面发现无症状的转移灶。

【鉴别诊断】

（一）肺结核

1. **肺结核球**　应与周围型肺癌相鉴别。结核球多见于年轻患者，病灶多见于肺上叶尖后段和下叶背段的结核好发部位。一般无症状，病灶边界清楚，密度高，可有包膜，时含钙化点，周围伴纤维结节状病灶，多年不变。

2. **肺门淋巴结结核**　易与中央型肺癌相混淆，多见于儿童、青年。多有发热、盗汗等结核中毒症状。结核菌素试验常阳性，抗结核治疗有效。肺癌多见于中年以上成人，病灶发展快，呼吸道症状比较明显。痰脱落细胞检查和纤支镜检查有助于鉴别诊断。

3. **粟粒性肺结核**　应与弥漫型细支气管肺泡癌相鉴别。通常粟粒性肺结核患者年龄较轻，有发热、盗汗等全身中毒症状，呼吸道症状不明显。X 线表现为细小、分布均匀、密度较淡的粟粒样结节。经支气管镜肺活检，有助于明确诊断。

（二）肺炎　约 1/4 的早期肺癌以肺炎形式表现，需与肺炎鉴别。若起病缓慢，无毒性症状，抗生素治疗后炎症吸收缓慢，或同一部位反复发生肺炎时，应考虑到肺癌可能，尤其是段、叶性病灶，伴有体积缩小者。

肺部慢性炎症机化后形成团块状炎性假瘤，也易与肺癌相混淆。但炎性假瘤往往形态不整，边缘不光滑，有密度较高核心，易伴有胸膜增厚，病灶长期无明显变化。

（三）肺脓肿　癌性空洞继发感染，应与原发性肺脓肿鉴别。前者先有肺癌症状，如刺激性咳嗽、反复痰血，随后

出现感染、咳嗽加剧。原发性肺脓肿起病急，中毒症状严重，多有寒战、高热、咳嗽、咳大量脓臭痰等症状。肺部影像学可见均匀的大片状炎性阴影，空洞内常见较深液平。血常规检查可发现白细胞和中性粒细胞增多。

（四）结核性胸膜炎　结核性胸膜炎的胸液多为透明，草黄色，有时为血性。癌性胸液则多为血性，但肿瘤阻塞淋巴管时，可有漏出性胸液。胸水常规、结核菌和病理检查，有助于诊断。

（五）结节病　典型的结节病为双侧肺门及纵隔对称性淋巴结肿大，可伴有肺内网状、结节状或片状阴影。组织活检病理证实或符合结节病。

（六）纵隔淋巴瘤　颇似中央型肺癌，常为双侧性，可有发热等全身症状，但支气管刺激症状不明显，痰脱落细胞检查阴性。

（七）肺部良性肿瘤　许多良性肿瘤在影像学上与恶性肿瘤相似。其中尤以支气管腺瘤、错构瘤等更难鉴别，可参阅有关章节。

【治疗】

肺癌治疗应当采取综合治疗的原则，即根据患者机体状况，肿瘤病理学类型，侵犯范围（临床分期）和发展趋向，采取多学科综合治疗模式。通常 SCLC 发现时已转移，外科手术很难根治，主要依赖化疗或放化疗综合治疗。相反，NSCLC 可为局性限，部分外科手术或放疗可根治，但对化疗反应较 SCLC 差，少数化疗失败后还可从靶向治疗获益。因此，应有计划、合理地应用手术、化疗、放疗和靶向治疗，甚至辅以免疫和中药的多学科综合治疗，以期达到根治或最大限度地控制肿瘤，改善患者生活质量和延长生存期。

（一）SCLC

1. 局限期

手术切除：SCLC 主要采用放化疗联合治疗。虽然约 30%～40%的患者处于局限期，但仅有近 5%的患者在临床分期时表现为周围性肺结节且无纵隔淋巴结转移，可经手术治疗。术后，对于纵隔淋巴结阴性的患者，仅仅需要化疗（EP 方案：依托泊苷＋顺铂），5 年生存率为 30%～60%；对于纵隔淋巴结阳性的患者，除化疗外还需放疗。

放疗联合化疗：对于大多数局限期 SCLC 患者，同步放化疗优于序贯放化疗。荟萃分析结果显示，以铂类为基础的化疗开始 30 天内进行胸部放疗，其 5 年生存率明显高于 30 天后开始放疗的患者（20% vs 14%）。同步放化疗可缩短总治疗时间，增加治疗强度和抗肿瘤协同作用。目前对于 SCLC 放化疗顺序达成的共识为：支持早期同步放化疗方案，即首次化疗起始后的 3 周内开始放疗。根据 2009 年美国 NCCN 关于 SCLC 临床实践指南建议，胸部照射剂量为 45Gy，每次 1.5Gy，每天 2 次或 60～70Gy，每次 1.8～2.0Gy，每天 1 次。由于 SCLC 细胞增殖快，理论上认为超分割方案（放疗总剂量不变的情况下，减少每次放疗的剂量，增加放疗次数）应优于常规方案，但超分割治疗的患者 3 级放射性食管炎的发生率较高。目前尚不清楚若在生物剂量等效的情况下，较大剂量的常规放疗与超分割放疗的疗效是否有差异。超分割方案是否真正优于常规方案仍有待进一步临床试验的数据证实。

预防性脑照射（PCI）：对于治疗后完全或部分缓解的局限期患者，PCI（25Gy、10 次分割或 30Gy、10～15 次分割）能够降低脑转移风险，并降低死亡率。然而 PCI 可导致大脑认知功能异常，在老年患者中尤须注意。

2. 广泛期　化疗是广泛期 SCLC 的主要治疗方法。常用方案为依托泊苷＋顺铂或卡铂（表 17-9-3 为具体化疗方案及剂量）。卡铂较顺铂发生恶心、呕吐和神经毒性的概率较低。化疗为每 3 周为 1 个周期，共 4～6 个周期。

对化疗达到完全缓解或部分缓解的广泛期患者可行 PCI，具体剂量同局限期 SCLC，此外还可考虑 20Gy 的 5 次分割放疗。但对 PS 评分差（3～4 分）或精神心理功能障碍的患者不推荐 PCI。

目前为止，没有证据表明化疗或靶向药物作为维持治疗能够降低死亡率。

3. 支持治疗　SCLC 伴发的肿瘤急症，如上腔静脉阻塞综合征、脊髓压迫症、脑转移所致颅内高压等，常危及生命，应强调及早局部放疗。指南推荐应在化疗前对有症状的部位进行放疗，除非须立即行全身化疗。

此外，SCLC 易伴发副癌综合征，如抗利尿激素分泌过多综合征、异位库欣综合征、类癌综合征和皮肤副癌综合征等。副癌综合征的治疗和预后不同，通常伴发的内分泌和皮肤副癌综合征容易治疗，但对并发神经系统异常者疗效往往不佳。大约 25%的 SCLC 患者伴发抗利尿激素分泌过多综合征，可通过限制液体、对有症状者行补钠治疗及积极有效的抗肿瘤治疗可以得到缓解。在治疗过程中也应重视对患者伴发的疼痛、感染、乏力的姑息对症治疗。

因为吸烟与 SCLC 的发生密切相关，应该积极劝告吸烟者戒烟。近年来，西方国家 SCLC 发病率下降，主要源于大力开展控烟运动。我国吸烟人数没有明显下降，故 SCLC 发病没有得到控制。此外，吸烟患者治疗耐受性下降，吸烟还可加重口腔溃疡导致味觉丧失、口干、疲乏和体重下降。戒烟后可减少患者疲劳和呼吸困难，并改善活动体力、睡眠和情绪。另有研究发现，放疗期间吸烟与放射性肺炎发生率增加有关。持续吸烟和复吸患者的第二肿瘤风险明显增加，且较戒烟患者预后差。

目前，SCLC 的药物治疗，尤其是靶向治疗还没有明显突破，主要是化疗，可参考表 17-9-3 选择化疗方案。

（二）NSCLC

1. Ⅰ、Ⅱ期　对于Ⅰ、Ⅱ期 NSCLC 患者，首选手术治疗。术前需进行全身综合评估，如肺功能（FEV_1 和 DL_{CO}）和动脉血气等。在心肺功能允许的情况下，根据 FEV_1 和 DL_{CO} 选择安全的肺切除、肺叶切除、楔形切除或肺段切除

等术式。如术前 FEV_1 和 DL_{CO} 均<40%预计值，手术后死亡率增加。通常单肺切除需 FEV_1>2L，DL_{CO}>60%；肺叶切除需 FEV_1>1.5L，DL_{CO}>50%。有研究表明，楔形切除和肺段切除局部复发率较肺叶和肺切除明显升高。肺叶和肺切除的死亡率分别为3%和9%。对于大于70岁的患者，单肺切除死亡率可达16%～25%。此外在术中应注意周围淋巴结清扫。

表 17-9-3　SCLC 化疗方案

一线化疗方案

1. 局限期 SCLC　顺铂 75mg/m² d1 或卡铂 AUC 5～6 d1＋依托泊苷 100mg/m² d1～3，每3周1次
   对于放疗＋化疗，推荐应用顺铂/依托泊苷
2. 广泛期 SCLC
   顺铂 75mg/m² d1 或卡铂 AUC 5～6 d1＋依托泊苷 100mg/m² d1～3，每3周1次
   顺铂 60～75mg/m² d1 或卡铂 AUC 5 d1＋伊立替康 60mg/m² d1，8，15，每4周1次

二线化疗方案（目前尚无标准二线方案）

1. 进入临床试验
2. 2～3个月内复发，行为状态(PS)评分0～2 紫杉醇注射液(泰素)或多西他赛注射液(泰素帝)或拓扑替康或伊立替康或异环磷酰胺或吉西他滨
3. 2～3个月<复发<半年　拓扑替康或紫杉醇注射液(泰素)或多西他赛注射液(泰素帝)或伊立替康或吉西他滨或长春瑞滨或 CAV(CTX＋ADM＋VCR)
4. 半年后复发　可用初始方案

就辅助治疗而言，对于ⅠA期(T_{1ab}，N_0)患者，若术中发现切缘阴性需继续观察，若切缘阳性则首选再次切除或放疗。对于ⅠB期(T_{2a}，N_0)、ⅡA期(T_{2b}，N_0)患者，若术中发现切缘阴性需继续观察或给予高危者化疗，若切缘阳性则首选再次切除±化疗或放疗＋化疗。此外，对于ⅡA期($T_{1ab\sim2a}$；N_1)、ⅡB期(T_3，N_0；T_{2b}，N_1)患者，若术中发现切缘阴性，推荐辅助化疗±放疗，若切缘阳性则应再次切除联合化疗或放化疗联合治疗。

对于拒绝手术或无法手术的患者，可选择立体定向放射治疗(SBRT)。

2. 手术可切除的Ⅲ期　对于ⅢA期手术可切除的患者[单侧纵隔累及(N_2)，肿瘤(T_3)累及胸壁、膈肌或胸膜，肺上沟瘤]，单纯手术往往不够。与单纯手术或术后放疗相比，新辅助化疗序贯放疗或同步放化疗能够明显改善生存率，但是后者能明显增加放射性食管炎。此外，对于ⅢA期($T_{1\sim3}$，N_2)患者，若术中切缘为阴性，则行辅助化疗联合放疗，若切缘阳性则行术后辅助放化疗。

3. 手术不可切除的Ⅲ期　对 $T_{1\sim2}$，T_3(≥7cm)，纵隔活检为 N_2 者应行脑 MRI，对以前未接受过检查者可行 PET/CT 扫描。若评估发现患者未发生全身转移，则行根治性同步放化疗或诱导化疗±放疗。若诱导化疗后疾病无进展，可考虑手术±放化疗(2B类)±放疗(若起始治疗未用)。若疾病进展则对局部病灶放疗(若起始治疗未用)±化疗，对全身病灶的治疗同 M_1 治疗。若评估结果为 M_1，则起始治疗即用针对 M_1 的方案。化疗联合放疗可采取同步或序贯的策略。与序贯放化疗相比，同步放化疗的中位生存时间更长，但早期毒性反应多见。

4. Ⅳ期　该期患者中70%预后差。行为状态(PS)评分为0(无症状)、1(有症状，完全能走动)、2(<50%的时间卧床)、3(>50%时间卧床)和4(卧床不起)的相应中位生存期分别为34、25、17、8和4周。治疗核心为标准管理、正确使用止痛药物、适当应用放疗和化疗。

化疗＋靶向治疗：对播散性 NSCLC 化疗应仔细权衡其益处和毒性。联合化疗可有限增加生存率、缓解症状和改善生命质量。标准一线化疗方案为顺铂或卡铂联合紫杉醇、多西他赛、吉西他滨或长春瑞滨之一(表 17-9-4)。化疗有效率为20%～50%，中位生存期为8～10个月，1年生存率为30%～35%，2年生存率为10%～15%。两药联合优于单一药物，疗程为4～6周期。对 NSCLC 有活性的二线药物，包括多西他赛(多烯紫杉醇)和培美曲塞二钠均已应用到临床，也取得了较好效果。

表 17-9-4　NSCLC 化疗方案

一线化疗方案

顺铂 75mg/m² d1 或卡铂 AUC 5 d1 联合紫杉醇 175mg/m² d1，每3周1次
顺铂 75mg/m² d1 或卡铂 AUC 5 d1 联合多西他赛 75mg/m² d1，每3周1次
顺铂 75mg/m² d1 或卡铂 AUC 5 d1 联合吉西他滨 1000～1250mg/m² d1，d8，每3周1次
顺铂 75mg/m² d1 或卡铂 AUC 5 d1 联合长春瑞滨 25mg/m² d1，d8，每3周1次

二线化疗方案

多西他赛 75mg/m² d1，每3周1次
培美曲塞 500mg/m² d1，每3周1次

现在随着对治疗前病理亚型(鳞癌 vs 非鳞癌)及 EGFR 基因检测的开展，“个体化治疗”也逐渐应用到临床。对于腺癌、大细胞癌和组织学类型不明确的 NSCLC，应检测其表皮生长因子受体(EGFR)突变状态。对于无突变或不明者，若其 PS 评分为0～1分，一线治疗可采用化疗；或贝伐珠单抗(国内待批准用于一线治疗)联合化疗(若符合标准)；或顺铂/培美曲塞(国内待批准用于一线治疗)；对 PS 2分者采用西妥昔单抗(国内待批准用于一线治疗)/长春瑞滨/顺铂治疗或化疗；PS 为3～4分者只能接受支持治疗。

对于 EGFR 突变者，可选用靶向治疗。部分药物已经在晚期 NSCLC 治疗中显示出较好的临床疗效，其中包括

表皮生长因子受体-酪氨酸激酶抑制剂(EGFR-TKI)和西妥昔单抗。EGFR-TKI,如吉非替尼(gefitinib)、厄洛替尼(erlotinib)和国产埃克替尼(icotinib)等可考虑用于化疗失败者或者无法接受化疗的患者。对于EGFR基因突变检测阳性的患者,一线治疗也可选择上述的EGFR-TKI。针对存在*EML4-ALK*融合基因的患者,ALK抑制剂克唑替尼(crizotinib)被推荐用于该类患者的靶向治疗。

对鳞癌患者一般不推荐EGFR突变检测,直接参考一线化疗方案治疗。对PS 0~2分的鳞癌患者可采用化疗或西妥昔单抗/长春瑞滨/顺铂,之后评估疗效;对PS为3~4分者只采用支持治疗。当肿瘤进展时采用二线治疗,若有效或疾病稳定,则在完成4~6个周期治疗后行再次评估。有效或稳定者继续当前治疗至疾病进展,可继续西妥昔单抗维持治疗,或换药维持治疗(厄洛替尼或多西他赛),或观察。

支持治疗:适当的支持治疗,止吐药、用顺铂时补充体液和盐水、监测血细胞计数和血生化、监测出血或感染征象,以及在需要时给予促红细胞生成素和粒细胞集落刺激因子,并且根据粒细胞计数的最低点调整化疗剂量都是必要的。改良的止吐药可使患者耐受性提高。

放疗:如果患者原发瘤阻塞支气管引起阻塞性肺炎、咯血、上呼吸道或上腔静脉阻塞等症状,应考虑放疗,也可给予无症状患者预防性治疗。通常一个疗程为2~4周,给予30~40Gy放疗,缓解症状概率为:咯血84%、上腔静脉综合征80%、呼吸困难60%、咳嗽60%、肺萎陷23%、骨转移疼痛66%以及声带麻痹6%。心脏填塞可予心包穿刺术和放疗,颅脑和脊髓压迫或臂丛神经受累亦可通过放疗缓解。对于颅脑转移和脊髓压迫者,也可给予地塞米松(25~75mg/d,分4次),并迅速减至缓解症状所需的最低剂量。

转移灶治疗:腺癌常见颅脑转移,然而尚未证明有必要行颅脑预防性放疗。胸腔转移很常见,可行胸穿抽液并注射化疗药物博来霉素,每次45~60mg或丝裂霉素C,每次10~20mg,同时给予地塞米松,每次5~10mg,常可取得明显疗效。如果积液反复出现且伴有症状,可置胸腔引流管注入滑石粉等封闭胸腔。通过引流管彻底引流胸腔液体后,注入1%利多卡因15ml和50ml生理盐水。然后,将10g无菌滑石粉(溶于100ml生理盐水)注入胸腔。若可耐受则夹管4小时,嘱患者转换不同体位以促进药物分布。在引流量<100ml/d 24~48小时后拔除引流管。电视辅助胸腔镜手术(VATS)也可用于引流并治疗大量恶性胸腔积液。术后或放疗后出现气管内肿瘤复发,可经支气管镜给予Nd-YAG(钕-钇-铝-石榴红)激光或其他微创治疗,可使80%~90%患者缓解。

(三)免疫治疗 随着肿瘤特异性移植抗原的发现,拓展了一系列特异和非特异性肿瘤免疫治疗研究。部分免疫调节剂,如卡介苗(BCG)、短小棒状杆菌、左旋咪唑、可溶性肿瘤抗原试用于临床后取得了有限疗效。胸腺肽、TIL细胞(tumor infiltrating lymphocytes)也可起到一定辅助治疗作用。

(四)中药 部分中药具有一定免疫调节作用和抑瘤作用,不良反应不大。但尚缺乏反应率较高的能使肺癌达到部分或完全缓解的多中心临床验证药物。

【预防与预后】

避免接触与肺癌发病有关因素,如吸烟和大气污染,加强职业接触中劳动保护,有助于减少肺癌发病。不吸烟和及早戒烟可能是预防肺癌最有效的措施。但仅有5%~20%的患者戒烟成功,其原因是尼古丁成瘾性所致,戒烟药物有助于协助成功戒烟。

由于早期诊断困难致使肺癌预后差,只有15%的患者在确诊时病变局限,5年生存率可达50%。因此,肺癌的预后取决于早发现、早诊断、早治疗。有研究表明肺癌的筛查可以发现Ⅰ期肺癌,并可提高患者生存率。规范有序的诊断、分期,以及根据肺癌生物学行为制订多学科治疗方案可明显提高治疗效果。

参考文献

1. 中国抗癌协会肺癌专业委员会. 中国肺癌临床指南. 北京:人民卫生出版社,2010.

2. 白春学,白莉. 肺癌生物治疗研究进展及评价. 国际呼吸杂志,2006,26:81-84.

3. 白春学,张勇. 肺癌早期诊断进展. 中华医学杂志,2009,89(18):1290-1292.

4. Detterbeck FC, Boffa DJ, Tanoue LT. The new lung cancer staging system. Chest, 2009, 136(1):260-271.

5. Alberts WM. Diagnosis and Management of Lung Cancer Executive Summary. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition). Chest, 2007, 132(3S):1S-19S.

6. NCCN. Non-small cell Lung Cancer Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines in Oncology v. 3. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2011.

7. NCCN. Small cell Lung Cancer Practice Guidelines. Clinical Practice Guidelines in Oncology v. 2,. Fort Washington, PA: National Comprehensive Cancer Network, 2011.

第三节 肺部其他原发性恶性肿瘤

张 新

肺部原发性恶性肿瘤中,支气管肺癌占绝大多数,其他仅占3%~5%。后者发病率虽低,但临床表现上与支气管肺癌很相似,极易混淆,需依靠病理确诊。在肺部其他原发性肿瘤中,恶性淋巴瘤和肉瘤占大多数,其他有类癌、淋巴上皮性肿瘤、黏膜上皮性肿瘤,少见肿瘤还有恶性黑色素瘤、肺母细胞瘤、多发微小瘤。所有这些肿瘤与肺癌流行病

学间的关系尚未明确。诊断依赖于病理，治疗不同于肺癌，预后一般优于肺癌。

一、肺 肉 瘤

起源于肺间质、支气管基质、支气管壁、血管壁等中胚层组织，总体发病率极低。肺内原发肉瘤包括淋巴肉瘤(lymphosarcoma)、网状细胞肉瘤(reticular cell sarcoma)、纤维肉瘤(fibrosarcoma)、平滑肌肉瘤(leiomyosarcoma)、横纹肌肉瘤(rhabdomyosarcoma)等。肺原发性肉瘤中，肺纤维肉瘤占多数。肺肉瘤男性多于女性，发生于任何年龄，肺淋巴肉瘤多见于21～30岁患者，其他肉瘤多见于中年。

症状与病灶部位相关。病灶位于较大气道，可产生咳嗽、喘鸣、痰血和阻塞性肺炎；位于外周病灶可无症状，亦因压迫气道，累及胸壁或邻近器官引起相应症状。可有发热、低血糖、骨关节病等系统症状。肺血管肉瘤易引起肺栓塞。原发性肺肉瘤X线形态无特征性，多有假包膜形成，X线表现为边缘光滑的分叶状肿块影，肿瘤多呈膨胀性生长，与周围组织有分界，占据整个肺叶或跨叶生长，偶侵犯相邻组织。一般为肺内单发病灶，以周围型居多，容易误诊为肺癌和肺部良性病变。也可伴有胸腔积液、肺栓塞或气道阻塞的征象。痰脱落细胞学检查常阴性，纤维支气管镜活检阳性率也较低。

原发性肺肉瘤主要依靠病理细胞形态学、免疫组化及细胞超微结构分析确诊。免疫组化有助于肺癌肉瘤的诊断及鉴别诊断，神经元特异性烯醇化酶(NSE)在纤维肉瘤和癌肉瘤中敏感性高。分化差的肉瘤常需电子显微镜或特殊染色辅助诊断。此外尚需除外其他器官肉瘤转移至肺。

小而分化好的肺肉瘤手术切除可治愈，分化差的肉瘤手术切除可使一些患者病情缓解。不能切除或复发的肺肉瘤可行放疗或化疗，但中位生存期不超过一年。

二、类 癌

肺部类癌(carcinoid)和其他来源于原始神经胚胎组织的肿瘤一样，具有神经内分泌的特征，能产生小分子多肽类激素。类癌约占肺原发肿瘤的0.5%～1.0%，发病年龄跨度大，多于40岁左右出现。男女发病率无明显差别。局限期的类癌预后好，局限期中典型类癌中位生存期超过10年，而非典型类癌的预后差。

类癌可发生于气管或支气管，原发于大气道的患者约占一半。常见临床表现有咳嗽、痰血、喘鸣及其他气道阻塞引起的症状。很多患者(25%～60%)可无症状，体检时才发现。类癌综合征表现为皮肤潮红、腹泻、腹痛、哮喘和心瓣膜病变等征象。影像学检查很少有特征性表现，主要表现为气道阻塞，通常肿瘤无坏死，密度较一致，不到10%的患者病灶可见钙化。纤支镜活检或细针穿刺有时可获得病理诊断，有时非典型类癌很难与小细胞肺癌相鉴别。至于纤支镜刷检、痰及灌洗液标本则很少能明确诊断。很多患者在手术后才能获得病理诊断。典型支气管类癌细胞较小而均一，胞浆嗜酸性，染色质呈细小点彩样，免疫组化染色显示多种神经内分泌标志阳性。而非典型类癌细胞较大，核较少特征性。血清碱性磷酸酶、5-羟色胺或尿5-羟吲哚乙酸在一些患者中可升高。血行转移好发于中枢神经系统、肾上腺、肝脏和骨骼；淋巴转移可引起肺门和纵隔淋巴结肿大。

手术切除是治愈类癌的唯一手段。经纤支镜摘除肿瘤，复发率高。局部电灼或激光治疗对不宜手术的患者不失为有效的姑息治疗手段。放疗对约80%的患者有效，但很难根治。对已转移的类癌可采用化疗，但疗效有限。有报道生物因子如生长抑素的类似物奥曲肽，对缓解由5-羟色胺释放引起的症状有效。

三、肺原发性淋巴瘤

血液系统恶性肿瘤常见的有白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、恶性组织细胞瘤。因粒细胞在肺内驻留时间有限，发生肺内独立或首发的白血病可能性较小，主要表现为肺内浸润。多发性骨髓瘤中的髓外骨髓瘤可发生于肺部，但极为罕见。恶性组织细胞常与其他细胞混合，独立于肺内成瘤的也很少。最常见的为淋巴瘤。

原发性肺淋巴瘤(primary pulmonary lymphoma，PPL)是指原发于肺内淋巴组织的恶性淋巴瘤，是少见的结外型淋巴瘤，约占所有淋巴瘤的0.4%。大多数起源于支气管黏膜相关的淋巴组织，同时符合以下四点可诊断为原发性肺淋巴瘤：第一，影像显示肺、支气管受累，但未见纵隔淋巴结肿大；第二，既往无胸外淋巴瘤的病史；第三，无肺及支气管外其他部位的淋巴瘤或淋巴细胞性白血病的证据；第四，发病后3个月无胸外淋巴瘤的征象。

淋巴瘤可分霍奇金淋巴瘤(HL)和非霍奇金淋巴瘤(NHL)，组织学上可见淋巴细胞和组织细胞的肿瘤性增生。有文献报道，70%～80%的原发性肺NHL是黏膜相关淋巴瘤。原发性肺淋巴瘤病理特点包括正常淋巴结的滤泡性结构为大量异常的淋巴细胞或组织细胞所破坏；被膜周围组织同样受累；被膜及被膜下窦破坏。20～40岁常见，男性多于女性，病程长，50%的患者无症状。常见的临床表现有咳嗽、咯血、胸痛、胸闷、体重减轻等非特异症状，部分患者可出现间歇性发热、皮肤瘙痒等不同于肺癌的症状。

影像学可表现为单发或多发结节或片状影甚至实变，常见有支气管充气征。后期可伴有肺门、纵隔淋巴结肿大。肺功能改变各异。

确诊需要病理学证据。可通过纤支镜、CT或B超定位下穿刺等获取肺内及纵隔内病变组织。病理上曾分出假

性淋巴瘤，淋巴细胞大小一致，核分裂上异同少见，淋巴结存在生发中心，预后较好。但临床上很多假性淋巴瘤患者最终发展为恶性淋巴瘤。随着分子诊断技术的发展，以免疫球蛋白基因重排为分子标志证实假性淋巴瘤来源于单克隆细胞，权威呼吸病专著仍将它重新划归为低度恶性的淋巴瘤。

淋巴瘤的分期对治疗至关重要。如果病灶仅局限于肺内，应首选手术治疗和放疗，疗效极佳。如已累及其他淋巴结，视病期的不同，综合应用放疗和化疗。预后较肺癌为好，5年生存率为60%～70%。

四、血管源性恶性肿瘤

起源于血管内皮或外皮的恶性肿瘤，称恶性血管内皮瘤或外皮瘤（malignant hemangiopericytoma），血管肉瘤往往指内皮肉瘤（hemangiosarcoma）。肺部血管源性肿瘤罕见，发病年龄为10～73岁，平均51岁，青少年发病少。

本病具有良性肿瘤生长的特征，进展缓慢。大体标本切面可见丰富血管。镜检见瘤组织由互相连接的不典型毛细血管构成，或由分化不良的内皮细胞或血管外皮细胞形成。细胞常呈圆形或梭形，充满血管腔（内皮），并有纤维组织及组织细胞浸润，内皮或外皮的恶性增生可同时存在。肿瘤可坏死形成空腔。

临床主要表现为持续性咳嗽、血痰及胸痛。影像学表现为5～10cm大小、密度均匀、边界较清的块影。

治疗以手术切除为主，局部转移可给予放疗。预后较好，可生存5年以上。

五、混合细胞性恶性肿瘤

多为良性，如畸胎瘤、错构瘤。恶性的有肺母细胞瘤（pneumoblastoma）、癌肉瘤（carcinosarcoma）、恶性纤维组织细胞肉瘤，后者常归入结缔组织肉瘤中。

癌肉瘤的病理特点为既有恶性上皮成分，又有恶性间叶成分，占肺恶性肿瘤的0.27%。上皮成分以鳞癌最常见，亦可为腺癌、肺泡癌和大细胞癌；而间叶以纤维肉瘤最多，亦可为横纹肌肉瘤、纤维肉瘤、软骨肉瘤、平滑肌肉瘤及骨肉瘤，偶有骨、软骨混杂。局部淋巴结转移，病理上往往仅发现一种成分，且多数为癌。发病年龄为26～81岁，以50～69岁为高峰年龄，男性多于女性，大部分为气道病变，似息肉样，也可表现为外周型。进展缓慢，可有咳嗽、痰中带血、胸痛等类似肺癌的表现。通过纤支镜大部分可获取病理诊断，但由于组织块小，可能仅有单一病理类型的诊断。治疗以手术为主，辅以化疗和放疗。预后较肺癌略好，文献报告1年生存率为67%，3年生存率为53%，5年生存率为43%。而长期生存的患者，术后都进行了放化疗。

肺母细胞瘤又称肺胚层瘤，或胚胎型癌肉瘤，病理特征性表现为由不成熟间叶成分和上皮细胞组成，其结构与胚胎期2～3个月的假腺期肺组织相似。根据其组织学特征可分为两型：高分化的胚胎腺癌与双相分化的母细胞瘤。肺母细胞瘤文献报告发病年龄为3～69岁，其中20～50岁为发病高峰，男性多于女性。常见的症状有咳嗽、痰血、胸痛、气促。大多数分布在肺外周，影像学表现为单个椭圆形、边界清楚的肿块，半数以上大于10cm。可根据胸片及纤支镜活检作出诊断，确认病理诊断往往在手术后才能肯定。治疗仍以手术为首选。肺母细胞瘤预后相对较好，其肿瘤切除病例2年生存率为58%，5年生存率为39%，有最长存活30年者。肿瘤组织越幼稚，分化单一，预后较好；肿瘤组织多向分化，其间叶成分越趋向各种明确的肉瘤分化，预后较差。预后与患者的年龄无确切关系。

参考文献

1. Goldman L, Schafer AI. Goldman's cecil medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

2. Parissis H. Forty years literature review of primary lung lymphoma. J Cardiothorac Surg, 2011, 6: 23.

第四节　肺转移性肿瘤

张　新

肺转移性肿瘤（metastatic neoplasms of lung）指肺外部位肿瘤经某种途径转移到肺，有时也将肺肿瘤的肺转移归于其中。大约30%的恶性肿瘤患者在其病程中会发生肺部转移，但20%死于肺转移性肿瘤的患者不能发现原发病灶。人群中肺转移性肿瘤的发病率为6/10万。肺转移性肿瘤多发生于原发肿瘤发现后2年内，偶可有5～10年者。以血行转移为常见，颈部、纵隔及胸腔肿瘤可通过淋巴逆流方式致肺转移。几乎任何恶性肿瘤都可转移到肺，除原发肺癌自身转移之外，最常见的原发肿瘤是乳腺癌、胃肠道肿瘤、肾癌、黑色素瘤、肉瘤、淋巴瘤及白血病、生殖细胞肿瘤和卵巢癌。肾透明细胞癌、绒癌、Wilms瘤、骨肉瘤等常在刚出现原发灶时即有肺转移。

临床上早期症状很少，尤其血行转移的单个结节基本无症状，少数有咳嗽、痰血、气急。并发胸膜转移、癌性淋巴管炎、有上腔静脉受压时可有相应的临床症状。晚期有明显呼吸困难，尤其是癌性淋巴管炎者。

胸部X线具有多种表现，可为单个、多个或弥漫性肺结节，多为双侧性，边界清楚，主要位于肺外周；虽然钙化常意味着良性病变（肉芽肿或错构瘤），但来源于骨肉瘤的肺转移灶也常有钙化，其他较少见的还有滑膜肉瘤、软骨肉瘤、甲状腺癌、乳腺癌等；弥漫性淋巴管炎常表现为线型和结节网织状，见于胸部邻近脏器的肿瘤如乳腺、胃、胰腺癌转移；棉絮状转移灶提示来源于绒癌；空洞（5%～10%）多见于上皮来源肿瘤；气管腔内型可有阻塞性肺炎表现，但很

少发生。大部分转移灶是在肺外肿瘤随访胸片时发现，部分病例肺内转移灶可先于原发灶发现。痰癌细胞检查简便、快速，但对大部分血源性转移灶阳性率低，对淋巴管型及腔内型可获40%～60%阳性。纤支镜适用于2cm以上或弥漫广泛转移灶的病例，阳性率可超过50%，部分腔内型则可能阳性率更高。经皮肺穿刺活检、胸液的脱落细胞检查也可作病理诊断。肺细针穿刺诊断肺转移可达到80%的敏感性和近100%的特异性。光镜病理特征可提示原发部位：乳头状腺癌最常来源于甲状腺、卵巢和肺；印戒细胞癌来源于胃肠道；莲座恶性细胞是神经母细胞瘤的特征。免疫组化技术对原发灶的判断更有帮助：前列腺癌的PSA阳性，甲状腺癌的甲状腺球蛋白阳性，生殖细胞肿瘤对人绒毛膜促性腺激素（hCG）或AFP抗体有反应，CDX-2是胃肠道肿瘤高特异性的指标。TTF-1对肺部腺癌来源的鉴别有价值，大部分原发肺腺癌TTF-1阳性，而几乎所有转移性肺腺癌TTF-1阴性。原发性肺腺癌CK7阳性而CK20阴性，有别于肠道腺癌CK7阴性而CK20阳性。

确定肺内转移灶的最佳手段为CT检查，可发现心后区域、胸膜下等处病灶。高分辨CT可发现2～3mm的小结节，诊断转移性肿瘤的特异性可达60%～90%，其较高的特异性有赖于肿瘤病史。如果诊断肺转移灶有困难，随访病灶增大、增多有利于确立诊断。增强CT对淋巴结转移的诊断有帮助。MRI对肺内病灶的显示不如CT。PET不但能显示肺内、外病灶，而且对病灶良恶性及预后判断有帮助。

肺转移灶的治疗取决于对原发灶的处理。少数如肉瘤等肿瘤，转移只局限于肺，偶可通过切除原发和转移灶而治愈。睾丸癌、绒癌等肿瘤通过系统化疗可使肺内播散灶消失。肾癌等肿瘤如果有少数生长缓慢的肺转移灶，可切除而提高患者无瘤生存期。如果条件许可，清除原发灶和手术切除肺部转移灶是最理想的治疗目标，可辅助术前或术后放疗与化疗。两类肺转移肿瘤患者不宜于手术切除，原因之一为转移到其他器官者；二为身体状况不能耐受手术者。过去，肺转移灶切除仅限于单结节者，现在双侧和多个病灶切除也通常被外科医生接受。手术治疗患者的5年生存率可达27%～63%。手术切除后影响预后的主要因素有肿瘤类型、原发灶清除到肺转移的间隔时间、肺转移灶数目、肿瘤倍增时间、有无肺外转移及医疗条件等。对部分有选择的患者，转移肿瘤可用射频消融等姑息性治疗方法。近年来，随着放疗技术及设备的发展，三维立体定向放疗等技术也应用于转移性肺癌的治疗。

参考文献

1. David SE. Lung cancer and other pulmonary neoplasms//Lee G, Andrew IS. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 1264-1271.

2. Pfannschmidt J, Dienemann H, Hoffmann H. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series. Ann Thorac Surg, 2007, 94(1): 327-339.

3. Ettinger DS, Jahan T, Otterson GA, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology: Non-small cell lung cancer (V2012). http://www.nccn.com.

4. Lazzaro RS, LoCicero J. Pulmonary metastases//Fishman AP. Fisherman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. New York: McGraw-Hill, 2008: 1941-1947.

第五节　支气管、肺良性肿瘤及瘤样病变

胡　洁

支气管、肺良性肿瘤（benign tumors of bronchus and lung）是指生长在气管、支气管和肺内的真性肿瘤，其肿瘤细胞形态和分化与正常细胞相似，生长缓慢，呈膨胀性方式，不转移。但支气管腺瘤和畸胎瘤有恶变可能。目前病因学和发病机制尚不明确。所谓瘤样病变是指由先天性，或遗传性，或感染等因素引起的一组疾病，病理上无肿瘤证据，如肺炎性假瘤、肺淀粉样变性等，实质不是真正肿瘤，但临床和影像学上酷似肿瘤特性，故称之为肿瘤样病变（tumor-like lesions）。此类疾病与良性及恶性肿瘤常难以鉴别。美国报道支气管、肺良性肿瘤发生率约占肺原发性肿瘤的2%～5%。国内报道经手术证实的支气管、肺良性肿瘤占同期手术肺原发性肿瘤的7.2%～12.6%。

支气管、肺良性肿瘤分类按病理分类，可来源于上皮、间皮组织及其他异常组织（表17-9-5）。

支气管、肺良性肿瘤临床表现主要取决于肿瘤生长的部位。气管内良性肿瘤常无症状，随着瘤体的增大，有些患者可有喘鸣、咳嗽、痰血及气急。支气管腔内良性肿瘤常有症状，主要是因部分或完全阻塞支气管，引起反复肺炎、喘鸣、局限性肺气肿等表现，有时可有痰血。外周肺的良性肿瘤大多无症状，通常在健康体检或因其他医疗目的摄胸片或CT检查时发现。绝大多数肺良性肿瘤在影像学上表现为肺内孤立性球形结节。文献报道在肺内孤立病灶中良性肿瘤占8%～15%，国内12个单位报告的肺部直径在3cm以下孤立病灶的病例共766例，良性肿瘤占17%。良性肿瘤生长缓慢，瘤体倍增时间平均20.2个月，而肺癌平均为88.5天。良性结节内常有钙化。通常用胸部CT可显示结节内钙化。必要时高分辨CT加增强扫描来鉴别良、恶性结节。正电子发射计算机断层扫描（PET/CT）对鉴别良、恶性肿瘤有较大帮助。经纤维支气管镜活检或经胸壁针吸肺活检则有助于确定病变的良恶性。

支气管、肺部良性肿瘤的确诊主要依赖于病理诊断及良性生物学行为。对病变部位行气管镜或肺穿刺活检病理组织学检查对明确诊断至关重要。部分患者因不能排除恶

表 17-9-5　WHO 肺良性肿瘤病理分类

上皮性良性肿瘤	其他肿瘤
1. 乳头状瘤	1. 错构瘤
鳞状细胞乳头状瘤	2. 硬化性血管瘤
腺性乳头状瘤	3. 透明细胞瘤
混合性鳞状细胞和腺性乳头状瘤	4. 生殖细胞肿瘤
2. 腺瘤	畸胎瘤，成熟或未成熟
肺泡性腺瘤	恶性生殖细胞肿瘤
乳头状腺瘤	5. 黑色素瘤
涎腺型腺瘤（黏液腺腺瘤、多形性腺瘤）	6. 其他
黏液性囊腺瘤	淋巴组织增生性疾病
其他	1. 淋巴细胞间质性肺炎
软组织良性肿瘤	2. 结节性淋巴组织增生
1. 孤立性纤维瘤	3. 低度黏膜相关淋巴组织边缘区 B 细胞淋巴瘤
2. 上皮样血管内皮瘤	4. 淋巴瘤样肉芽肿
3. 胸膜肺母细胞瘤	瘤样病变
4. 软骨瘤	1. 微小瘤
5. 胸膜钙化性纤维假瘤	2. 肺的脑膜上皮样结节
6. 先天性支气管周围肌成纤维细胞瘤	3. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症
7. 弥漫性肺淋巴管瘤病	4. 炎性假瘤（炎性肌成纤维细胞瘤）
8. 促纤维化小圆细胞肿瘤	5. 机化性肺炎
9. 其他	6. 淀粉样肿瘤
间皮良性肿瘤	7. 透明变性肉芽肿
腺瘤样肿瘤	8. 淋巴管平滑肌瘤病
	9. 多发性结节肺泡增生
	10. 子宫内膜异位症
	11. 支气管炎性息肉
	12. 其他

性肿瘤，开胸术后病理明确诊断为良性病变。对于病因未明的肺内小结节有时难以诊断，可根据患者是否有癌症高危因素，如吸烟、肿瘤家族史、慢性肺部疾病等，结节直径和密度，密切随访，必要时行侵袭性操作或手术干预。

支气管、肺良性肿瘤的处理原则是：若病理确诊为良性，既无临床症状，又无恶变倾向，则可带瘤生存，定期随访；一旦出现临床症状与体征，并有恶变倾向者，尤其是支气管腺瘤或畸胎瘤等，应立即手术切除。某些长在气管或支气管管壁或管腔内的良性肿瘤可经支气管镜激光烧灼、冷冻、氩气刀等内镜介入技术行肿瘤切除，必要时可行剖胸支气管切开取瘤术或支气管袖状切除或部分肺叶切除术。

（一）乳头状瘤　极少见，呈单发或多发，慢性炎症可能为其病因。根据起源的上皮细胞类型分为鳞状细胞乳头状瘤、腺性乳头状瘤、混合性鳞状细胞和腺性乳头状瘤三种类型。鳞状细胞乳头状瘤占近 70% 的病例，罕见同时有原位鳞癌病变。常见于男性、吸烟者，也可能与人类乳头状瘤病毒（HPV）感染有关。乳头状瘤常发生于支气管近端，以息肉样突出于支气管腔中，有短蒂附着于支气管壁。镜检肿瘤由结缔组织基质所构成，常有淋巴细胞浸润。其表面被覆纤毛柱状上皮细胞和间变的鳞状上皮。肿瘤所附着的支气管壁有慢性炎性变化。肿瘤若生长于远端支气管或终末细支气管，常蔓延至邻接的肺泡腔。乳头状瘤阻塞支气管者，可引起远端肺不张、阻塞性肺炎，并可形成空洞及支气管扩张。位于细支气管及肺泡管深部的多发性乳头状瘤，常呈多个结节状改变。若有空洞形成，可类似囊状支气管扩张。

凡有咳嗽、咯血、哮喘样症状、反复肺炎及肺不张，应疑本病。肿瘤生长于较大的支气管壁者，可通过支气管镜摘除；若并发肺不张及支气管扩张，应做手术切除。

乳头状瘤的治疗方法是手术切除，可根治。除经支气管镜活检或局部切除者外，无论哪种病理类型均罕见局部复发。

（二）腺瘤　腺瘤（adenoma）的名称曾包括一组多种支气管内低度恶性的肿瘤，包括类癌、涎腺来源（即腺样囊性癌和黏液表皮样癌）的肿瘤。如今，腺瘤仅指一组具有多种临床表现和病理学改变的良性肿瘤性病变。

支气管腺瘤中的涎腺型腺瘤包括两种病理类型：黏液腺腺瘤和多形性腺瘤。黏液腺腺瘤少见，由柱状黏液细胞

组成，各瘤体内实性成分和囊性成分的构成各异。通常发生在肺叶或段支气管。此病可发生于包括儿童在内的各年龄段，但平均诊断年龄在 52～54 岁。大部分患者常因咳嗽、气急、喘鸣等症状而就诊，常被误诊为支气管哮喘。影像学检查可以无明显的活动性病变，但更多表现为实性肺结节和(或)在肺叶或段支气管水平的阻塞肺炎、肺不张或肺实变。外科手术切除可根治。

多形性腺瘤，也称为良性混合瘤，是由间质和上皮源性细胞组成。起源于唾液腺者多见，原发于肺部者极为少见。据报道原发性肺多形性腺瘤的女性和男性患者之比为 2：1。平均诊断年龄在 51 岁左右。临床常见咳嗽，多与阻塞性肺炎相关。1/3 的患者是无症状的孤立性肺结节，常被偶然发现。80%的患者发生在中央大气道。CT 影像学显示肺内实性、边缘光滑的结节影。PET/CT 检查为高 ^{18}F-脱氧葡萄糖代谢灶。根治性手术切除肿瘤为最佳治疗方法。

腺瘤罕见累及周边肺实质。肺泡性腺瘤则是最常见的变异，目前仅有不到 30 例的病例报道。平均诊断年龄是 50～55 岁之间。几乎所有患者在诊断时均没有症状。肺泡腺瘤在影像学上表现为边缘清晰、平均最大直径超过 2cm 的结节。磁共振成像(MRI)可显示病灶中央为囊性改变、边缘薄轮辋样强化的特征。

据报道乳头状腺瘤发病率较低。男性和女性发病率相似，诊断时平均年龄为 45 岁。所有病例均因偶然发现无症状的孤立性外周肺内占位而行手术切除，并在术后随访未发现有复发迹象。组织学上乳头状腺瘤的特点为肺泡Ⅱ型上皮细胞被结缔组织包绕成分叶状。

黏液性囊腺瘤是一种罕见的肺部肿瘤，因病理上可能与明确的恶性黏液腺癌有重叠，故有学者提出分成以下三个组织定义的类别：黏液性囊腺瘤，黏液性囊性肿瘤伴异型，黏液性囊腺癌。组织病理学表现为良性肿瘤并没有异型性的报告病例只有 13%，是一种极为罕见的肿瘤。肿瘤通常增长缓慢，边界清晰。根治性手术切除可治愈良性黏液囊腺瘤。

（三）孤立性纤维瘤　常起源于脏层和壁层胸膜，故曾被命名为局灶性纤维间皮瘤，但随后的研究发现，胸膜并非是唯一受累的部位，可有肺内、纵隔和胸腔外多个部位受累。胸膜和肺孤立性纤维瘤男女发病比例接近，诊断时平均年龄 60 余岁。约半数患者有胸痛(25%)、气急(15%)和(或)咳嗽(12%)等症状。2%的患者可见杵状指。影像学表现为平均最大直径为 8.5～10.5cm 之间的肺内或胸膜巨大肿瘤，可有分叶，边界清晰，基底宽，紧贴胸壁，并常压迫周围组织，不均匀强化是其特征之一。钙化少见。良性孤立性纤维瘤可通过手术根治。但有约 10%的患者有疾病迅速恶化的迹象。

（四）硬化性血管瘤　硬化性血管瘤(SHS)是起源于未完全分化的呼吸道上皮细胞的良性肺肿瘤。此肿瘤通常包括几部分：实质性细胞区域、乳头状结构、硬化区域、类似血管瘤样充满血液的扩张腔隙。通常为胸膜下平均直径 2～3cm 边缘清晰的胸膜下结节。SHS 发病率女性和男性比为 7：1。诊断时的平均年龄为 50 余岁。3/4 以上的患者在诊断时无症状，为偶然发现的孤立性肺结节。CT 扫描显示为边缘光滑、不均匀强化的胸膜下结节。约 1/3 的病例有钙化。多发病灶仅见于约 2%的患者。区域淋巴结累及罕见。

（五）透明细胞瘤　肺良性透明细胞瘤(benign clear cell tumor)很少见，影像学表现为包膜完整的肺内结节。很少有症状，好发于成年人。通常直径小于 3cm，但也有报道直径 6cm 的。细胞呈多边形，胞浆含大量透明的细小空泡，其成分是糖原。病理上需和转移性肾透明细胞癌、原发肺透明细胞癌相鉴别，免疫组化有助于诊断。几乎所有报道的病例确诊均是通过手术切除或尸解获得。

（六）肺错构瘤　肺错构瘤(pulmonary hamartoma)系正常肺组织因胚胎发育异常，形成瘤样的畸形，并非真正的肿瘤。是最常见的肺部良性肿瘤之一，在常规尸解中发生率为 0.2%。

几乎所有的肺错构瘤均起源于细支气管的结缔组织。边缘整齐，呈轻度分叶状，直径自 1cm 至 6cm 不等。主要由软骨构成，尚含其他成分如上皮、纤维结缔组织、平滑肌和脂肪等，有时也含骨，从未见恶变。

肺错构瘤通常存在编码 HMGA 家族染色体基因重排。这些蛋白质通过转录调控机制，包括通过改变 DNA 构象，在间质细胞的生长、分化、增殖和死亡过程中发挥重要作用。已发现肺错构瘤中有染色体 6p21 和 12q14-15 异常。

男性发病率为女性发病率的 2～4 倍，多见于 40 岁左右。由于肿块位于外周肺组织，患者多无症状，极少咯血。X 线表现为边界清晰的圆形或分叶状肿块，肿块内可见钙化点，有时呈爆玉米花样。这些征象对本病的诊断有一定意义。未见钙化点的肺错构瘤须与支气管癌相鉴别，主要靠剖胸探查。

手术切除病灶是唯一的治疗方法。但老年患者不必开胸手术，因为从未见到恶变报道。一般来说，假若影像学上“爆玉米花样钙化”表现不典型，尤其在吸烟者，为排除肺部恶性肿瘤，应考虑手术切除病灶，并行组织学检查。

（七）淋巴组织增生性疾病　结节性淋巴组织样增生(nodular lymphoid hyperplasia)，系指肺内局部淋巴组织增生性疾病，通常呈单个结节，且限于单个肺叶内。淋巴细胞间质性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia，LIP)是指肺间质(肺泡间隔、血管壁及支气管壁)内有成熟的小淋巴细胞弥漫性浸润，夹杂少量浆细胞和组织细胞的一种慢性良性疾病，无肺内淋巴结病变和坏死。LIP 与结节性淋巴组织样增生的组织学结构相似，因此，某些学者将其称之为弥漫性淋巴细胞间质性肺炎或弥漫性淋巴组织样增生(dif-

fuse lymphoid hyperplasia)，以避免与结节性淋巴组织样增生混淆。

结节性淋巴组织样增生大体标本呈黄褐色，与周围组织有清楚的分界。病灶内纤维化可引起组织向肿块中心收缩。显微镜下呈明显的混合性细胞浸润和不同程度的纤维化，且不同视野上组织学表现不一样，但有明显的中心愈合(瘢痕)倾向。可见 Russell 体和生发中心。浸润细胞主要包括淋巴细胞、浆细胞，偶为上皮样的组织细胞，并形成肉芽肿。约 1/3 的病例中可见巨细胞。可以出现淀粉样蛋白和非嗜刚果红的淀粉样物质(non-congophilic amyloid-like materia)。在病灶边缘找不到具有淋巴细胞性淋巴瘤特征的单形性淋巴细胞聚集的踪迹。可见到坏死。

本病主要发生在 40 岁以上成年人。无性别差异。少数患者在病变部位有过感染史。多数患者无临床症状，或仅有轻度咳嗽和胸痛。通常在肺部 X 线检查时发现。一般病程较长，有报道称确诊后数年可无变化。

胸部影像学检查常显示肺内单个结节或局限性浸润实变影，边缘清楚，有支气管充气征，而肺门和纵隔淋巴结肿大罕见；但出现淋巴结肿大往往增加本病恶变的可能性。手术切除时常发现累及脏层胸膜，但影像学检查极少见到胸腔积液。实验室检查一般无诊断意义，但有多克隆高丙种球蛋白血症。免疫标记物测定显示多克隆型染色。

由于结节性淋巴组织增生仅为病理学诊断疾病，因此必须依靠活检标本作出诊断。

假性淋巴瘤与低度恶性淋巴瘤有时极难鉴别，必需依靠免疫学和基因重排等辅助检查。以前诊断为结节性淋巴组织样增生的许多病例是小淋巴细胞性淋巴瘤(表 17-9-6)。

表 17-9-6 假性淋巴瘤与恶性淋巴瘤鉴别要点

假性淋巴瘤(包括 LIP)	恶性淋巴瘤(淋巴肉瘤)
细胞浸润为混合性，含许多浆细胞	细胞类型较一致，通常无浆细胞
常见淋巴滤泡的生发中心	无生发中心
未见核分裂	常见核分裂
有时有副淀粉样蛋白(para-amyloid protein)	无副淀粉蛋白
不累及肺门淋巴结	累及肺门淋巴结，提示恶性
胸膜无细胞浸润，或胸膜深层有少量细胞浸润	胸膜常有细胞浸润，可达深部
血管不受侵蚀	血管可被侵蚀

结节性淋巴组织样增生是一种良性疾病，极少在原发部位复发或累及对侧肺。治疗首选切除病灶，最大限度地保留正常肺组织。曾报道一例患者在肺切除术后对侧肺发生病变，在环磷酰胺治疗后病灶消失。虽然在切除术后很少需用化疗和放疗，但是对手术切除的患者需要密切随访以警惕复发或发生其他的淋巴细胞增生性疾病。



(八) 肺纤维瘤 肺纤维瘤(pulmonary fibroma)为肺脏的一种良性肿瘤，极少见。

肿瘤为坚硬、成束和灰白色，位于深部肺组织内，与邻近的血管及支气管不相连接。镜检肿瘤边缘整齐，无包膜。由不规则排列的胶原束和纺锤状成纤维细胞所构成。细胞核长，内有分布不匀的染色质。肿瘤中央呈玻璃样变。无骨化或向外扩散的征象。

一般无症状，体检时发现，表现为边缘整齐的致密阴影，病理检查确诊。

肺切除术是根治疗法。

(九) 肺炎性假瘤 肺炎性假瘤(inflammatory pseudotumor of lung)是一种较少见的非特异性炎症所致的肿瘤样改变，其实质为肺内慢性炎性增生性肉芽肿病变，而非真性肿瘤。近年来本病有增多的趋势。

本病病因至今尚不清楚，很可能是肺部细菌或病毒感染后引起的非特异性炎症病变的慢性化，进而局限为瘤样肿块，与机体的抵抗力和免疫状态、病原体的毒性及生物特性变异等有关。

表现为单个孤立性肺实质结节，肿块通常呈圆形或椭圆形，直径多在 3～5cm 大小，与周围正常肺组织分界清楚。有时可见到假包膜，也可在胸膜下形成一个孤立的小肿块。常伴有不同程度的胸膜粘连。切面呈灰白色或灰黄色，病变质地较硬。病理组织学表现复杂多样，为多种细胞组成的肉芽肿样结构。常包含浆细胞、淋巴细胞、黄色瘤细胞、肥大细胞、组织细胞、成纤维细胞、肺泡上皮、结缔组织及血管成分等。不同病例，甚至同一病例的不同部位切片或视野，组织结构和细胞成分有很大差异。根据不同的细胞类型，曾给予多种病理名称：①肺泡上皮乳头状增生型(或假乳头瘤型)：以肺泡上皮呈乳头状增生为主要特征；②组织细胞增生型：主要是组织细胞和成纤维细胞无一定比例的增生，但细胞无异形性；③硬化性血管瘤型：主要表现为血管增生和上皮乳头状增生；④浆细胞型(或淋巴瘤样型)：为肺实质内淋巴细胞、浆细胞增生，但主要是成熟的淋巴细胞增生并可形成淋巴滤泡。上述各种类型的细胞虽然增生，但分化良好，无恶性肿瘤证据。炎性假瘤对邻近组织只有压迫作用，而无浸润破坏现象，这有别于真性肿瘤。

本病可发生于任何年龄，多数在 40 岁以下。女性较多。部分患者有呼吸道感染症状，其中以间歇性轻微咳嗽最常见。可有痰中带血，但不发生大咯血，主要因炎性假瘤不直接侵犯周围大血管，乃由肉芽肿面的新生毛细血管出血所致。痰液多为白色泡沫样，偶有少量脓痰。一般不发热或仅有低热。约半数病例无任何症状，仅在体检时发现。少数患者既往有肺炎史。一般病程较长，可持续数月至数年。



肺炎性假瘤典型的影像学表现为单发、圆形或椭圆形、密度均匀、边缘清楚的阴影。无分叶、毛刺及肺门淋巴结肿大等，偶见透光区或钙化灶。可发生于任何部位，但多位于肺周边部，可有缓慢增大趋势。可累及胸膜。少数假瘤呈不规则形，或边缘模糊不清，有分叶及长毛刺。

本病在术前作出肯定诊断较困难。胸部影像学检查多能发现并可判断为良性病变，但不能确诊。仔细询问患者有无肺部感染史，对诊断有很大的参考价值。痰微生物学和细胞学检查诊断价值有限。对靠近胸壁的肿块可经皮肺穿刺活检，有辅助诊断价值。本病需与肺癌、良性肿瘤及结核病鉴别。尤其是40岁以上的患者应与周围型肺癌鉴别。周围型肺癌肺癌肿块密度不均匀，分叶状轮廓，边缘有毛刺，增长较快，可出现肺门和纵隔淋巴结肿大，而炎性假瘤无此征象。

本病药物治疗无效。手术切除是首选方法。术式应根据患者肺功能、病灶大小、部位、诊断明确与否区别对待。如果患者肺功能较差、病灶较小、位于周边部位，术前诊断为良性病变或术中冰冻切片证实为良性病变者，可行肿物剜出、肺楔形切除或肺段切除术，原则上最大限度地保留正常肺组织。

（十）原发性支气管肺淀粉样变　淀粉样变是指细胞外淀粉样蛋白质（从免疫球蛋白的轻链衍化）沉积的一组临床疾病。电镜下为单纯蛋白或蛋白-多糖体复合物，形成纤丝结构的聚合体。刚果红染色阳性，在偏光显微镜下呈黄绿二色性双折光体。继发性淀粉样变常并发于类风湿关节炎、恶性肿瘤和化脓性疾病。淀粉样变也见于脾、肝、肾和肾上腺等组织。原发性支气管肺淀粉样变（primary bronchial pulmonary amyloidosis）病因未明，很少见。

病理上可分4型：①局限性支气管淀粉样变：常见于较大的肺叶或肺段支气管。呈圆形、光滑、灰白色无蒂的肿块，突出于支气管腔内。有时可阻塞支气管腔，引起继发性感染。②弥漫性支气管淀粉样变：多见于男性。支气管壁上有光滑无蒂的结节。直径不等，大者可达1cm。有时整个支气管壁黏膜下层有淀粉样物质弥漫浸润，致支气管变窄。若喉和气管内有淀粉样变化，可引起声音嘶哑。③肺实质内结节状淀粉样变：单发性或多发性。呈灰色块状，大小不等，大者可达8cm，生长极慢。组织学检查，淀粉样变中可见钙化点或骨化。④弥漫性肺实质淀粉样变：组织学上的改变与结节状淀粉样变不同，淀粉样变常弥漫性浸润肺泡隔，且沉着于毛细血管周围及间质组织内，并与全身性淀粉样变并存。镜检见淀粉样物质沉着于肺泡壁、肺动静脉小支的周围，严重者可使气体弥散受影响，发生低氧血症。

临床上常有干咳，若淀粉样变在支气管内引起部分阻塞，可有哮鸣音、呼吸困难及肺部感染征，如发热、咳脓痰等。少数患者可有咯血。

影像学检查示肺实质孤立性或多发性块状阴影。在有些病例见钙化或骨化灶；有时出现空洞；弥漫性肺泡隔型应与粟粒性结核、硅沉着病（矽肺），或结节病相混淆。肺门和纵隔淋巴结可肿大。纤维支气管镜检查常可见结节，活组织检查可确诊。

支气管内局限性淀粉样变，可通过支气管镜分次摘除或采用激发烧灼治疗。若摘除不干净，可复发。肺实质单个结节型淀粉样变，需做手术切除。多发结节型或弥漫型目前尚无有效疗法。

参考文献

1. Murry JF, Nadel JA, Mason RT, et al. Textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2010: 1477-1484.

2. Gibson GJ, Geddes DM, Constabel V, et al (eds). Respiratory Medicine. 3rd ed. London: Saunders, 2008: 1872-1880.

3. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, et al (eds). Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2011: 512-516.

第十章　弥漫性肺疾病

第一节　概　　述

白春学

弥漫性肺疾病又称弥漫性间质性肺病（diffuse interstitial lung disease, DILD, ILD），或弥漫性实质性肺病（diffuse parenchymal lung disease, DPLD），它是一组疾病的总称，不仅累及肺间质，也累及肺实质。肺间质包括肺泡上皮细胞和血管内皮细胞之间的区域，是其主要受累区。此外，还经常累及肺泡、外周气道、血管以及组成它们的上

皮细胞和内皮细胞。病理表现为肺泡壁(间隔)炎性细胞浸润、纤维化改变。ILD包含很多特定疾病,但具有相似的临床、影像学及病理特征。主要临床表现为气急、低氧血症、限制性通气功能障碍,胸片显示两肺网状、结节状或磨玻璃状阴影。

【分类】

早期ILD分类方式众多,按病因可分为已知病因和未知病因两类;按病程进展可分为急性和慢性;按病变部位可分为肺泡炎、细支气管炎、血管炎等;按病理改变分为炎症、纤维化和肉芽肿等。2002年ATS和ERS发布的临床多学科共识中建议将ILD按照已知病因(如:胶原血管疾病相关、药物相关、环境相关等)和未知病因分类。在未知病因中又划分为3大类,包括特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia,IIP),肉芽肿性肺病(如结节病)和其他间质性肺病(如:肺淋巴管平滑肌瘤、肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症等)(图17-10-1)。其中,IIP又根据病理分为若干类型。分类几经变动,不断修改,一直未达成共识,各国命名也不同。2002年ATS和ERS就IIP的分类达成共识,将特发性肺纤维化(IPF)限定为组织病理学上的普通间质性肺炎(UIP),继续保留脱屑性间质性肺炎(DIP)、急性间质性肺炎(AIP)、非特异性间质性肺炎(NSIP)、淋巴细胞间质性肺炎(LIP)和隐源性机化性肺炎(COP),增加呼吸性细支气管炎相关间质性肺病一型(RB-ILD)。ILD的临床-放射学-病理学分类与组织学分类的对照见表17-10-1。

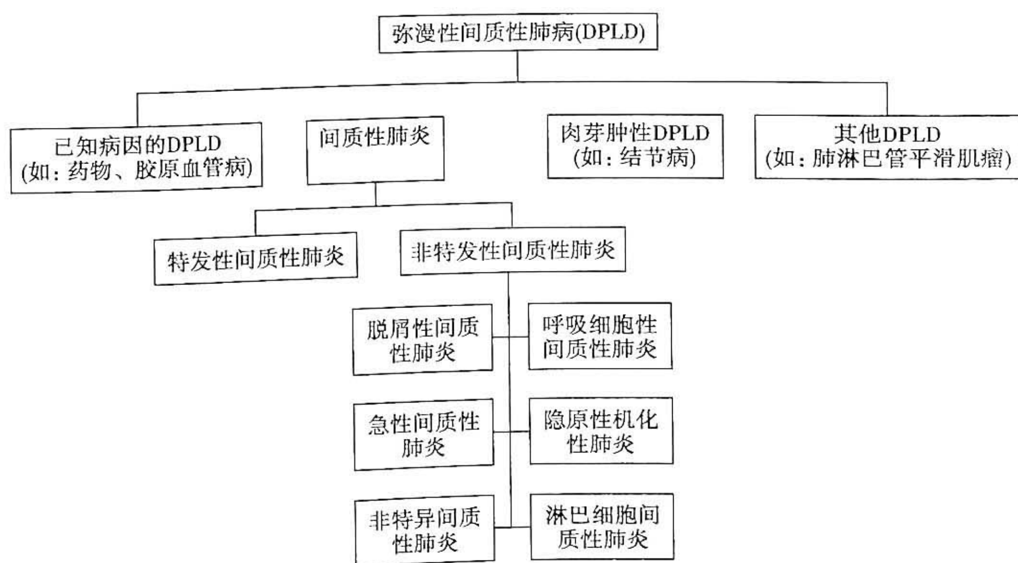


图17-10-1　弥漫性肺疾病分类图

表17-10-1　ILD组织学和临床-放射学-病理学分类对照

组织学表现	临床-放射学-病理学分类
普通间质性肺炎(UIP)	特发性肺纤维化/隐源性致纤维性肺泡炎(IFP/CFA)
非特异性间质性肺炎(NSIP)	非特异性间质性肺炎(NISP)
机化性肺炎(OP)	隐源性机化性肺炎(COP)
弥漫性肺泡损伤(DAD)	急性间质性肺炎(AIP)
呼吸性细支气管炎(RB)	呼吸性细支气管炎相关间质性肺病(RB-ILD)
脱屑性间质性肺炎(DIP)	脱屑性间质性肺炎(DIP)
淋巴细胞间质性肺炎(LIP)	淋巴细胞间质性肺炎(LIP)

【临床表现】

根据干咳气急症状,结合影像学和肺功能的特征可作出诊断。然后通过临床表现、支气管肺泡灌洗液和血液检查,以及肺组织活检明确分类,并尽可能作出病因诊断。然而5%~10%有症状的患者发病时胸部影像正常。也有部分呼吸困难的患者即使胸部影像异常,但常规肺功能检查、正常(气流、容量和弥散)。对有ILD高风险的患者(如结缔组织疾病、石棉暴露、过敏性肺炎和服用可能损伤肺组织的药物等),无论是否伴有影像学或肺功能异常,高分辨率计算机体层摄影(high-resolution computed tomography,HRCT)和BAL有助于提高诊断的灵敏度。

(一)既往史　对既往有结缔组织疾病的患者,ILD较易诊断。也有部分患者先具有肺部病变,数月或数年后才显现出典型的结缔组织的病损特征。

(二)职业史　职业接触非常重要。从职业暴露到临床功能损伤可能有一个长潜伏期。暴露也可能是短期和高

强度的。过敏性肺炎可表现为复发性急性或亚急性炎症，或者缓慢进展的呼吸困难。目前发现很多能引起肉芽肿性肺炎的职业和环境抗原。

（三）服药史 需仔细询问服药史。偶尔，肺部疾病可发生在停药数周或数年之后。

（四）吸烟史 吸烟史也非常重要。超过90%的肺朗格汉斯细胞组织细胞增多症患者在确诊时均吸烟。吸烟也是呼吸性细支气管炎的重要诱因。肺出血肾综合征（Goodpasture综合征）患者若吸烟，100%伴有弥漫性肺泡出血。吸烟增加石棉暴露者肺纤维化的可能。过敏性肺炎和结节病正相反，多数发生在非吸烟者。

（五）家族史 在一些IPF、结节病，结节性硬化和神经纤维瘤的病例中发现了家族相关性，这些疾病多为常染色体隐性遗传。

（六）性别 一些ILD有性别差异。淋巴管平滑肌增生症仅见于女性。另外，许多结缔组织疾病也常见于女性。职业相关性疾病多见于男性。

（七）症状 进行性呼吸困难和咳嗽为最常见的症状，当疾病影响小气道时咳嗽为突出表现。这类疾病包括结节病、呼吸性细支气管炎、机化性肺炎、肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症、过敏性肺炎。喘息可发生于慢性嗜酸性粒细胞性肺炎、呼吸性细支气管炎、过敏性肺炎等疾病。胸骨后胸痛可为结节病常见症状。胸膜性胸痛常伴发于结缔组织疾病和药物相关性ILD。由气胸引起的突发性胸痛可能是肺淋巴管平滑肌瘤病、结节性硬化和神经纤维瘤。咯血是弥漫性肺泡出血、肺淋巴管平滑肌瘤病、肺静脉闭塞症的典型症状。然而有些肺泡出血并不表现为咯血。已患有ILD的患者一旦出现咯血需警惕恶变的可能。

（八）疾病进程 ILD患者症状通常持续存在数月或数年，进展速度各不相同。有些间质性疾病是急性的（数天或数周）。这容易与非典型性肺炎相混淆，因为它也可有急性弥漫性浸润影，也可有发热。这类疾病有急性间质性肺炎、急性嗜酸性细胞肺炎、药物相关性ILD、机化性肺炎、弥漫性肺泡出血综合征、伴发于结缔组织疾病的急性免疫性肺炎。

（九）体格检查 常见体征为双肺基底部吸气相爆裂音。肉芽肿性疾病爆裂音不常见。爆裂音也出现在胸部影像阴性而有症状的患者。杵状指通常提示晚期纤维化性疾病，是特发性或家族性肺纤维化患者的常见体征。在已诊断ILD的患者中出现杵状指要警惕潜在的支气管肺癌。由于进展性纤维化引起低氧血症，患者逐渐出现肺动脉高压和肺心病体征。

体格检查时肺外体征的发现对于诊断有助，因为结节病、血管炎、胶原系统疾病等可能在眼、皮肤、关节、神经或肌肉出现相应的体征。

【辅助检查】

（一）实验室检查 血液常规和生化检查对于DPLD的诊断、分度以及活动性判断并无重要意义。但为了明确病因和鉴别诊断应当做相应检查。如肺嗜酸性细胞浸润症可发现周围血嗜酸性粒细胞增多。肺出血-肾炎综合征可发现血清尿素氮和肌酐增高，结节病患者血清血管紧张素转换酶增高，胶原系统疾病可出现抗核抗体、类风湿因子等自身免疫抗体阳性，韦格纳肉芽肿患者血清中性粒细胞胞质抗体阳性，外源性变应性肺泡炎可发现血清中相应抗体阳性，肺出血-肾炎综合征可发现血清中抗基底膜抗体阳性等。

（二）胸部影像学检查

1. HRCT 普通CT层厚为8～10mm仅能协助诊断部分平片阴性的ILD。HRCT扫描层厚为1～2mm，分辨率高，可用于发现早期肺泡充盈与间质改变。若疑诊为ILD，而常规影像学阴性，可进行仰卧位与俯卧位HRCT。因为背部肺区血管充血，看起来像间隔增宽，若俯卧位仍存在这种影像改变，则提示该疾病。

典型的影像改变为线条影、网格影，结节影、囊状影、磨玻璃影。线条或网格影多见于双肺底（如IPF、结缔组织病、石棉沉着病、细胞毒性药诱发的肺炎）。蜂窝肺是指网格影和囊状影，多见于下肺或肺的外周，提示不断进展的纤维化改变。结节影提示不同的肉芽肿性肺病，粟粒性结节出现于感染性或非感染性肉芽肿病如结节病、硅沉着病、过敏性肺炎等。磨玻璃影为肺密度增高区，但尚未掩盖肺血管轮廓和支气管壁。它可为肺泡部分充填，也可为间质炎性浸润或纤维化。出现磨玻璃影的ILD有：NSIP、RB-ILD、DIP、药物诱导性肺炎、肺泡蛋白沉着症、急性间质性肺炎等。

胸腔积液可见于类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、石棉沉着病、结节病和韦格纳肉芽肿。肺门淋巴结肿大见于结节病、硅沉着病、结核病和淋巴瘤。

2. 其他影像学检查 胸部X线在诊断ILD方面不如HRCT敏感，但它简便易行，价格低廉。^{67}镓（^{67}Ga）扫描常用于显示ILD的肺泡炎。通气和血流扫描显示通气和血流分布不均以及通气/血流比例失调。

（三）肺功能检查 早期病变肺功能可正常，随着病情进展，肺功能可出现典型的限制性通气障碍。表现为肺活量和肺总量降低，呼吸浅速，即潮气量减少而呼吸频率增快。第1秒用力呼气量也减低，但其与用力肺活量之比值增高或正常。弥散功能减低，肺顺应性也减少。动脉血气分析示低氧血症，但$PaCO_2$大多降低。肺泡-动脉血氧分压差增大。运动试验显示最大运动负荷和最大氧耗量减低，各个运动负荷下每分钟通气量、心率、每分钟通气量/氧耗量高于正常人，每搏氧耗量（氧耗量/心率）降低。运动试验可发现静息状态下不能检出的弥散功能障碍，较静息弥散功能检查更为敏感。

病变累及气道，如肺淋巴管平滑肌瘤和晚期结节病可显示混合性通气功能障碍或阻塞性通气功能障碍，吸烟者

患ILD也可不出现限制性通气障碍而显示混合性通气障碍。

(四) BAL　对ILD诊断、鉴别诊断以及观察疗效都有一定意义。BAL细胞分类的特征性改变对于ILD分型有一定意义(表17-10-2)。也可发现感染性肺病的病原体、癌细胞、含铁血黄素细胞等。对于职业性肺病来说，BAL可发现一些引起肺病变的无机粉尘。BAL吸出乳状液体，光镜检查发现嗜伊红颗粒，可诊断肺泡蛋白沉着症。

表17-10-2　BAL中不同细胞增多时常见的疾病

中性粒细胞	特发性肺纤维化
	脱屑性间质性肺炎
	胶原-血管疾病
	石棉沉着病
淋巴细胞	急性间质性肺炎
	结节病
	外源性过敏性肺泡炎
	硅沉着病
	淋巴细胞性间质性肺炎
嗜酸性粒细胞	嗜酸性粒细胞性肺炎
	Churg-Strauss综合征
	嗜酸细胞增多综合征
混合性	闭塞性细支气管炎合并机化性肺炎
	胶原-血管疾病
	非特异性间质性肺炎
异常巨噬细胞	外源性过敏性肺泡炎
	肺泡蛋白沉着症
	呼吸性细支气管炎相关间质性肺病
	肺泡出血

(五) 肺活检　对于ILD，取得病理学诊断十分重要。开胸肺活检确诊率为92%，死亡率低于1%，但由于创伤较大等原因不易广泛开展。胸腔镜活检与开胸肺活检相似，并发症大大减少。纤支镜肺活检操作简便，安全性高，但由于标本量太少，常常不能明确诊断。因此是否进行肺活检以及选择何种方法肺活检应根据患者病情和全身情况斟酌进行。

随着影像学和其他实验室技术的进步，可通过详细询问病史、体检以及相关检查使一些间质性肺病得到诊断，从而避免了肺活检。

参考文献

1. Vece TJ, Fan LL. Diagnosis and Management of Diffuse Lung Disease in Children. Paediatric Respiratory Reviews, 2011, 12(4): 238-242.

2. Behr J. Approach to the Diagnosis of Interstitial Lung Disease. Clinics in Chest Medicine, 2012, 33(1): 1-10.

3. Walker CM, Chung JH, Wal C, et al. Interactive High-resolution Computed Tomography Digital Atlas of Interstitial Lung Disease. Academic Radiology, 2011, 18(11): 1453-1460.

4. Paul Currier. Diffuse Interstitial Lung Disease. Decision Making in Medicine. 3rd ed. Britain: Mosby, 2010: 500-501.

5. Maher TM. Diffuse parenchymal lung disease. Medicine. 2012, 40(6): 314-321.

17

第二节　特发性肺纤维化

何礼贤

特发性肺(间质)纤维化(idiopathic pulmonary fibrosis, IPF)是一种原因不明的、进行性的、局限于肺部的以纤维化伴蜂窝状改变为特征的疾病，是特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)中的常见类型(占60%～70%)，病理呈现普通间质性肺炎(UIP)的组织学征象，肺功能测试显示限制性通气损害和(或)换气障碍，HRCT扫描可见周围性分布、以两肺底更显著的粗大网织样改变伴蜂窝肺形成。近20余年来其发病率增加，治疗乏策，生存期中位数2.9年，5年生存率20%～40%。本病目前已有一定进展，新的治疗药物或治疗方案也在积极探索中。

【流行病学】

美国IPF登记患病率男性为20.2/10万，女性为13.2/10万，年发病率在男性为10.7/10万，女性为7.4/10万。而在新墨西哥州Bemadillo县50万人群中进行的流行病学调查显示IPF占全部间质性肺疾病的39%，患病率为30.3/10万，年发病率为27.5/10万；男女患病率相近。该病随着年龄增加，患病率和年发病率显著上升，如在>75岁老年人中两者分别升至250/10万和160/10万。相反，Scott等报道英格兰和威尔士IPF患病率仅6/10万，此种差别可能是由于诊断标准不一和特异性指标不足的缘故，不一定说明本病存在地理分布的差异。

【病因】

IPF病因尚不明确。一种被广泛接受的假说认为易感人群受到了某些未知因素的刺激启动了纤维化过程的瀑布链。吸烟是IPF最重要的相关因素，吸烟者发生IPF的相对危险度(*OR*)为不吸烟者的1.6～9.4倍。家族性IPF中也见到类似的相关性。一些职业和环境暴露(如木屑和金属粉尘等)与IPF相关。职业相关分析发现死于纤维化性肺疾病危险性最高的三个行业为木材业、金属矿、金属产品制造。一些IPF患者发现EB病毒阳性，推测慢性病毒感

染可能在IPF发病中有一席之地，但该病毒也可见于其他纤维性肺病。IPF患者合并胃食管反流（gastroesophageal reflux，GER）几率较高，怀疑慢性误吸在IPF发病中可能起作用，但GER在正常人群中也常见，也可见于其他晚期肺疾病包括囊性纤维化、慢阻肺、硬皮病相关的肺纤维化等。

【发病机制】

IPF的发病机制不完全清楚。目前研究进展认为IPF慢性纤维化和少量炎性浸润是肺实质损伤异常修复所致。正常情况下，肺实质的微损伤会由肺泡上皮细胞再生而修复，但在IPF患者肺泡上皮细胞再生能力障碍，而基质细胞大量增生。已有证据表明IPF中肺泡上皮细胞凋亡速度加快，而基质细胞尤其是肌成纤维细胞具有抗凋亡活性。一旦多种微损伤，激活的肺泡上皮细胞促发了致纤维化微环境。肺泡上皮分泌生长因子，使成纤维细胞迁移，并增殖分化为肌成纤维细胞。肌成纤维细胞产生基质金属蛋白酶2，9（matrix-metalloproteinases 2，9），降解基底膜，使成纤维细胞-肌成纤维细胞迁移到肺泡区，分泌大量胶原。间质胶原酶及金属蛋白酶组织抑制剂的失衡使细胞外基质持续沉积。

端粒在细胞老化和凋亡中有重要的作用，维持干细胞中端粒的长度对组织再生修复至关重要。近期研究表明编码端粒酶基因突变参与了家族性肺纤维化。散发性IPF患者其肺泡上皮细胞、淋巴细胞的端粒短于同年龄对照人群。其中，10%～25%的患者端粒仅为相应年龄人群的1%。IPF患者肺泡上皮细胞、循环中白细胞端粒缩短，提示该类细胞也参与了肺纤维化的病理发生。

肺组织的修复/重构依赖可溶性生长因子和细胞外基质（extracellular matrix，ECM）介导细胞间的信号传递。TGF-β是肺纤维化最重要的调节子，它可被蛋白酶、活性氧、整合素等激活。TGF-β也是ECM和纤维连接蛋白的调节剂，在ECM蛋白、整合素、TGF-β活化之间具有重要的相互对话。整合素的EDA（extra type Ⅲ domain A）结构域缺失可导致无法活化TGF-β，从而避免博来霉素诱导的肺损伤。花生四烯酸代谢产物在IPF的纤维增生机制中亦可能起重要作用。LTB_4和LTC_4增加，刺激成纤维细胞增殖、趋化和胶原合成；相反，对成纤维细胞具有抑制作用的前列腺素E_2（PGE_2）在IPF患者减少，这将进一步放大LTB_4和LTC_4对成纤维细胞的促增殖作用。

【病理】

IPF肺的大体观见胸膜下明显结节，类似肝硬化的外观。IPF的病理改变呈现UIP的组织学征象。UIP的特征在低倍镜下易于分辨，它主要为胸膜下分布，具有异质性，在广泛瘢痕化的肺实质和蜂窝肺中还有正常或接近正常的组织散在分布。纤维化区有成纤维细胞和肌成纤维细胞增殖。这些散在分布的成纤维细胞增殖称为成纤维细胞灶，是UIP典型的组织病理表现。成纤维细胞灶是梭形成纤维细胞和肌成纤维细胞聚集在一起的圆形区，外有黏液性基质，包被着增殖的肺泡细胞。轻度炎症可存在UIP中，尤其在蜂窝肺的周边。慢性炎症、带生发中心的淋巴细胞聚集或急性炎症可以存在，这表明炎症难以从瘢痕化的区域被清除。若有大量炎细胞聚集，需重新考虑组织病理学诊断。

晚期IPF发生支气管肺癌（所有的组织类型）几率增高。推测癌症可能来源于细支气管上皮组织转换的过程，但病理机制尚不明确。必须强调指出，UIP虽然是IPF的病理特征，但两者不是同义词，因为风湿病累及肺组织、石棉沉着病和药物性肺疾病的后期病理表现也可是UIP。

【临床表现】

主要症状：①呼吸困难：劳力性呼吸困难并进行性加重，呼吸浅速，可有鼻翼扇动和辅助肌参与呼吸，大多没有端坐呼吸、喘息。②咳嗽、咳痰：早期无咳嗽，以后有令人烦恼的干咳或咳少量黏液痰。继发感染时出现黏液脓性痰或脓痰。偶见血痰。③全身症状：消瘦、乏力、食欲不振、关节酸痛等，一般较少见。

常见体征：①呼吸困难和发绀；②胸廓扩张和膈肌活动度降低；③两肺中下部Velcro啰音，有一定特征性；④杵状指（趾）；⑤终末期呼吸衰竭和右心衰体征。

AE-IPF（acute exacerbation of IPF）指慢性病程中有时出现急性加重，可以发生于病程各个阶段，原因不清楚。症状有发热、咳嗽加剧等，颇似流感样表现，但不能肯定任何微生物学病因，无肺栓塞、心力衰竭、气胸等引起肺功能下降的外因。HRCT可见新发的弥漫性磨玻璃样斑片状影或大片实变，肺功能和氧合能力明显降低。AE-IPF的病死率为20%～86%。

【辅助检查】

（一）血液检查　晚期患者因缺氧导致血液红细胞和血细胞比容增加。血沉增高见于60%～94%的IPF患者，循环抗核抗体（ANA）和类风湿因子（RF）阳性可见于10%～20%的患者，滴度通常较低，倘若出现高滴度（>1：160），则应考虑结缔组织病的可能。这些指标与疾病程度和活动性无相关性，亦不能预估治疗反应。细胞因子或炎症介质等检测尚不能确定其临床价值。

（二）高分辨率CT　IPF在HRCT上的改变包括：好发于周围肺野（胸膜下）和肺底区网织状阴影；蜂窝状改变；不均匀的斑片状阴影；粗网状不透光影（叶间和叶内间隔线）；没有或很少毛玻璃样阴影；牵拉性支气管或细支气管扩张；晚期呈现扭曲变形、肺容量缩小和肺动脉高压。在吸烟者尚可见肺气肿区域。IPF一般不累及胸膜。CT的典型表现对于IPF诊断有相当高的敏感性和特异性。据研究，只要CT表现典型，有经验的放射科医师诊断IPF其特

异性>95%。但是 IPF 与 NSIP 的 CT 特征存在重叠，鉴别可能有困难。IPF 的典型表现见于进展性的后期病例。IPF 早期 CT 改变可以是不典型的或不确定的。组织学确诊 IPF(UIP)病例中仅 37%～67%显示 CT 典型改变。

（三）肺功能测定 IPF 的特征性肺功能改变是肺容量减少，呼气流率正常或升高，1 秒率增加，弥散量降低，肺泡-动脉氧分压差（$P_{A-a}O_2$）增宽，肺顺应性降低，静态呼气压力-容量曲线向下和向右，心肺运动试验异常。氧交换削弱（弥散量降低和 $P_{A-a}O_2$ 增宽）可以是 IPF 的早期异常，甚至可以先于肺容量和通气功能的异常。IPF 肺功能异常的特征是限制性通气损害伴肺总量减少，但如果合并肺气肿则肺容量可正常。在后一种情况氧合降低甚过弥散量降低，是其特点。肺功能测定是 IPF 诊断的基本检查之一，虽然它不能诊断某种特定的特发性肺间质疾病，也不能区别炎症的活动性与纤维化，但它是呼吸主观症状的客观估价，并且对于缩小鉴别诊断范围、病情和预后分级以及监测治疗反应具有重要价值。

（四）纤支镜检查

1. 支气管肺泡灌洗（bronchoalveolar lavage，BAL） IPF 有 67%～90%的患者 BAL 液呈现中性粒细胞（PMN）增高，有一定诊断参考价值，但需除外外源性过敏性肺泡炎、韦格纳肉芽肿、石棉沉着病、急性呼吸窘迫综合征（ARDS）和肺部细菌性感染等。BAL-PMN 性疾病，临床上一般不难诊断。不足 15%的 IPF 患者 BAL 显示淋巴细胞增高，预示其对激素治疗较佳。少数患者 BAL 液嗜酸性粒细胞增加，常伴随更加严重的临床症状和肺功能损害。

2. 经支气管肺活检（transbronchial lung biopsy，TBLB） 取材受限，不足以诊断 IPF。TBLB 对肺泡细胞癌、结节病和感染等有较高的诊断特异性，可用于 IPF 的鉴别诊断。

（五）外科肺活检 局限性剖胸肺活检诊断率高达 92%，并发症发生率为 2.5%，手术病死率为 0.3%。近年来发展的电视辅助胸腔镜肺活检效果相仿，而住院时间缩短。活检部位应当是肉眼异常区域的边缘，包括肉眼正常肺实质组织，避免采取影像学或术者用手触摸认为病变最严重的部位，活检数量应超过一个肺叶，包括胸膜下肺实质，要求标本最大直径 3～5cm。

（六）其他

1. 普通胸片 有助于评估病变的分布和发现其他对于鉴别诊断有用的异常所见（如胸膜异常、心脏增大等）。

2. ^{67}镓扫描 肺内^{67}镓摄取增加是各种间质性肺疾病肺泡炎的标志，但无特异性，不能预测激素治疗反应和预后，对于 IPF 分期亦无实用价值。

专家诊断的 IPF 经肺活检确诊符合率仅约 50%。但目前临床上 IPF 肺活检诊断者<15%。很多作者强调外科肺活检的极端重要性。老年人外科肺活检的耐受性可能降低，风险可能增加，治疗选择对病理诊断分类的要求或依赖程度可能有所减小，应当全面衡量和仔细斟酌。作者认为具备下列全部条款时可考虑外科肺活检：①非高龄老年人；②相对早期病变（尚无蜂窝肺形成），或需要与其他类型 IIP 鉴别时；③肺部病变具有激素治疗指征，而无激素治疗反指征（为糖尿病、高血压、骨质疏松等）；④心肺功能胜任手术。

【诊断】

2011 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 发表联合声明，建议淘汰 2002 年 ATS/ERS 发布的诊断 IPF 的主要标准和次要标准。新的诊断标准更加简洁实用。

IPF 的诊断要求：①排除其他已知原因的间质性肺疾病（ILD）（例如，环境和职业暴露、结缔组织病、药物毒性）；②对没有接受外科肺活检的患者，HRCT 表现为典型 UIP，即可诊断；③对接受外科肺活检的患者，根据 HRCT 和外科肺活检的结果联合诊断。诊断流程见图 17-10-2。

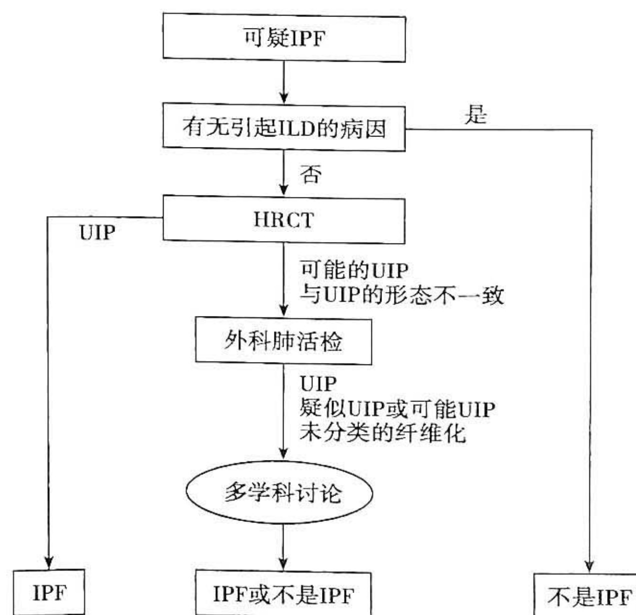


图 17-10-2 2011 年 ATS/ERS/JRS/ALAT 联合声明诊断 IPF 流程图

HRCT 诊断 IPF 主要依据病灶的分布和形态，UIP 主要分布在两肺胸膜下和基底部；以网格影改变为主，可见蜂窝肺及牵拉性支气管扩张。不同患者根据满足条件的不同，分为 UIP、可能 UIP、不符合 UIP（表 17-10-3）。病理诊断 UIP 主要依据：典型的肺纤维化伴结构破坏；病灶呈斑片灶状分布；成纤维细胞灶。不同患者根据满足条件的不同，分为 UIP、疑似 UIP、可能 UIP、不符合 UIP（表 17-10-4）。对具备 HRCT 及外科肺活检的患者可根据两者的联合指标来诊断（表 17-10-5）。

【鉴别诊断】

IPF 病理学改变为 UIP，与其他 IIP 的鉴别见表 17-10-6。

表 17-10-3　HRCT 诊断 UIP 的标准

UIP(所有 4 个特征)	可能 UIP(所有 3 个特征)	与 UIP 的特征不符
分布在胸膜下，基底部； 网状影； 蜂窝肺，伴或不伴牵拉性支气管扩张； 不包括与 UIP 不符合的特征	分布在胸膜下，基底部； 网状影； 不包括与 UIP 不符合的特征	上-中肺分布为主； 支气管血管周围分布为主； 广泛的毛玻璃影； 多发微小结节； 多发囊性影； 弥散性马赛克样密度减低区/气体陷闭； 支气管/肺节段实变

表 17-10-4　病理诊断 UIP 的标准

UIP(所有 4 个特征)	疑似 UIP	可能的 UIP(所有 3 个特征)	与 UIP 的特征不符 (以下任一特征)
显著纤维化/结构性破坏/伴或不伴胸膜下为主的蜂窝肺；肺纤维化以斑片形式分布； 成纤维细胞灶； 无不符合 UIP 的特征	显著纤维化/结构性破坏/蜂窝肺； 有斑片分布特征或成纤维细胞灶，但并非同时存在； 无不符合 UIP 的特征	斑片或弥漫性分布的肺实质纤维化，有或没有间质浸润； 没有其他 UIP 的病理特征； 无不符合 UIP 的特征	透明膜； 机化性肺炎肉芽肿； 明显的间质细胞浸润； 支气管为中心的改变； 有提示其他疾病的病理特征

表 17-10-5　HRCT 及外科肺活检联合诊断 IPF

UIP(所有 4 个特征)	外科肺活检	诊断 IPF
UIP	UIP 疑似 UIP 可能 UIP 未分类的纤维化	是
可能 UIP	非 UIP	否
	UIP 疑似 UIP	是
	可能 UIP 未分类的纤维化	疑似
与 UIP 特征不符合	非 UIP	否
	UIP	可能
	疑似 UIP 可能 UIP 未分类的纤维化 非 UIP	否

表 17-10-6　IPF 与其他 IIP 疾病的鉴别

特征	IPF/UIP	NSIP	COP	DIP/ RB-ILD	AIP/DAD	LIP
病理						
病变表现	多变	一致	一致	一致	一致	一致
间质炎症	很少	显著	很少	很少	很少	淋巴细胞性
胶原纤维化	有，斑片状	多变，弥漫性	无	多变，弥漫性	无	无

续表

特征	IPF/UIP	NSIP	COP	DIP/RB-ILD	AIP/DAD	LIP
间质纤维化(成纤维细胞)	无	偶有,弥漫性	很少	无	有,弥漫性	有
机化性肺炎的病理表现	偶有,局灶性	偶有,局灶性	主要改变	无	偶有,局灶性	无
成纤维细胞灶	普遍,显著	偶有,局灶性	少	无	无	无
显微镜下蜂窝肺改变	有	罕见	无	无	无	无
肺泡内巨噬细胞聚集	偶有,局灶性	偶有,斑片状	有	有,弥漫性	无	少量
透明膜形成	无	无	无	无	有,局灶性	无
HRCT	网织状蜂窝肺形成,牵拉性细支气管扩张,结构紊乱,灶性毛玻璃样改变,周围性、胸膜下、肺底分布	大片毛玻璃状,不规则条索状,实变。肺下野、胸膜下、肺底、对称性分布	片状实变和(或)小结节	大片毛玻璃状,网织条索状、肺下野、周围性分布	实变和毛玻璃状不透光影,常不累及小叶,后期牵拉性细支气管扩张。弥漫性分布	小叶中心性小结节,斑片状至毛玻璃状阴影,间隔和支气管血管增生,薄壁囊肿。弥漫性分布
临床						
平均年龄(岁)	57	49	55	42	49	未记载
儿童患病	无	偶有	无	罕见	罕见	少见
起病/病程	隐匿,慢性	亚急性至慢性,隐匿	急性/亚急性	隐匿	急性	慢性
病死率(%)	68	11	13	27	62	不详
平均生存时间	5～6年	17个月	13年	12年	1～2个月	不详
激素治疗反应	差	好	好	好	差	有效
完全康复	无	有	有	有	无	取决于合并症

注:RB-ILD临床表现与DIP相同,杵状指相对少见,肺泡巨噬细胞主要聚集在细支气管周围气腔,边缘气腔不受累

【治疗】

(一)治疗决策与评估 IPF目前尚无特异性治疗药物,2011年ATS/ERS/JRS/ALAT总结了自2002年ATS/ERS发布IPF诊治指南以来的临床研究数据,以循证为基础,分析了IPF系列治疗药物的效果,并以"采用"或"不采用"的方式推荐给临床医生参考。2011年ATS/ERS/JRS/ALAT声明中推荐IPF采取的措施仅有长期氧疗、肺移植。对各种药物治疗而言,需根据病情轻重、分期、患者的全身健康状况、药物可能的不良反应、患者的预期等来提供治疗建议。

1. 不建议采用的药物治疗(推荐强度:强) A. 皮质类固醇单药治疗;B. 秋水仙碱;C. 环孢素A;D. 皮质类固醇和免疫抑制剂联合治疗;E. 干扰素γ-1b;F. 波生坦;G. 依那西普。

2. 不建议采用的治疗措施(推荐强度:弱) 对大部分IPF而言不建议采用,但对少数人可能会是一个合理的选择:A. 乙酰半胱氨酸+硫唑嘌呤+泼尼松;B. 乙酰半胱氨酸单药治疗;C. 抗凝;D. 吡非尼酮。

3. 建议采用的措施(推荐强度为强) 长期氧疗。

4. 建议采用的措施(推荐强度:强) 适当的IPF患者建议行肺移植。

(二)药物治疗

1. N-乙酰半胱氨酸(NAC)+硫唑嘌呤+泼尼松 NAC是抗氧化剂谷胱甘肽的前体,近期一项为期1.5年的双盲、随机对照多中心临床研究中,600mg NAC,每天3

次，联合泼尼松和硫唑嘌呤，与单纯泼尼松和硫唑嘌呤联合者比较，能减缓肺活量及DL_{co}下降。但该研究并未发现生存获益。

2. N-乙酰半胱氨酸(NAC)单药　18例患者口服NAC治疗12周，肺功能指标改善包括肺活量，弥散和氧分压。另一研究中30例患者随机雾化乙酰半胱氨酸或安慰剂12个月，发现实验组CT显示毛玻璃范围缩小，KL-6水平降低，但6分钟步行距离未改善。由于纳入研究的病例数太少，有些研究缺乏对照，NAC给药途径不统一，NAC单药治疗在大多数IPF中不推荐使用，少部分患者在充分知晓该药的作用、不良反应、经济成本的基础上可以试用。

3. 抗凝治疗　日本的一项非盲法、随机对照IPF治疗研究中，皮质类固醇激素加抗凝(低分子量肝素及后续华法林门诊治疗)与单独使用糖皮质激素对照。抗凝组的生存获益是由于降低了疾病恶化或进展期的住院死亡率。该研究的局限性为非盲法，不同的出组率及并未排除肺栓塞是否为导致病情恶化的因素。

4. 吡非尼酮(pirfenidone)　吡非尼酮是一种新型抗纤维化、抗炎药，它能抑制动物模型中纤维化的进展，可减少泼尼松和免疫抑制剂的使用剂量，甚至停用。一项大型的多中心、随机双盲、安慰剂对照临床试验，比较吡非尼酮和安慰剂疗效在日本开展，吡非尼酮可稳定肺功能，降低IPF患者急性加重(安慰剂组5/35人急性加重，而吡非尼酮组0/72人加重)。

(三) IPF急性加重及其治疗　IPF病程中常发生急性加重(AE-IPF)确切发生率不清楚，各家报道从接近10%到50%以上，差异甚大。目前普遍接受的AE-IPF定义是IPF病程中病情迅速恶化，而非感染、肺栓塞或心力衰竭所致。Kim等于2006年提出的AE-IPF最新诊断标准是：①1个月内气急加重；②胸片或HRCT显示新的毛玻璃状阴影或实变；③用力肺活量绝对值下降≥10%，或PaO_2下降≥10mmHg，或氧饱和度下降≥5%；④呼吸道病原体培养阴性(阳性界定：痰或气管吸引物标本中重度生长，或微量BAL定量培养≥10^3 CFU/ml、PSB≥10^3 CFU/ml，或BAL≥10^4 CFU/ml)；⑤无肺栓塞、充血性心力衰竭或肺炎引起病情恶化的证据。几乎所有研究中都采用了抗生素、激素冲击或联合其他免疫抑制剂，一项研究认为激素冲击后应用环孢素A治疗组较单用激素组生存期延长(分别228周和66周)。近半数患者需要机械通气，但未能改善预后。肺移植理论上是一种治疗，但仅有个别成功病例报道。

(四) 肺移植　单肺移植治疗终末期IPF和其他ILD 1年存活率近70%，5年生存率49%，移植肺无纤维化复发。但慢性排斥反应(闭塞性细支气管炎)发生率较高，使远期存活受到影响。肺移植的确切指征尚无肯定，一般认为预计寿命不超过1年或肺功能损害快速进展者优先考虑。

参考文献

1. 何礼贤. 老年人特发性肺纤维化. 老年医学与保健，2007，13：200-203.

2. Raghu G，Collard HR，Egan JJ，et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement：idiopathic pulmonary fibrosis：evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med，2011，183(6)：788-824.

3. Agarwal R，Jindal SK. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis：A systematic review. Eur J Intern Med，2008，19(4)：227-235.

第三节　隐源性机化性肺炎

陈雪华　何礼贤

隐源性机化性肺炎(cryptogenic organized pneumonia，COP)最初由Davison在1983年报道了8例以肺泡内机化为特点的间质性肺疾病，命名为隐源性机化性肺炎。1985年Epler和Colby总结了50多例具有相似病理改变的临床症候群，其病理特征为肺泡内、肺泡管、呼吸性细支气管及终末细支气管腔内有肉芽组织形成的间质性肺疾病，提出以闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎(bronchiolitis obliterans organized pneumonia，BOOP)命名，并认同为独立病种。2002年ATS/ERS发表的特发性间质性肺炎分类中，将COP或特发性BOOP(idiopathic BOOP)归为特发性间质性肺炎的一个临床类型，组织学类型为机化性肺炎(organized pneumonia，OP)，由于病理上机化性肺炎可伴或不伴闭塞性细支气管内肉芽组织形成，而且使用BOOP易与闭塞性细支气管炎相混淆，故2002年ATS/ERS推荐使用COP取代特发性BOOP。本病预后良好，对糖皮质激素反应佳。

【发病机制与病理】

COP病灶呈斑片状分布，呼吸性细支气管及以下的小气道和肺泡腔内见疏松的胶原样的结缔组织增生，增生的结缔组织时相一致，其中可见单核细胞、巨噬细胞，及少量的肥大细胞、嗜酸性粒细胞、中性粒细胞；肺泡内见肺泡巨噬细胞，部分呈泡沫状；Ⅱ型肺泡上皮细胞增生。在周围的肺泡间隔存在以单核细胞、淋巴细胞浸润为主的炎症渗出，肺泡间隔增厚。肺泡内、肺泡管、呼吸性细支气管及终末细支气管腔内有息肉样肉芽组织形成构成机化性肺炎的形态特征，在部分普通间质性肺炎(UIP)亦可以见到，但在UIP表现为进行性不可逆的纤维化，而在COP则可以被糖皮质激素逆转，表明COP是一种独特的炎症性疾病，其炎症过程和表皮的愈合过程类似，但具体的发病机制并不清楚。

起始病因导致肺泡上皮细胞损伤是这一炎症过程的开始，上皮细胞坏死和基底膜暴露，内皮细胞部分受损，炎症

细胞(淋巴细胞、中性粒细胞、部分嗜酸性粒细胞)浸润到肺间质,成纤维细胞活化,在肺泡腔内纤维蛋白把炎症细胞聚集在一起,成纤维细胞从间质移行到肺泡并增生,同时肺泡上皮细胞不断增生给基底膜提供再生的上皮以保持肺泡结构完整,成纤维细胞不断增生和胶原纤维一起组成同心圆状排列的纤维肉芽,在大部分肉芽中的炎症细胞几乎完全消失,典型的机化性肺炎改变形成。血管内皮生长因子和成纤维细胞生长因子在肉芽内广泛表达,肉芽肿组织内新生的血管丰富,表明机化性肺炎是一个愈合过程,可能是病灶能够逆转的原因。

【临床表现】

(一)症状和体征　COP可在任何年龄段发病,大部分在50～60岁,男女发病比例基本相同。临床表现多样,大多数患者呈亚急性过程,表现为流感样症状,发热、咳嗽、轻中度气急,少数可发生严重呼吸困难。大多数患者还伴有周身不适、厌食及体重减轻。胸痛、咯血、夜间盗汗等症状较为少见。体检多有气促,发绀少见。2/3的患者肺部听诊可闻及Velcro啰音,在肺实变区有较粗湿啰音,偶可闻及支气管呼吸音。大多数COP无典型肺外临床表现。

(二)辅助检查

1. 常规检查　常见白细胞计数轻中度升高,中性粒细胞比例增加,30%～50%的患者血沉明显加快,C反应蛋白阳性,极少部分患者ANA和RF阳性。

2. 支气管肺泡灌洗　肺泡灌洗液的特征表现为细胞数增多,细胞分类中淋巴细胞、中性粒细胞、嗜酸性粒细胞比例增加,故称为“混合性增高”。淋巴细胞的比例高于IPF而巨噬细胞数减少,出现泡沫巨噬细胞,CD4/CD8下降。

3. 肺功能　多为限制性改变,轻中度肺活量降低,弥散功能减退,通常有低氧血症甚至呼吸衰竭,但临床症状相对不明显。吸烟或有慢阻肺的患者可表现为混合性通气功能障碍。

4. 影像学检查　影像学常见3种表现:①双肺多发斑片状(肺泡)浸润影:典型影像表现为片状、非节段性、单侧或双侧密度增高影,CT显示病灶密度从磨玻璃样到实变,常可见“支气管充气征”,病灶以肺周围分布多见,靠近胸膜面,与慢性嗜酸性粒细胞性肺炎类似,部分呈游走性,表现为原有部位病灶吸收但出现新的浸润影。此型是COP最常见、最有特征性的影像学表现,常误诊为细菌性肺炎。病灶偶见空洞,胸腔积液少见。②孤立局灶型:显示孤立局灶性致密阴影,上肺多见,可见空洞,支气管充气征常见。常无症状,体检发现,FDG扫描阳性,易误诊为肿瘤而手术切除,CT显示病灶靠近胸膜或支气管血管束,常有平整的边缘成梯形或卵圆形而不是圆形病灶,边缘有小的卫星灶有助于鉴别。③弥漫性双肺浸润型:表现为两肺弥漫性浸润性、小结节状或网织状改变。此型常和其他特发性间质性肺炎(IIP)重叠出现,特别是IPF和NSIP。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断　临床和影像学表现对COP诊断有提示作用,但COP诊断的前提是病理上诊断为机化性肺炎,除外已知原因,才可以诊断COP。

机化性肺炎的病理标志是有包含成纤维细胞的结缔组织形成的肉芽肿出现在肺泡腔,增生的成纤维细胞/肌成纤维细胞灶通过肺泡间孔从一个肺泡到邻近的肺泡形成蝴蝶样结构(butterfly pattern),肉芽肿可以阻塞细支气管,表现为增生性细支气管炎,没有肉芽的肺泡可以出现泡沫肺泡巨噬细胞。应该强调仅仅出现一些肉芽肿并不足以诊断机化性肺炎,许多疾病如过敏性肺炎、NSIP、UIP都可以在局部出现肉芽肿,诊断机化性肺炎需要确认受累组织以肉芽肿为主要表现,而没有其他类型的病理异常,因此通常需要多一些的病理标本。

开胸活检和电视胸腔镜下活检无疑能够从多个部位取得足够的标本,受争议的是经支气管肺活检(transbronchial lung biopsy,TBLB)标本是否足以诊断COP,目前认为在临床和影像学典型的病例,TBLB标本可以诊断COP,而在一些不典型的病例,特别是需要和其他间质性疾病鉴别时,建议在电视胸腔镜下取肺组织标本,以免误诊。

尽管COP是没有原因的机化性肺炎,但由于许多病因在初期并不显现,因此诊断COP需要慎重,需积极查找可以引起机化性肺炎的病因,特别是肿瘤和结缔组织病。

(二)鉴别诊断

1. 已知原因的机化性肺炎　也称继发性机化性肺炎(secondary organized pneumonia,SOP),感染和药物是引起SOP最常见的原因。细菌性感染如肺炎链球菌、肺炎支原体、肺炎衣原体、柯克斯体、星形诺卡菌,病毒感染如腺病毒、巨细胞病毒、流感和副流感病毒、HIV、肝炎病毒,真菌感染如隐球菌、青霉菌和肺孢子菌,寄生虫如间日疟原虫等都可以出现SOP;最容易引起机化性肺炎的药物包括胺碘酮、博来霉素、卡马西平和干扰素,少见的药物包括醋丁洛尔、多柔比星、柳氮磺吡啶和5-氨基水杨酸、呋喃妥因等,其他氮芥类抗肿瘤药物、头孢菌素等也有报道。

此外还应与乳腺癌放疗引起的机化性肺炎相鉴别,一般发生于放疗结束后3周,阴影可以在放射野外,这点与放射线肺炎不同,且糖皮质激素治疗十分有效。

2. 某些炎症相关的疾病　结缔组织疾病中的SLE、类风湿关节炎、皮肌炎和多发性肌炎、干燥综合征不但在病理上可以具有机化性肺炎的表现,临床过程和影像学表现也可以和COP相似,其他如ANCA相关血管炎、炎症性肠病、胆汁性肝硬化、肺移植或骨髓移植后也有类似表现。

3. 影像学表现与COP相似的疾病　①多发性斑片状阴影:如细菌性肺炎、吸入性肺炎、阻塞性肺炎、肺栓塞、肺泡细胞癌、原发性肺淋巴瘤、慢性嗜酸性粒细胞性肺炎、肺

泡蛋白沉积症、韦格纳肉芽肿等；②孤立性局灶性致密阴影：主要与球形肺炎和肺癌鉴别；③两肺弥漫性间质阴影：与弥漫性间质性肺疾病鉴别。具体疾病详见有关章节。

17

【治疗】

糖皮质激素治疗 COP，能迅速改善症状，清除肺部病灶，改善氧合，病灶吸收后一般不留瘢痕。但停药复发是经常碰到的问题，需要延长疗程，目前剂量和疗程并不统一。

一般推荐起始泼尼松每天 0.75～1.5mg/kg，维持 4～6 周后逐步减量，疗程维持 1 年。也有推荐起始 3 天甲基泼尼松龙 500～1000mg/d 冲击，然后 20mg/d 泼尼松维持。笔者的个人经验认为起始的剂量并不需要太大，每天 0.50～0.75mg/kg 泼尼松是一个可行的方案，每 3～4 周减量，至 10mg/d 维持 6～12 个月。大部分患者都会出现复发，而且可以多次复发，首次复发往往在维持泼尼松治疗时，研究表明复发时泼尼松的剂量一般都低于 20mg/d，因此考虑 20mg/d 的剂量要维持足够的时间，可参考表 17-10-7 泼尼松的剂量和疗程。一般复发后应用糖皮质激素仍然有效，需要增加剂量到 20mg/d 以上，然后再逐渐减量，很少有患者需要加用硫唑嘌呤、环磷酰胺和环孢素，在应用糖皮质激素不良反应非常明显的患者，可以考虑应用上述药物以减少泼尼松的剂量。

表 17-10-7　COP 初始和复发时泼尼松的剂量和疗程

步骤	疗程	初始发作泼尼松的剂量	首次复发泼尼松的剂量
1	4 周	0.75mg/(kg・d)	20mg/d
2	4 周	0.5mg/(kg・d)	20mg/d
3	4 周	20mg/d	20mg/d
4	6 周	10mg/d	10mg/d
5	6 周	5mg/d	5mg/d

参考文献

1. Drakopanagiotakis F, Polychronopoulos V, Judson MA. Organizing pneumonia. Am J Med Sci, 2008, 335(1): 34-39.

2. Lee JW, Lee KS, Lee HY, et al. Cryptogenic organizing pneumonia: serial high-resolution CT findings in 22 patients. AJR, 2010, 195(4): 916-922.

3. Drakopanagiotakis F, Paschalaki K, Abu-Hijleh M, et al. Cryptogenic and secondary organizing pneumonia: clinical presentation, radiographic findings, treatment response, and prognosis. Chest, 2011, 139(4): 893-900.

第四节　非特异性间质性肺炎

洪群英

非特异性间质性肺炎(nonspecific interstitial pneumonia, NSIP)是特发性间质性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia, IIP)中的一种组织亚型，由美国病理学家 Katzenstein 和 Fiorelli 于 1994 年首次提出，以定义那些组织学上缺少诊断任何其他一种间质性肺炎(UIP、DIP、BOOP、LIP、GIP、AIP/DAD)为特征的间质性肺疾病。随后的研究表明 NSIP 是一种独立疾病，这组病例有着相似的临床和病理学表现，在组织学上均有间质浸润伴随着不同程度的纤维化。NSIP 有别于其他类型 IIP 的最主要特点是肺内病灶分布均匀，时相一致。但是 NSIP 的病理特点也可见于多种相关情况，如胶原血管病、过敏性肺炎等。本病患者对糖皮质激素的反应和预后较好，中位存活时间为 13.5 年。

尽管 2000 年美国胸科学会(ATS)和 2002 年欧洲呼吸学会(ERS)均认同了特发性非特异性间质性肺炎(INSIP)在 IIP 家族中的地位，但由于对 NSIP 认定的时间短，其广谱的临床病理特征和预后变化远没有阐明，尤其是它和普通间质性肺炎(UIP)的关系及鉴别诊断仍有待于进一步探讨。

【病因与发病机制】

NSIP 病因不明。其发病可能与抗原吸入、胶原血管病、某些药物或放射线等引起的肺泡损伤有关。包括胺碘酮、呋喃妥因、甲氨蝶呤、长春新碱等在内的多种药物均可引起肺损伤。NSIP 是药物性肺损伤常见的组织学病理类型，而宿主遗传多态性是决定对药物不良反应敏感性的主要决定因素。无相关病因的病例，则称之为特发性 NSIP。

NSIP 发病机制与 IPF 可能不同。慢性炎症与病毒感染可通过激活树突状细胞协同参与自身免疫反应。研究发现 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ 弥散分布在 NSIP 纤维化区域或淋巴滤泡周围，S-100 树突状细胞周围主要分布为 $CD8^+$ 细胞而非 $CD4^+$ 细胞，因此，推测内源性抗原(包括病毒)的细胞内作用可能是疾病的促发过程，通过损伤Ⅱ型肺泡上皮细胞引起肺泡炎并进一步引起修复异常及慢性炎症。

遗传因素可能在 NSIP 发病中起一定作用。有研究表明表面活性蛋白 C 基因突变与包括 NSIP 在内的家族性间质性肺炎相关。

【病理】

NSIP 的主要病理学特征为肺间质不同程度的炎症和纤维化，但缺乏诊断 UIP、DIP 或 AIP 的特异表现。光镜观察见肺间质呈不同程度的炎症和纤维化，浸润的细胞主要是淋巴细胞和浆细胞。电镜观察见Ⅱ型肺泡上皮增生，基底膜增厚，肺泡间隔内纤维细胞增生和胶原纤维沉积，淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞浸润，肥大细胞脱颗粒。病灶可呈片状分布，但最重要的特征是在病变时相上的一致性，即不同部位的病变似乎都是由发生在一个狭窄的时间段内的损伤所引起，并且共处于炎症、纤维化进程中的某一阶段，在同一标本上见不到类似 UIP 那样的新老病灶共存的现象。

然而在不同病例之间，炎症与纤维化的程度和比例可能有很大差异。根据间质炎症细胞的数量和纤维化程度的差异，可将NSIP分成三型：①细胞型，肺间质以慢性炎症细胞性浸润为主，伴少量胶原纤维沉着，肺泡结构没有明显破坏；②混合型，间质有大量的慢性炎症细胞浸润和明显的胶原纤维沉着，可见胶原束与淋巴细胞以及浆细胞互相混杂，偶有成纤维细胞灶，但为数甚少，各视野病变较均匀，也无蜂窝样改变那样明显的结构重建；③纤维化型，肺间质有大量胶原沉着，有明显的平滑肌和肌成纤维细胞增生，肺泡隔明显增宽，肺原有结构被严重破坏，炎症反应轻微或阙如。但即使是此类患者，其成纤维细胞灶、蜂窝肺等仍少见，可与UIP相鉴别。个别具有重合特征的病例则较难与UIP区分。部分NSIP患者可有小灶性BOOP样改变，但BOOP样病灶不超过总体病变的20%。由于混合型和纤维化型在生存率上相似，目前多主张把这两型归为一组称为纤维型NSIP。

【临床表现】

NSIP多于40～50岁起病。女性发病略多于男性。临床表现无特异性，多呈亚急性或隐匿起病，症状出现至明确诊断的中位时间在18～31个月。主要表现为渐进性呼吸困难，伴干咳、乏力和低热，部分患者有体重减轻。主要体征是在肺底部可以闻及吸气末爆裂音(Velcro)，少部分患者可以有杵状指。部分NSIP的病例还伴有可能与病因相关的因素，如结缔组织病、药物的毒性作用、职业暴露、有机粉尘吸入以及既往急性肺损伤史。在合并结缔组织病的病例，肺部表现可先于其他系统的症状。与DIP/RB-ILD不同的是，NSIP与吸烟无相关性。

【辅助检查】

(一) 影像学检查 NSIP发病早期，胸片可正常。随疾病进展X线表现为双侧中下肺野网格状阴影，也可见双下肺散在小斑片阴影。HRCT表现主要为双下肺对称性分布的网格状影和(或)斑片状磨玻璃影，病变以下叶大支气管血管周围受累为主，胸膜下区域相对正常。有时还可见到小片实变、支气管血管纹理增厚及牵拉性支气管扩张(traction bronchiectasis)，而蜂窝样变则很少见。片状磨玻璃样改变是NSIP的显著特点，见于50%～100%病例，表明炎症和纤维化对肺泡间隔的浸润。在未合并牵拉性支气管扩张时，磨玻璃样变是反映炎症病变的可靠指标。而轻微的网格状改变几乎见于所有的纤维型NSIP患者，牵拉性支气管扩张的存在则提示有纤维化的成分。单一的网格状改变不能诊断NSIP，因为UIP、过敏性肺炎等也可以出现此征。另外，在纤维型NSIP患者中常见下肺叶容积减小，且常与其他肺纤维化征象如牵拉性支气管扩张征和网格状改变并存。

(二) 肺功能检查 主要表现为限制性通气功能障碍及不同程度的肺弥散功能障碍。少数有轻度的气流受限，2/3以上的患者有不同程度的运动后低氧血症。

(三) 支气管肺泡灌洗(BAL) NSIP患者支气管肺泡灌洗液(BALF)细胞总数明显增多，平均$(4.4\sim4.5)\times10^8$/L。其中中性粒细胞、嗜酸性粒细胞及淋巴细胞比例均有不同程度的升高，但以淋巴细胞增多明显，且以$CD8^+$ T淋巴细胞为主，CD4/CD8比例明显下降，在以炎症成分为主而纤维化较少的病例中，更可降至0.3；而在UIP这一比例平均值为1.65。这种T细胞亚群的变化对鉴别诊断的意义以及对判断炎症程度与治疗反应等方面的价值尚有待于进一步研究。

(四) 血生化检查 血沉、抗核抗体和类风湿因子可以增高，但没有特异性。

【诊断与鉴别诊断】

NSIP诊断可根据相应的临床表现，典型胸部X线/HRCT和肺功能改变，以及肺活检病理诊断。同时还需要通过全面详细的病史、体格检查和相应的实验室检查，以除外其他原因引起的间质性肺疾病和继发性NSIP。经支气管镜肺活检是临床常用取材方式。但由于取材太小，有时很难作出NSIP的病理诊断。外科肺活检(开胸或经胸腔镜)病理检查是NSIP确诊的重要手段，强调应在多个肺叶的多个点取肺活检标本。

NSIP最主要的鉴别诊断是UIP。NSIP区别于UIP的主要CT表现在于其受累肺组织表现均一，呈广泛的磨玻璃影、网格状影和斑片影。CT随访有助于两者的鉴别。在NSIP的患者即使有支气管扩张，磨玻璃影也不会进展为蜂窝状。而UIP患者多见蜂窝状影，预示为不可逆的纤维化。缺乏典型UIP临床和CT表现的患者，都需要经外科手术肺组织活检证实，其主要目的是将有较好预后的NSIP与其他预后较差的IPF组织类型相鉴别。推荐开胸肺活检或经胸腔镜肺活检以提供足够的肺组织来进行组织学上的区分。

另外，NSIP诊断应与过敏性肺炎、药物性肺疾病、DIP、机化性肺炎、LIP等相鉴别。慢性过敏性肺炎有时会表现为与NSIP一致的病理过程，但常有散在的不规则肉芽肿，NSIP则缺乏这一特点。鉴别COP与NSIP也很困难，因将近50%的NSIP同样会出现机化性肺炎，但在NSIP患者中，机化性肺炎不应超过活检标本的20%。另外，NSIP在非机化性肺炎区域时相一致的纤维化也有助于两者的鉴别。淋巴细胞间质性肺炎(LIP)与细胞型NSIP病理表现相类似，特别是在患者有胶原血管疾病或免疫缺陷时，但LIP表现为肺泡间隔的明显增厚伴单核细胞浸润，这一点在NSIP很少出现。在与吸烟相关的间质性肺疾病中，肺泡腔中呈现棕色染色的巨噬细胞有助于鉴别RB-ILD、DIP与NSIP。越来越多的研究表明，NSIP是各种结缔组织疾病引起的间质性肺炎中最常见的类型，甚至

有少部分结缔组织疾病患者以NSIP为首发表现，临床应注意甄别。对于免疫抑制患者则应注意艾滋病、CMV、卡氏肺孢子菌或其他机会感染。为排除感染，活检标本需行真菌、卡氏肺孢子菌及抗酸等特殊染色。

【治疗】

糖皮质激素是目前治疗NSIP的主要药物，但其治疗方案及激素的起始用量、疗程、减量方案都尚未达成共识。一般说细胞为主型预后较纤维化为主型好。

（一）糖皮质激素 糖皮质激素为NSIP治疗首选，强调治疗应个体化。对于无糖皮质激素禁忌的患者，泼尼松每天40～60mg或1mg/kg，根据治疗反应减量，一般1～3个月后减至每天20～40mg，4～6个月后减至维持量10～15mg/d，总疗程1年，绝大部分患者能改善症状甚至完全缓解。

（二）免疫抑制剂 对于以纤维化表现为主型或糖皮质激素不能耐受或治疗效果不佳者可以使用低剂量糖皮质激素联合硫唑嘌呤或环磷酰胺治疗（参见本章第二节“特发性肺间质纤维化”的相关内容）。

【预后】

预后取决于其纤维化的程度。绝大部分有较好的临床预后，近半数患者可以完全康复，5年内病死率为15%～20%。

参考文献

1. Kinder BW, Collard HR, Koth L, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? Am J Respir Crit Care Med, 2007, 176(7): 691-697.

2. Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177(12): 1338-1347.

3. du Bois R, King TE Jr. Challenges in pulmonary fibrosis · 5: The NSIP/UIP debate. Thorax, 2007, 62(11): 1008-1012.

4. Kligerman SJ, Groshong S, Brown KK, et al. Nonspecific interstitial pneumonia: radiologic, clinical, and pathologic considerations. Radiographics, 2009, 29(1): 73-87.

5. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183: 788-824.

第五节 结缔组织病相关肺间质病

顾宇彤

结缔组织病（connective tissue disease，CTD）是一组自身免疫性疾病，为侵犯全身结缔组织的多系统疾病，可累及多种脏器，使结缔组织发生黏液水肿、类纤维蛋白变性、小血管炎性坏死或组织损伤等病理改变。主要包括类风湿关节炎（RA）、系统性红斑狼疮（SLE）、系统性硬皮病（SSc）、干燥综合征（SS）、多发性肌炎或皮肌炎（PM/DM）、混合性结缔组织病（MCTD）、复发性多软骨炎（RP）、强直性脊柱炎和显微镜下微血管炎（MPA）等多种疾病。肺间质由丰富的胶原纤维和血管等结缔组织构成，是CTD最常累及的部位之一，约20%的结缔组织病并发间质性肺病（ILD），肺部表现可与全身疾病同时或先后出现，当肺部表现为首发症状时容易误诊，应引起警惕。结缔组织病相关肺间质病（interstitial lung disease related to connective tissue disease）临床诊断较困难，有时即使已明确诊断为全身CTD的患者，如出现呼吸系统症状，仍需除外肺部感染和肺水肿等其他呼吸系统常见并发症才能诊断为本病。

【病因、病理与发病机制】

本病病因不完全清楚，可能与遗传、感染，主要是病毒感染以及内分泌紊乱等有关。其共同发病机制为免疫功能紊乱，免疫复合物沉积于病变部位，通过补体激活导致细胞溶解，抗体依赖细胞介导细胞毒性及致敏淋巴细胞等途径引起小血管炎和肺损伤。肺部病理改变主要表现为间质炎症和纤维化、肺泡间隔炎症、血管炎、微血管栓塞、肺泡渗出、肺泡出血和肉芽肿形成等。原发结缔组织病种类不同，病变部位不完全相同。RA细支气管末梢部位肺间质改变明显；SLE和皮肌炎肺泡间隔炎症多见；而结节性多动脉炎则主要累及支气管周围间质。肺部渗出反应的强弱与血管炎程度有关，SLE和多发性肌炎肺部渗出反应较强，而皮肌炎和硬皮病渗出反应较弱。RA是形成肺部肉芽肿最为明显的结缔组织疾病，SS和多发性皮肌炎也可形成肺部肉芽肿。SSc、RA和SLE是引起肺动脉高压最常见的结缔组织病。显微镜下多血管炎和SLE肺泡出血多见。

【临床表现】

除原发病表现外，呼吸系统主要表现为咳嗽和气急。咳嗽多为刺激性干咳，合并肺水肿时可咳白色泡沫痰，感染时出现黄脓痰，合并肺泡出血时伴咯血。气急常进行性加重，严重时出现发绀等缺氧表现。急性活动期可有不同程度的发热，常为低热伴关节肌肉酸痛或雷诺现象，合并感染时可出现高热。不同的结缔组织病具有不同的原发病症状，肺部表现亦不完全相同。SLE约20%的患者有肺部病变，以胸膜炎、急性狼疮性肺炎最为常见，其他还有肺泡出血、肺血管炎、肺血栓栓塞和肺动脉高压、肺萎缩综合征（膈肌抬高、双下肺膈面盘状肺不张和小片模糊影）以及慢性肺间质病变等，其肺间质病变的表现类似特发性肺间质纤维化（IPF），但主要表现为淋巴细胞性肺泡炎，慢性间质病变仅占5%，间质病的临床表现可为隐匿发生或继发于狼疮

肺炎后，但在SLE所致死亡病例中，70%～90%合并肺间质病变。RA肺部表现主要有间质性肺炎、肺内类风湿结节、胸膜炎、肺血管炎和类风湿尘肺5种主要类型，部分患者可出现气道病变而表现为慢性支气管炎和不可逆的阻塞性肺病，其中肺间质病变最为常见，约30%～50%的RA患者出现肺弥散量下降，病变发展速度和严重程度一般轻于IPF。SSc 50%的患者合并肺间质病变，3/4的患者肺功能表现为限制性通气功能障碍伴弥散功能下降，居结缔组织病之首，SSc肺间质纤维化者病理类型以非特异性间质性肺炎(NSIP)为主(约占77.5%)，明显多于普通间质性肺炎(UIP)(约占7.5%)，其他肺部表现包括呼吸性细支气管炎伴间质性肺病(RB-ILD)、肺癌、弥漫性肺泡出血、结节病、吸入性肺炎和机化性肺炎等，SSc合并肺动脉高压发病率25%～33%，亦居结缔组织病之首。PM/DM约10%有ILD，最常见于抗jo-1抗体阳性患者，主要表现为急性肺实质炎症伴混合性肺间质浸润，好发于肺基底部位，多以亚急性起病，病程进展快，可迅速出现呼吸衰竭。肺部病理改变为弥漫性肺泡损伤、细胞型间质性肺炎，肺泡灌洗液以淋巴细胞增多为主。慢性起病者病理类型为闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎，极少数患者以肺动脉高压为表现。约10%的SS患者有呼吸系统症状，主要表现为呼吸道分泌物缺乏引起的声嘶、咳嗽、支气管炎、细支气管炎、闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎、淋巴细胞性间质性肺炎、淋巴瘤和假性淋巴瘤。大部分患者临床表现不明显，可仅仅有肺功能、胸部X线和CT异常，上下呼吸道黏膜的淋巴细胞浸润和外分泌腺萎缩是SS肺部损害的病理基础。混合性结缔组织病约30%～85%患者合并肺部病变，主要表现为弥漫性肺间质纤维化(30%)、肺实质损害、肺血管病变(肺动脉高压占15%～30%)和胸膜炎(约1/3)，早期可能仅有肺功能异常。显微镜下微血管炎约50%患者累及肺脏，主要表现为肺泡出血，急性期CT显示肺实变，表现为弥漫性斑片状毛玻璃改变，反复发作出现肺间质增生。强直性脊柱炎约1.3%有肺部表现，主要有胸廓异常(胸壁活动受限)和肺尖纤维化，晚期病例可有支气管扩张、肺空洞和囊腔形成、肺实质纤维化以及胸膜病变。复发性多软骨炎气管软骨炎发生率为49%～71%，主要表现气管软骨的溶解、气管黏膜肿胀及肉芽增生，引起大气道阻塞和反复合并肺炎。白塞病约5%～15%有肺部损害，主要表现为肺血管炎以及由此引起的肺血栓栓塞、肺梗死、肺出血和肺动脉瘤形成以及气管支气管树小溃疡。

【诊断与鉴别诊断】

明确诊断为结缔组织病患者出现呼吸系统症状要考虑CTD相关肺间质病诊断，但要除外合并肺部感染。一般低热、干咳，并皮肤关节等肺外病变，肺部闻及典型的Velcro啰音提示CTD相关肺间质病可能大，而高热、脓性痰和血白细胞及中性粒细胞比例增高提示合并感染可能大，有时两者可合并存在，鉴别较困难，需结合胸部高分辨螺旋CT、自身抗体测定、痰培养和病原血清学试验以及纤维支气管镜肺泡灌洗(BAL)和肺活检等检查结果综合判断。当肺部表现为首发症状时，如出现双肺弥漫性病变，特别是合并皮肤关节病变、正色素性贫血和镜下血尿等多系统损害时应考虑CTD相关肺间质病可能，进一步可行血清自身抗体测定以及BAL和肺活检等相关检查明确诊断。

【治疗与预后】

结缔组织病相关肺间质病的治疗和预后因原发病不同而不完全相同(详见结缔组织疾病相关章节)，其共同特点是对糖皮质激素和免疫抑制剂的疗效大多优于IPF。由于长期免疫抑制剂的应用极易引起全身免疫功能下降，诱发严重感染，是结缔组织病主要的死亡原因，因此糖皮质激素和免疫抑制剂的治疗强调个体化，根据结缔组织病活动情况及时调整剂量，治疗目标以最小剂量控制疾病进展。

参考文献

1. Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill, 2011.

2. Ganesh R, Harold RC, Jim JE, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(6): 788-824.

3. Wells AU, Hirani N. Interstitial lung disease guideline. Thorax, 2008, 63 (S5): v1-v58.

第六节　弥漫性肺泡出血综合征

杨冬　白春学

弥漫性肺泡出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)是以咯血、缺铁性贫血和胸部放射学弥漫性肺泡浸润或实变为特征临床表现的一组疾病。虽然临床表现相似，但病因和发病机制迥异，称为弥漫性肺泡出血综合征(diffuse alveolar hemorrhage syndrome, DAHS)。由于肺泡毛细血管破裂导致弥漫性肺泡出血，使红细胞、纤维蛋白和含铁血黄素巨噬细胞在肺泡内沉积。根据组织学改变DAHS病因分为两种：肺泡毛细血管炎性和非炎性间质性病变(表17-10-8)。在结缔组织病和Goodpasture综合征出现肺泡出血可伴或不伴肺毛细血管炎。

【病理与病理生理】

DAH病理表现为肺毛细血管炎、混合性肺出血和弥漫性肺泡损伤三种不同组织学病变之一或同时存在。肺毛细血管炎是由Spencer首先在1957年提出的，是以中性粒细胞浸润为主的间质炎症，而后出现纤维素样坏死，从而引

起上皮内皮基底细胞完整性破坏、红细胞和中性粒细胞漏出至肺泡间隙。中性粒细胞破坏变成脓液，在毛细血管和小静脉中可见到细胞核粒和小血栓。肺泡内可见吞噬有含铁血黄素的巨噬细胞，间质中有含铁血黄素。可伴有Ⅱ型肺泡上皮细胞增生，肺泡间质单核细胞浸润。

表 17-10-8 弥漫性肺泡出血病因

伴有肺毛细血管炎	不伴有肺毛细血管炎
韦格纳肉芽肿	特发性肺含铁血黄素沉着症
微多血管炎	系统性红斑狼疮
孤立的肺血管炎	肺出血-肾炎(Goodpasture)综合征
结缔组织疾病	弥漫性肺泡损伤
原发性抗磷酸化综合征	青霉胺
混合性冷球蛋白血症	二尖瓣狭窄
白塞综合征	凝血功能障碍
过敏性紫癜	肺充血性疾病
肺出血-肾炎(Goodpasture)综合征	肺毛细血管血管瘤病
非免疫复合物型肾小球肾炎	淋巴管平滑肌瘤病
免疫复合物型肾小球肾炎	结节性硬化症
急性肺同种异体移植物排斥	
药物性	

肺泡出血引起肺通气弥散功能障碍表现为不同程度的低氧血症，可伴有过度通气（CO_2分压降低或正常）。肺泡出血时，由于一氧化碳（CO）和肺泡内血红蛋白结合率增加，导致CO弥散量（DL_{CO}）升高，动态监测DL_{CO}可作为提示活动性肺泡出血复发的敏感指标。支气管肺泡灌洗液（BALF）可见多处肺段血性吸收液，以红细胞为主，其次是吞噬有含铁血黄素的肺泡巨噬细胞。

【临床表现】

典型临床表现为咳嗽、呼吸困难、咯血，缺铁性贫血，胸部放射学显示弥漫性浸润影，BALF为血性则可明确此诊断。症状持续时间较短，在患者就诊前持续几天至几周。根据肺出血综合征的不同病因而呈现原发病的临床表现，很多症状和体征会反复发作和出现。反复出血可导致肺纤维化。

【辅助检查】

在DAHS的鉴别诊断中，免疫血清学检查有诊断意义：Goodpasture综合征血清中抗基底膜抗体阳性，且肾脏和肺的基底膜中可见免疫球蛋白及补体线样沉着。系统性红斑狼疮血清补体水平降低，抗核抗体和抗ds-DNA抗体阳性。过敏性紫癜血液循环和组织中可见IgA免疫复合物。血清抗中性粒细胞胞质抗体阳性首先应考虑韦格纳肉芽肿，也可见于微多血管炎、非免疫复合物型肾小球肾炎、结节性多发性动脉炎和Churg-Strauss综合征。

肺活检在确定诊断和病因中存在争议。在严重出血甚至出现呼吸衰竭者，开胸或者胸腔镜肺活检存在较大风险。活检的病理学表现主要为：肺泡内弥漫性出血和坏死性肺毛细血管炎，毛细血管炎的特点为毛细血管出现中性粒细胞浸润，白细胞碎片，毛细血管壁坏死。

【DAH相关病症】

（一）伴有肺毛细血管炎的DAH

1. 韦格纳肉芽肿　DAH可和其他表现并存或者为首要表现。组织学上仅有肺毛细血管炎，也可合并有韦格纳肉芽肿的其他表现。可以首次出现弥漫性肺泡出血和毛细血管炎后数月或数年才有组织学和临床表现。

2. 微多血管炎　弥漫性肺泡出血常较严重，可危及生命，是DAH常见的病因。微多血管炎没有中血管的累及、哮喘、系统性高血压，很少腹部内脏累及。微多血管炎最常见的病理改变为局灶坏死性肾小球肾炎，血清p-ANCA阳性高度提示此病。

3. 结缔组织疾病　在一般情况下，类风湿关节炎、硬皮病、混合性结缔组织疾病通常存在DAH和肾小球肾炎。多发性肌炎、类风湿关节炎、混合性结缔组织疾病也可仅表现为局限在肺的肺血管炎和DAH。在多发性肌炎，DAH可为首要表现。在类风湿关节炎和混合性结缔组织疾病中，DAH可在此病首发症状的2～20年后出现，而系统性血管炎包括肾小球肾炎不常见。在结缔组织疾病中，合并有肺血管炎或不伴有肺血管炎的DAH最常见于系统性红斑狼疮。

4. 肾小球肾炎和肺泡出血　系统性血管炎在肾脏一般都表现为局灶性节段性坏死性肾小球肾炎，病理上分为三种：①免疫复合物型肾小球肾炎；②非免疫复合物肾小球肾炎；③Goodpasture综合征。免疫复合物相关肾小球肾炎很少伴随毛细血管炎、DAH。肾脏中有免疫复合物沉积，但肺中未发现。非免疫复合物肾小球肾炎无免疫产物，但有少量纤维原聚集。这些病例组织学和免疫学上和微多血管炎、韦格纳肉芽肿相似，因此被认为是局限在肾脏的血管炎，超过50%发生伴随肺毛细血管炎的DAH，少部分无法和微多血管炎区分。血清中p-ANCA阳性。由于临床上的主要症状局限在肺和肾脏，它很容易和Goodpasture综合征混淆。

5. 孤立的肺血管炎　是指仅累及肺而未累及其他系统的小血管炎。它有两种形式：p-ANCA阳性的和p-ANCA阴性的，有些文献报道p-ANCA阴性的更多见，这些病例免疫荧光试验也是阴性的。引起DAH的孤立的肺血管炎需和特发性肺含铁血黄素沉着症、二尖瓣狭窄区别，所有不明原因DAH的患者均应行心超检查。

6. 混合性冷球蛋白血症　是一种系统性血管炎，它临床上表现为紫癜、关节炎、肝炎、肾小球肾炎。它可能是由于乙肝或丙肝病毒引起的一种免疫复合物导致的疾病。常

见的肺内表现为肺泡壁的炎症和纤维化，皮肤血管炎临床表现为高出皮面的紫癜，组织学上可表现为皮肤血管周或组织外多核巨细胞浸润。

7. 白塞综合征 是一种慢性疾病，它的特点是口腔和生殖道溃疡、虹膜睫状体炎、血栓性静脉炎以及包括皮肤血管炎、关节炎、脑膜脑炎等累及多系统的疾病，血清、肺以及其他器官均可见免疫复合物。5%～10%病例可见累及肺，肺部典型病变表现为累及毛细血管、微小静脉、微小动脉的小血管炎。

（二）不伴有肺毛细血管炎的 DAH

1. Goodpasture 综合征 肺部常见的临床表现有咯血、咳嗽和呼吸困难。由缺铁性贫血和肾功能不全引起的乏力可以非常显著。患者常表现有镜下血尿、蛋白尿和血清肌酐升高，但肉眼血尿和高血压不常见。活动性出血期间肺弥散量常增加，被认为是 DAH 有效的监测指标。

2. 特发性肺含铁血黄素沉着症 见本章第十四节“特发性肺含铁血黄素沉着症”。

3. 弥漫性肺泡损伤 是急性呼吸窘迫综合征潜在的组织病理改变，有多种病因。在严重的病例，肺泡-毛细血管间隔损伤后，红细胞进入肺泡腔，导致咯血。肺间质充满了出血性肺泡液，组织水肿，Ⅰ型肺泡上皮细胞坏死脱落。在肺泡壁旁可发现由坏死细胞、蛋白和纤维组成的嗜酸性碎片样的透明膜。中性粒细胞浸润不如肺毛细血管炎显著。弥漫性肺泡损伤慢性期的特征性表现是胶原沉着，类似于间质性肺炎和机化性肺炎。若干种药物也能引起弥漫性肺泡损伤，病变严重者，可伴发 DAH。

4. 淋巴管平滑肌瘤病（LAM） 是一种发生于育龄期妇女的少见肺部疾病。肌肉增生可引起微静脉和小静脉闭塞，导致反复的肺泡自限性出血。肺泡出血常是局灶性的，广泛出血的弥漫性肺泡出血在本病中不常见。病理活检的典型表现除支气管、血管和淋巴管平滑肌增生或伴囊性气腔形成外，还有局灶性出血和含铁血黄素沉着。

总之，DAH 为少见病，大部分病因与免疫相关，多数可根据伴随的特定临床表现、实验室异常和组织病理检查确立诊断。可应用糖皮质激素、细胞毒药物、血浆置换单独或联合治疗。免疫吸附治疗对清除免疫活性物质更具有选择性和特异性，有望使肺泡出血迅速消失。静注免疫球蛋白或丙种球蛋白可能有益。对低氧血症应充分供氧，及早应用无创或有创机械通气，多采用呼气末正压（PEEP）模式以纠正缺氧。预防继发感染、保证营养、维持水和电解质平衡也十分重要。

参考文献

1. Lara AR, Schwarz MI. Diffuse alveolar hemorrhage. Chest, 2010, 137(5): 1164-1171.

2. Ioachimescu OC, Stoller JK. Diffuse alveolar hemorrhage: diagnosing it and finding the cause. Cleve Clin J Med, 2008, 75(4): 258, 260, 264-265.

3. Fishbein GA, Fishbein MC. Lung vasculitis and alveolar hemorrhage: pathology. Semin Respir Crit Care Med, 2011, 32(3): 254-263.

第七节 过敏性肺炎

陈小东

过敏性肺炎（hypersensitivity pneumonitis, HP）又称为外源性过敏性肺泡炎，是因反复吸入真菌孢子、细菌、鸟类蛋白质、异氰酸盐等有机及无机尘埃而引起的变态反应性肺炎的总称。

【病因】

HP 大多由于职业性反复接触抗原而致敏发病，主要有农民肺、蔗渣工肺、蘑菇工肺、饲养禽类工肺及化学工肺等。近年来传统职业接触所致的 HP 已经明显减少，但是，新的环境暴露抗原陆续出现，尤其是一些与家庭环境有关的 HP 明显增加，如湿化器肺和空调肺等，部分患者甚至追查不出明确的过敏原。HP 抗原大多来自微生物（细菌、真菌等）、动植物蛋白、药物和部分化学物质的有机尘埃。其中以嗜热放线菌最为常见和重要，其次是禽类的抗原。常见 HP 致病抗原及其来源见表 17-10-9。

表 17-10-9 常见的 HP 抗原及来源

病 名	抗 原	抗原来源
农民肺	嗜热放线菌	发霉谷物、枯叶和饲料等
蘑菇肺	嗜热放线菌	发霉的肥料
蔗尘肺	蔗糖发癣菌	发霉的甘蔗渣
禽类饲养工肺	鸽、鸟血清和糖蛋白抗原	禽类分泌物、排泄物和羽毛等
湿化器和空调肺	嗜热放线菌、青霉菌、鸟分枝杆菌	湿化和空调系统水污染
皮毛工人肺	动物蛋白	动物皮、毛发、粉尘
化学工肺	异氰酸盐	化学制剂

【病理】

不同病因的 HP 病理变化均相似，与病期有关。虽然 HP 发病与过敏因素密切相关，但 HP 患者肺组织中浸润的是大量的淋巴细胞和浆细胞。

急性期：最常见的病理变化是肺泡及间质内有明显的淋巴细胞、浆细胞、肥大细胞及巨噬细胞浸润，肺泡巨噬细胞胞质呈空泡样改变，肺泡腔内有渗出物，肺泡毛细血管呈

血管炎表现。脱离过敏源后急性期病变能够完全吸收。

亚急性期：特征性组织学改变主要表现为淋巴细胞/浆细胞为主的间质浸润，常分布于细支气管周围；间质中非干酪样坏死性肉芽肿形成，散在分布于细支气管附近。

慢性期：主要表现为肺组织弥漫性间质纤维化甚至蜂窝肺。肺泡间隔有不同程度的淋巴细胞浸润和胶原纤维增生。由于纤维化的作用，最终可发展为肺气肿和蜂窝肺，并发肺动脉高压和右心肥大。

【临床表现】

急性型：起病急，常在吸入抗原4～12小时后出现干咳、胸闷、发热、寒战、全身不适，明显的呼吸困难，双肺出现湿啰音，约10%～20%的患者可有哮鸣样喘鸣。一般脱离接触后数日至一周症状消失。

亚急性型：发病较为隐匿，持续病程较长（数周至数月），但临床表现较轻，常表现为咳嗽和呼吸困难逐渐加重，发热相对少见，可伴有乏力、易疲劳、体重减轻等。肺部可闻及细湿啰音。

慢性型：病情常呈隐匿进展直到肺纤维化。典型表现为逐渐加重的呼吸困难，厌食和乏力等，严重者静息时有呼吸困难。患者常在肺功能恶化时才引起注意，而此时肺部已有弥漫性肺间质纤维化的不可逆改变，两肺闻及弥漫性细湿啰音，伴有呼吸衰竭或肺源性心脏病。

【辅助检查】

（一）胸部X线　急性期X线主要表现为以双侧中、下肺野为主的弥漫性边界不清的结节影，斑片状磨玻璃影或伴实变。亚急性期病灶边界逐渐清晰，可见线条状浸润影和小结节形成的网状结节影。慢性HP病变主要分布在上中肺野，下肺病变相对较轻。表现为上中肺野为主广泛分布的网织结节状和粗线条影，肺体积缩小，肺大疱，常有多发性小囊性透明区，呈蜂窝肺。

（二）胸部CT　急性期表现为两肺弥漫的磨玻璃密度影或广泛的肺实变影，主要分布在中下肺。亚急性期主要表现为两肺散在的边缘模糊的小结节影（直径2～4mm）或网状结节影，以及斑片状毛玻璃密度影。慢性期表现为两肺内不规则的线样、网状或蜂窝状阴影，可伴有局部磨玻璃样改变。

（三）肺功能检查　急性期肺功能检查表现为限制性通气功能障碍，FVC和TLC减低。FEV_1增高，肺弥散功能和动脉血氧分压下降。广泛肺纤维化的慢性阶段表现为以限制为主的混合性肺功能损害。

（四）血清学检查　急性期外周血白细胞增多，ESR和CRP明显升高；IgE和血嗜酸性粒细胞一般正常。绝大部分患者血清特异性沉淀抗体增高，但只能说明有过敏原接触史，而无诊断特异性，抗体阴性也不能排除HP诊断。

（五）支气管肺泡灌洗（BALF）　急性HP患者BALF中T淋巴细胞数呈现2～4倍的增加，比例可高达60%～80%，尤其以$CD8^+$细胞增加明显，导致$CD4^+/CD8^+$<1或正常。随着病程的迁延，$CD8^+$细胞数量逐渐下降，$CD4^+/CD8^+$比例倒置会被纠正，甚至明显升高。

（六）肺活检　开胸肺活检对于HP的诊断而言常常不是必需的。急性HP一般不需要进行肺活检。HP的组织病理学表现多种多样，即使取得足量的病理标本时，也应该是排除其他病变后结合临床才考虑HP可能。

【诊断】

HP的诊断标准至今没有统一。已经公布的多种标准中，临床应用最广泛的为Richerson标准。常用的诊断标准见表17-10-10。

表17-10-10　临床常用的HP诊断标准

	主要标准	次要标准
Richerson	1. 病史、症状、体格检查和肺功能符合肺间质病变表现 2. 胸部X线表现符合 3. 有明确的过敏原和环境接触史 4. 血清中查到已知抗原的抗体	
Terho	1. 有环境暴露和抗原接触史或血清中有特异性抗体存在 2. 症状符合HP表现且在抗原暴露数小时后HP症状再次出现或加重 3. 胸部影像学表现符合HP	1. 双侧肺底捻发音 2. 肺部弥散功能下降 3. 血气分析提示低氧血症 4. 肺功能检查提示限制性通气功能障碍 5. 组织病理学符合HP表现 6. 吸入抗原激发试验阳性
	诊断需满足全部主要标准和至少4项次要标准	

续表

	主要标准	次要标准
Schuyler	1. 症状符合 HP 的表现 2. 特异性抗原暴露(客观接触史或血清沉淀抗体阳性) 3. 符合 HP 的胸片或 HRCT 改变 4. BALF 淋巴细胞增加 5. 符合 HP 的组织病理学改变 6. 自然暴露刺激阳性反应 诊断需满足 4 个主要标准和 2 个次要标准	1. 肺底捻发音 2. DL_{CO}降低 3. 低氧血症(静息或运动时)

17

【治疗】

最根本的治疗措施是完全避免接触抗原。轻度急性发作常呈自限性，在脱离接触抗原后可自行缓解，不需特殊治疗。对于急性重症和大部分亚急性期的患者应使用糖皮质激素。急性重症患者，应卧床休息和氧疗，给予泼尼松30～60mg/d，1～2 周，直到临床表现、影像学和肺功能明显改善后减量，疗程 4～6 周。对于亚急性患者，使用泼尼松 30～60mg/d，2 周后逐步减量，疗程 3～6 个月。对于慢性患者，远期疗效尚不能确定，可通过试用泼尼松来判断能否获得最大限度的逆转，一般使用 6 个月后根据临床、影像学和肺功能变化来评价治疗反应。

参考文献

1. 班承钧，代华平，张曙，等. 外源性过敏性肺泡炎高分辨率CT 特点及其诊断价值. 中华医学杂志，2010，90(16)：1105-1108.

2. Girard M, Lacasse Y, Cormier. Hypersensitivity pneumonitis. Allergy, 2009, 64 (3)：322-334.

第八节　特发性慢性嗜酸性粒细胞性肺炎

陈小东

特发性慢性嗜酸性粒细胞性肺炎(idiopathic chronic eosinophilic pneumonia，ICEP)属于一种病因不明的变态反应性综合征，由 Carrington 在 1969 年首次描述，以往称为慢性嗜酸性粒细胞性肺炎，是肺嗜酸性粒细胞浸润症(pulmonary infiltration with eosinophilia，PIE)的一种类型。

PIE 是一组临床并不少见的疾病，其临床共同特点为肺泡灌洗液或组织中嗜酸性粒细胞(EOS)增高(常>6%)，伴或不伴血中 EOS 增高。主要包括以下疾病：特发性[单纯型(Loeffler 综合征)、急性和慢性]嗜酸性粒细胞性肺炎、继发性(药物、寄生虫或真菌、放射线、毒物等)嗜酸性粒细胞性肺炎和弥漫性肺疾病(结缔组织病、肿瘤等)相关的嗜酸性粒细胞性肺炎。

【病因与发病机制】

病因尚不清楚，目前倾向认为是自身免疫性疾病，Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型变态反应均有参与。诸多研究表明，EOS 及相关细胞因子和炎性介质共同参与肺结构和组织的损伤。在正常情况下，嗜酸性粒细胞主要聚集在组织之中，特别是在与环境之间存在上皮界面的组织之中，包括呼吸、胃肠和下生殖泌尿道。既往认为不明的刺激或创伤后，Th2 细胞在胸腺活化调节因子(TARC)和调节活化正常 T 细胞表达与分泌的趋化因子(RANTES)的趋化作用下，定向迁移到肺组织并活化，缓慢释放嗜酸性粒细胞活化趋化因子(eotaxin)(如：IL-5、IL-6、IL-10)，导致肺内嗜酸性粒细胞的大量聚集，因此过去一直认为 IL-5 在嗜酸性粒细胞的聚集过程中发挥着关键的作用。然而新近研究表明特发性急性嗜酸性粒细胞性肺炎(IAEP)可能与此相关，而 ICEP 的嗜酸性粒细胞聚集过程主要与半乳凝集素-9(Gal-9)相关，在 BALF 中 IAEP 可见 eotaxin 和 Gal-9 均明显升高，而 ICEP 仅有 Gal-9 明显异常。此外，研究表明，Th1 细胞也参与疾病的发生，骨桥蛋白水平在特发性急慢性嗜酸性粒细胞性肺炎 BALF 中明显升高，在药物诱发和结节病相关的 PIE 中无明显变化，而骨桥蛋白是参与 Th1 相关免疫反应的关键因子。

除此之外，肺泡巨噬细胞、淋巴细胞、中性粒细胞和肺部结构细胞均参与发病。嗜酸性粒细胞释放特异性的脂质介质、IL-4 和血小板活化因子，这些物质能收缩气道平滑肌、促进黏膜分泌、改变血管的通透性以及引起嗜酸性粒细胞和中性粒细胞浸润，肺泡Ⅱ型细胞增生。所有这些均参与了肺组织的损伤过程。

此外，有证据表明 ICEP 因反复吸入抗原，导致机体产生抗菌素活性肽，主要为防御素 HAD(alpha-defensin)，而此后吸入的抗原与防御素相互作用可能产生一系列反应导致以 EOS 为主的炎性细胞浸润和肺组织损伤。

【病理】

ICEP 病理特点为肺间质、肺泡腔和细支气管内以嗜酸性粒细胞浸润为主，此外还有巨噬细胞、淋巴细胞、浆细胞和少量组织细胞的浸润。肺泡中可见细胞内含有嗜酸性颗

粒和尖棱结晶的多核巨细胞，肺组织毛细血管内皮局灶性水肿和肺泡Ⅱ型上皮细胞增生，嗜酸性粒细胞微脓肿形成。此外，肺泡内可出现Ⅳ型胶原纤维，基底膜破裂和肺泡腔内纤维化。

患者外周血和支气管肺泡灌洗液（BALF）的嗜酸性粒细胞及 IL-5 水平显著增高。BALF 中的嗜酸性粒细胞在正常人<2%，而患者嗜酸性粒细胞计数明显增高，≥40%则支持 ICEP 的诊断。

【临床表现】

发病年龄从 11～80 岁不等，但以 30～40 岁女性多见。近半数患者有过敏史，如过敏性鼻炎、哮喘、药物过敏等。临床表现类似哮喘，但起病较缓，常见症状有干咳、低热、盗汗、胸痛、呼吸困难、体重减轻、乏力等，咯血少见，症状可能持续数月或数年。后期常有进行性气急，与哮喘发作有关。少数病例可发生严重的急性呼吸衰竭。半数以上患者体检可以发现喘鸣，并可听到细湿啰音。

典型的 X 线表现常有诊断价值。肺组织浸润影具有如下特点：病变无游走性，与解剖分区无关，即与肺叶或段无关的渗出阴影，边界不清。主要分布在两肺外侧和上中肺野，可出现特征性的"肺水肿反转征"，即在正常的肺门区外出现广泛的实变影。HRCT 表现为实变影、磨玻璃影和胸膜下条状或带状影。

肺功能检查常呈限制性通气功能障碍伴弥散障碍和轻度低氧血症，随着病情的进展甚或早期即可出现阻塞性通气功能障碍。

外周血嗜酸性粒细胞多增高，分类达 10%～40%，BALF 中嗜酸性粒细胞比例可高达 30%～50%。血沉显著增快。约有 1/3 的病例血清总 IgE 升高。近年来发现，类风湿因子（RF）与病情活动有关，甚至早于外周血嗜酸性粒细胞增高而出现异常，其机制尚不清楚。在病情严重患者中，外周血可溶性 CD26 水平明显降低，或可成为病情监测的新的标志物。

【诊断与鉴别诊断】

ICEP 诊断一般不难，具有以下 4 项可确诊：①发热、咳嗽及呼吸困难，病程可达数月或数年；②胸部 X 线表现非游走性、非肺段性、周围性肺浸润影，主要分布在两肺外侧和上中肺野，特别是呈现"肺水肿反转征"；③血、痰和（或）BALF 嗜酸性粒细胞增高；④肺活检有以嗜酸性粒细胞、巨噬细胞为主的肺泡炎、肺间质纤维化和嗜酸性粒细胞脓肿等改变。一般认为，具备前三项临床可疑诊 ICEP，可尝试予以糖皮质激素治疗。

ICEP 需与急性嗜酸性粒细胞性肺炎（AEP）、Loeffler 综合征、药物引起的嗜酸性粒细胞综合征、变应性支气管肺曲霉病（ABPA）等相鉴别（表 17-10-11）。

表 17-10-11　ICEP 的鉴别诊断

	ICEP	Loeffler 综合征	ABPA	AEP
起病	缓慢	急性	急性、亚急性或慢性	急
症状	轻中度呼吸困难、低热胸痛、咳嗽、一些并存哮喘；体征固定部位、双侧或单侧	轻微	反复哮喘发作	发热、咳嗽、胸痛；发绀双侧捻发音急性呼衰
外周血	嗜酸性粒细胞>10%	嗜酸性粒细胞增高	嗜酸性粒细胞增高	白细胞增多
胸片	双侧、非肺段性、外周阴影，"肺水肿反转征"	一过性或游走性	短暂反复肺浸润影支气管扩张	弥散性、双侧间质和肺泡的浸润
BAL	嗜酸性粒细胞>40%	明显增高>10%	中等增高	嗜酸性粒细胞>25%
肺活检	肺实质中嗜酸性粒细胞浸润	肺间质、肺泡和终末细支气管嗜酸性粒浸润	支气管及其周围组织慢性炎症，支气管扩张，肉芽肿形成	弥散性肺泡损伤、水肿和嗜酸性粒细胞浸润
治疗	激素	驱蛔虫药	激素、平喘药	激素

注：ICEP：特发性慢性嗜酸性粒细胞性肺炎；ABPA：变应性支气管肺曲霉病；AEP：急性嗜酸性粒细胞性肺炎；BALF：肺泡灌洗液

【治疗与预后】

全身应用糖皮质激素为 ICEP 的首选治疗。预后根据治疗反应有三种情况：约 10%的病情轻微患者不用药物可自行缓解；约 20%～40%的患者全身应用激素后明显缓解且不复发；约 50%以上的患者出现复发。疗程一般需要 6 个月，复发患者及合并哮喘患者用药时间更长。口服泼尼松起始剂量 0.5～1mg/(kg·d)，症状好转、肺内病灶吸收

考虑减量，此过程一般为2～3周，然后2.5～15mg口服维持，但减量、维持治疗剂量及疗程应视个体情况而定。近年有报道用吸入型糖皮质激素(ICS)起始和维持治疗，但疗效往往不确切，目前不推荐。Gal-9抗体在基础研究中已显现良好的作用，但尚未临床证实，将来或可成为ICEP新的治疗手段。

本病预后良好，偶可发展为肺纤维化和蜂窝肺。

参考文献

1. Rossi G, Tironi A, Dore R, et al. Pulmonary eosinophilic infiltrates. Respirology, 2010, 15(7): 1111-1121.

2. Katoh S, Nobumoto A, Matsumoto N, et al. Involvement of galectin-9 in lung eosinophilia in patients with eosinophilic pneumonia. Int Arch Allergy Immunol, 2010, 153(3): 294-302.

第九节　药物性肺病与放射性肺炎

邵长周　何礼贤

一、药物性肺病

药物对肺的不良反应系全身药物不良反应的一部分，可为暂时性、可逆性的，有的为永久性损害，严重者可危及生命。药物不良反应的发病率大约10%～20%，其中肺部不良反应约占5%～8%。

【发病机制】

本病主要有4种发病机制：①氧化剂所致肺损伤，如长期服用呋喃妥因导致肺部损伤；②细胞毒性药物对肺泡毛细血管内皮细胞的直接细胞毒性作用，氧化剂损害加重此类损伤；③细胞内磷脂沉积，如胺碘酮(乙胺碘呋酮)应用后的磷脂在细胞内的沉积；④免疫介导导致的肺损伤，如药物应用后诱发系统性红斑狼疮。

【分类】

根据临床、病理和X线表现，常见药物性肺病(drug induced pulmonary disease)分类如下：

(一) 肺间质病变　见本章第一节"概述"和第四节"非特异性间质性肺炎"。能引起肺间质病变的药物众多，如青霉素类、红霉素、磺胺类、氧氟沙星(氟嗪酸)、呋喃妥因、氯丙嗪、安痛定、对氨基水杨酸钠、干扰素、甲氨蝶呤、三氮唑核苷、氟尿嘧啶、吲达帕胺等可引起过敏性肺炎，抗肿瘤药如甲氨蝶呤、博来霉素、丝裂霉素、环磷酰胺、氟达拉宾等和胺碘酮(乙胺碘呋酮)、肼苯达嗪等心血管药物可引起间质性肺炎，多数的细胞毒性药物可引起肺纤维化。

(二) 药源性红斑狼疮样改变　多种药物可引起红斑狼疮样病变，肼苯达嗪、普鲁卡因胺(普鲁卡因酰胺)、异烟肼、乙内酰脲类和青霉胺5种药物可以引起抗核抗体效价升高。主要表现有多关节疼痛、发热、咳嗽、气急、胸痛、胸腔积液、胸膜肥厚和肺间质纤维化。青霉素类、磺胺类、头孢菌素类、四环素类药物可能通过参与免疫反应而引起狼疮性肺炎。链霉素与异烟肼或与其他抗结核药联合应用时也易导致药源性红斑狼疮样改变。其他可引起红斑狼疮样改变的药物有胺碘酮(乙胺碘呋酮)、卡马西平、甲基多巴、口服避孕药、洋地黄、金制剂、保泰松、灰黄霉素、呋喃妥因和噻嗪类等。

(三) 肺水肿　表现为突然气急、咳嗽、发绀、低血压、心动过速、低氧血症等症状，肺部透视有云絮状或大片状浸润阴影。导致此类疾病的药物有：镇痛药如二醋吗啡(海洛因)、美沙酮、可待因、喷他佐辛等，镇静催眠药如氯氮草(利眠宁)、右丙氧芬、乙氯维诺、副醛、地西泮及氯丙嗪等，降压利尿药如氢氯噻嗪、甘露醇、肼屈嗪(肼苯哒嗪)等，钙拮抗药如硝苯地平、地尔硫䓬、维拉帕米等，抗肿瘤药如甲氨蝶呤、阿柔比星(阿霉素)、丝裂霉素、环磷酰胺等。

(四) 气道疾病　最常见的为气道痉挛。常见药物有：解热镇痛类药，抗菌药、酶类药物及生物制品如青霉素类、头孢菌素类、喹诺酮类、多黏菌素B、胰蛋白酶、糜蛋白酶、疫苗、抗毒素、血清制品等。β受体阻断药可阻滞β肾上腺素受体；胆碱类药物对呼吸道平滑肌上迷走神经张力有直接影响；H_2受体拮抗药可阻断T细胞的H_2受体，减少组胺诱导的抑制因子产生，三者均可诱发或加重哮喘。血管紧张素转化酶抑制剂(ACEI)等能引起干咳。

(五) 肺部血管病变　药物引起肺血管病变多为肺栓塞、肺动脉高压、肺血管炎和肺出血。某些化疗药物如环磷酰胺、甲氨蝶呤、丝裂霉素等可使蛋白质中的硫缺乏，抗凝血酶Ⅲ减少而形成血栓；口服避孕药可致肺血管血流速度减慢、血液凝固性增高而促进血栓形成；肾上腺皮质激素如泼尼松、地塞米松等可通过抑制纤维蛋白溶解，使血小板增多而诱发血栓形成；雌激素拮抗药氯米芬、他莫昔芬以及氯丙嗪、苯妥英、门冬酰胺酶等亦可引起肺栓塞；抗凝血药如肝素、枸橼酸钠及双香豆素等和酶类药物如链激酶、尿激酶等可引起血液系统凝血异常而导致肺出血；奎尼丁可通过变态反应机制引起血小板减少致肺出血。

(六) 其他　药物性胸膜反应常见，胸腔积液一般中等量以下，常在停药1～2周后逐渐吸收，常见药物为能引起红斑狼疮样病变的多种药物；药物可作为异物刺激引起肺部组织反应，亦可作为有机物抗原引起机体过敏反应。如油剂吸入肺内可引起脂质沉积，液状石蜡吸入肺部可引起局限性肉芽肿，支气管造影应用碘油可引起肺部肉芽肿形成，甚至发展为肺纤维化。

【诊断】

本病临床表现多样，诊断困难，主要从肺功能检查、CT

扫描和有关血生化指标三个方面来考虑。最重要的是可靠详细的用药史和对药物性肺病的高度警惕，结合临床经过，排除感染、肺部肿瘤复发或肺转移以及放射损伤等因素，才能确立正确的诊断。可疑病例及时停药后症状消失有助于诊断。

【防治】

预防主要是提高对药物两重性的认识，熟悉药物药理作用，严格掌握药物适应证、剂量和疗程，做到合理用药。

早期发现、及时诊断、立即停药是治疗的关键，同时停用能加重肺损伤的治疗措施如X线、高浓度氧气吸入等，再用适当保护性药物治疗。糖皮质激素是目前治疗药物性肺损伤常用而有效的药物，尤其适用于联合放疗患者。

二、放射性肺炎

放射性肺炎（radiation pneumopathy）指肺组织受放射线照射后出现的一系列病理变化，照射初期以渗出性炎症为主，6～12周后出现间质性肺炎，后逐渐发展为慢性炎症，部分患者最终形成肺纤维化乃至肺实变。发生率国内外报道不一，在8.25%～58%左右。

【相关因素】

发生与照射野、放射剂量、计量率、分割方式、照射部位、治疗前原发病、使用化疗药物等有关。其发生率与照射野面积及总照射剂量成正比。肺照射体积是放射性肺炎发生的决定性因素。总剂量相同时，分割次数越少，总疗程越短，发病率越高。肺底部、上肺及肺门或近纵隔的肺组织较肺尖部、下肺及周边肺组织更敏感。肺部原有慢性疾病或其他疾病、基础肺功能异常、女性、年龄大、儿童及吸烟者更易导致肺部损伤。某些化疗药与放疗同步使用能扩大肺组织的放射性损伤。再次放疗发生放射性肺炎的危险性显著增加。

【发病机制】

本病是由多种因素共同存在、相互影响、综合作用的结果。巨噬细胞、肥大细胞、成纤维细胞、自由基、一氧化氮体系和血管紧张素Ⅱ等均参与了其形成过程，肺基质成分的变化亦是发病过程中重要因素之一。

放射线损伤肺脏最重要的靶细胞是血管内皮细胞和肺泡Ⅱ型上皮细胞。Ⅱ型肺泡上皮细胞受损时，分泌功能丧失，使成纤维细胞异常增生。血管内皮细胞可以发生空泡化，细胞破裂、脱落，合成的血管紧张素转换酶（ACE）和血浆素原激活因子（PLA）降低，造成肺间质水肿和炎性细胞浸润而导致放射性肺炎。照射野局部组织内的肺泡细胞、成纤维细胞、肺泡巨噬细胞和血管内皮细胞等合成和分泌的细胞因子亦介导放射性肺炎发生过程中肺实质细胞和循环免疫细胞之间的相互作用，刺激成纤维细胞增生、促进胶原基因启动，导致肺纤维化的形成。

【病理变化】

放射性肺炎的病理改变是一个动态发展过程，随着照射时间延长、照射量加大、面积加大而加重。肺泡是主要损伤部位，基本病变为肺充血、水肿、肺间质增厚及肺泡腔萎陷变小。放射后1个月内，可见肺泡Ⅰ型、Ⅱ型上皮细胞脱落到肺泡腔，肺毛细血管内皮细胞吞噬小泡增多，间隙增宽，血浆蛋白呈伪足状向肺泡腔内及肺泡壁渗出。照射后2～3个月内逐渐出现肺泡腔变小，肺泡壁中度增厚，壁内成纤维细胞和毛细血管数目增多，Ⅱ型肺泡上皮细胞数目增多，浆细胞聚集，肥大细胞增多。放射后3～6个月，肺泡壁增厚，肺泡腔明显变小，纤维细胞及成纤维细胞较多。放射后6个月以后，局部肺泡壁可完全被胶原组织代替，肺泡腔极度萎缩甚至消失，细胞数目减少。

【临床表现】

典型的放射性肺炎多发生于放疗开始后1～3个月。急性者可有低热、刺激性咳嗽、咳少量白色黏液样痰、胸痛、气短等非特异性症状。严重者有高热、胸闷、呼吸困难、剧烈咳嗽、咯血，可并发急性呼吸窘迫综合征或急性心功能不全。部分患者出现胸腔积液或自发性气胸。放射性肺纤维化一般由急性放射性肺炎发展而来，于放疗后2个月开始形成，6个月时最显著。可逐渐发展为重症肺纤维化并发肺动脉高压及肺源性心脏病。肺功能主要呈现限制性通气功能障碍。

【影像学表现】

主要包括肺部毛玻璃改变、斑片状高密度影、大片实变影及纤维条索影。早期放射野内出现均匀的密度轻度增加的阴影，内可见肺纹理，境界不清。急性期肺放射野内呈现均匀片状密度模糊影，多发、边界不清的小斑片状阴影。稍晚期出现照射野内跨肺叶、段分布的条形或三角形致密影，边缘整齐，内可见支气管充气征。发生肺纤维化时，肺放射野内出现较纤细的网状或细索条阴影，1个月后逐渐增多，密度增高，病变范围扩大，可融合成致密的块状影，边缘可见许多绒毛状尖刺伸出，主要分布于肺门或纵隔两侧及其他照射野。

【诊断】

有胸部接受放射治疗的病史，干咳，进行性气急，肺功能检查呈现限制性通气功能障碍，胸片或CT检查在照射野内出现肺组织炎性改变和纤维化的影像学征象。应注意与肺部肿瘤复发和肺转移性肿瘤、肺结核、肺炎等鉴别。

【防治】

放射性肺炎预防应掌握适当的放射量、照射野及放疗

的正确时间。严格预防感冒，戒除吸烟，尽量避免放化疗同时应用。

以综合治疗为主，在使用激素的基础上，辅以抗感染、止咳、祛痰、平喘等对症治疗。仅有影像学表现无临床症状者可不予处理。自由基清除剂如还原型谷胱甘肽（GSH）、硒制剂、注射用氨磷汀（阿米福汀）等和细胞因子抑制剂如氟伐他汀、角质细胞生长因子（KGF）、ACEI等对放射性肺炎的产生有一定的防护作用。

参考文献

1. 蒋雪超，郝俊芳. 放射性肺损伤研究进展. 中华肿瘤防治杂志，2010，17(22)：1888-1891.

2. Ghafoori P, Marks LB, Vujaskovic Z, et al. Radiation-induced lung injury: assessment, management, and prevention. Oncology (Williston Park), 2008, 22(1): 37-47.

3. Graves PR, Siddiqui F, Anscher MS, et al. Radiation pulmonary toxicity: from mechanisms to management. Semin Radiat Oncol, 2010, 20(3): 201-207.

4. Marks LB, Bentzen SM, Deasy JO, et al. Radiation dose-volume effects in the lung. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2010, 76(S3): S70-76.

5. Linda A, Trovo M, Bradley JD. Radiation injury of the lung after stereotactic body radiation therapy (SBRT) for lung cancer: a timeline and pattern of CT changes. Eur J Radiol, 2011, 79(1): 147-154.

6. Min JH, Lee HY, Lim H, et al. Drug-induced interstitial lung disease in tyrosine kinase inhibitor therapy for non-small cell lung cancer: a review on current insight. Cancer Chemother Pharmacol, 2011, 68(5): 1099-1109.

第十节　细支气管炎

陈雪华　何礼贤

细支气管是内径≤2mm、管壁不含有软骨的气道，它包括仅有导气作用的膜性支气管和终末细支气管以及壁上包含肺泡的呼吸性细支气管。细支气管炎（bronchiolitis）是以细支气管及其周围的炎症细胞浸润和（或）伴有基质增厚为病理特征的一组疾病。临床上许多不同的原因或疾病都可以引起细支气管的炎症和纤维化，导致气流受限和呼吸困难；病理学表现多样，常与大气道疾病或肺实质疾病的病变重叠在一起，造成诊断上的困难。随着非特异性感染、吸烟、免疫抑制、移植等危险人群的增多，高分辨CT的应用增加，细支气管炎的诊断率逐年提高。

【定义与分类】

细支气管炎是一种影响小气道为主的肺纤维化性疾病，各种原因引起细支气管上皮细胞损伤导致小气道的炎症反应，随后的修复过程造成肉芽组织过度增生，引起小气道狭窄或阻塞，邻近小气道的肺泡也大多受累，影响肺实质。由于病因和累及细支气管的范围不同，修复过程中炎症反应的差异，临床过程变化不一，影像学和病理学表现也复杂多变，造成细支气管炎诊断困难。

长期以来人们用多种术语来描述细支气管病变，迄今为止没有一个公认的细支气管疾病的分类，常见的分类方式有3种：①基于病因的临床分类，包括吸入性损伤、感染、药物引起和不明原因者；有明确病因的细支气管炎一般来说起病迅速，如病毒感染引起的细支气管炎在儿童是一种常见病；而原发性细支气管炎起病隐匿，常表现为咳嗽和气急，容易误诊为其他气道疾病或间质性肺疾病。②组织病理学分类，根据主要的形态学特点分为增生性细支气管炎和缩窄性细支气管炎，增生性细支气管炎以隐源性机化性肺炎（COP）最具特征；缩窄性细支气管炎典型代表是闭塞性细支气管炎。③放射学分类基于HRCT的表现，区分为小叶中心结节、磨玻璃样阴影和局部出现密度减低区。

细支气管炎在临床过程和功能特征上与其他气道疾病很难鉴别，对其认识得益于HRCT的发展，常规CT只能看到直径≥2mm的气道，正常情况下CT不能发现细支气管结构，只有在病理情况下细支气管管腔扩张（内径≥2mm）、管壁增厚、管腔嵌塞才能辨认。细支气管炎HRCT表现分为直接征象和间接征象，直接征象为直径2～4mm的小叶中心软组织密度结节影或出现与之相连的分支线状影（branching linear opacities），呈Y形或V形，状如树芽，称之为"树芽征"（tree-in-bud sign）。树芽征由累及管壁的炎症、管腔内渗出、黏液嵌塞细支气管所致，见于急性细支气管炎、误吸和弥漫性泛细支气管炎。如果细支气管周围的肺泡亦充满炎症细胞的浸润，就会在CT上表现出边界不清楚的小叶中心性结节（centrilobular nodules），周边密度较小叶中心密度低，这种情况在呼吸性细支气管炎及过敏性肺炎中多见。空气潴留（air trapping）是阻塞性小气道疾病的间接征象，在CT上的典型表现为在吸气相呈马赛克样灌注（mosaic perfusion），后者是细支气管阻塞狭窄后其远端肺泡低通气，继发局部血管收缩，血液减少，在CT上表现为密度减低区，而正常肺组织血液灌注正常或者增加，CT表现为密度正常或者密度增强区，因此在CT上表现为密度不一致的马赛克样灌注，小气道阻塞引起的空气潴留在呼气相CT也明显存在，以此和其他血管性疾病引起的马赛克样灌注相鉴别，因此当临床上怀疑到小气道疾病时应常规行呼气相HRCT。

事实上细支气管疾病目前主要通过胸部HRCT的表现来发现，病因的和分类的鉴定也离不开影像学，通过影像学结合其他的检查，可以初步把细支气管疾病做一个初步的分类，可参照图17-10-3细支气管疾病的诊断流程理清思路。

Ryu等2003年结合临床、影像和病理把所有细支气管疾病归为3类，具体见表17-10-12，本节对原发性细支气管炎进行简单叙述，其他细支气管疾病参见相关章节。

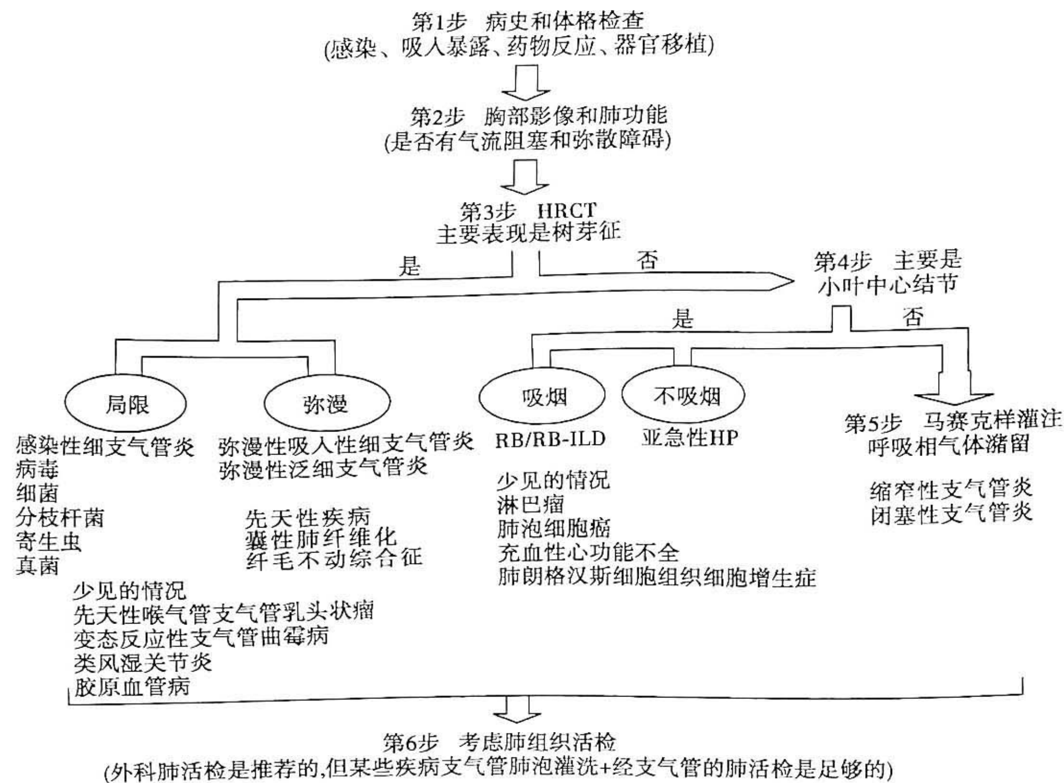


图 17-10-3　细支气管疾病的诊断流程

表 17-10-12　临床-病理-影像细支气管炎分类

分类	疾　病
原发性细支气管炎	呼吸性细支气管炎(respiratory bronchiolitis) 急性细支气管炎(acute bronchiolitis) 闭塞性细支气管炎(obliterative bronchiolitis,OB) 滤泡性细支气管炎(follicular bronchiolitis) 弥漫性泛细支气管炎(diffuse panbronchiolitis,DPB) 金属粉尘所致呼吸道疾病(mineral dust airway disease) 原发细支气管变异(primary bronchiolar variants)
继发于间质性肺病变的细支气管疾病	呼吸性细支气管炎相关间质性肺疾病(respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease) 脱屑性间质性肺炎(desquamative interstitial pneumonia) 闭塞性细支气管炎伴机化性肺炎(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia,BOOP) 过敏性肺炎(hypersensitivity pneumonitis) 其他间质性肺疾病如朗格汉斯细胞组织细胞增生症、结节病、特发性肺间质纤维化
继发于大气道病变的细支气管病变	慢性支气管炎 支气管扩张 哮喘

〖原发性细支气管炎〗

Ryu 分类的原发性细支气管炎,界定损害在解剖上局限于细支气管,同时累及肺间质和大气道的细支气管疾病则归为另类,一般通过影像学表现可以简单鉴别,在临床上易于区分。影像学以细支气管炎为唯一表现,肺功能显示阻塞性通气功能障碍。具体的分类通过病因和病理鉴别。这里的原发,并非都是病因不清,相反,感染、有害气体和矿物质的吸入、移植以后的细支气管炎病因都相对清楚。

(一) 急性细支气管炎　临床上最常用于描述婴儿和儿童呼吸道病毒感染后以急性喘息为特征的病症,好发于冬季,呼吸道融合病毒是最常见病因,其次为腺病毒、流感

病毒、副流感病毒。成人较少见，可由呼吸道融合病毒、误吸、毒性气体吸入、结缔组织疾病、肺和骨髓移植引起。许多慢性的感染，如结核、非结核分枝杆菌，也常常表现为细支气管炎。在免疫缺陷患者，曲霉感染也可以造成细支气管炎。

病理学显示细支气管充血、水肿、黏液分泌增多，上皮坏死和脱落，周围淋巴细胞浸润。儿童常表现呼吸急促、心动过速和呼气延长，婴幼儿易出现喘鸣和爆裂音，并可伴有鼻翼翕动和胸廓收缩。肺功能显示气道阻塞的表现。胸片的典型表现是肺膨胀过度，有时可以见到小结节影、线样阴影、斑片状磨玻璃阴影或实变和塌陷(肺不张)影。HRCT显示小的边界不清的小叶中心结节、分叉状阴影、局部实变或磨玻璃影。儿童该病临床病情大多比较严重，支持治疗为主，抗病毒药物利巴韦林、皮质激素可以应用，但疗效并不十分肯定。成人呼吸道症状轻微，故多数可以在家中进行支持治疗，偶有症状严重的患者需要住院治疗。

(二) 呼吸性细支气管炎 是吸烟相关的小气道疾病，亦称之吸烟者细支气管炎，很少发生于暴露于其他粉尘者。最早由 Niewoehner 等在年轻吸烟者尸检中偶然发现。病理特征是大量含有色素的巨噬细胞沉积在呼吸性细支气管及其附近肺泡，并伴有细支气管周围肺泡间隔炎症性增厚。通常无临床症状，胸片未见明显的肺浸润或者气道异常表现，HRCT 表现为与呼吸性细支气管炎相关的小叶中心性结节影。当吸烟者 HRCT 出现肺实质的小结节影时应怀疑到呼吸性细支气管炎。多数患者除了吸烟相关的咳嗽外，一般无其他临床症状。当病变累及肺泡并伴有间质炎症时，则会出现肺实质受损的症状，此时病变已经演变为呼吸性细支气管炎相关间质性肺炎(RB-ILD)。临床上需要与该病鉴别的是 RB-ILD 和脱屑性间质性肺炎(DIP)。RB-ILD 有明显的临床症状和呼吸功能异常，炎症和纤维化较呼吸性细支气管炎更明显，其纤维化从细支气管周围一直延伸到肺泡间隔。DIP 以弥漫性肺泡间隔增厚、Ⅱ型上皮细胞增生和肺泡内巨噬细胞积聚为病理特点，其累及肺间质范围广泛。DIP 弥漫性、均匀性累及肺间质，而不是像呼吸性细支气管炎和 RB-ILD 那样以细支气管为中心。呼吸性细支气管炎预后良好，治疗措施是戒烟，除此之外一般不需要其他治疗。

(三) 闭塞性细支气管炎 病理变化包括细支气管炎症、细支气管周围纤维化和最终的细支气管腔完全瘢痕化。纤维化性的炎症过程发生在细支气管周围而不是管腔，导致管腔的外源性压迫和阻塞。上述表现呈局灶分布，如果活检标本不是足够大，即使是严重病例也容易漏诊，对于需要病理证实的病例最好使用外科肺活检。

病因包括结缔组织疾病(最常见)、病毒及支原体感染、吸入性损伤、慢性过敏性肺炎、药物、器官移植、无机粉尘吸入、炎症性肠病、弥漫性特发性神经内分泌细胞增生症、毛细血管扩张性共济失调症、使用青霉胺及金制剂、胃食管反流等。

异体或者自体骨髓移植、心肺移植、肺移植的患者，作为慢性排斥反应常发生闭塞性细支气管炎，对移植患者长期生存构成威胁，在肺移植 5 年以上的患者发生率可以达到 65%，是肺移植后主要的迟发性死亡原因。由于该病呈局灶分布，利用 TBLB 对肺移植宿主发生的闭塞性细支气管炎诊断价值有限。临床上当肺移植患者第 1 秒用力呼气容积(FEV_1)较基础值下降 20%以上，并且存在进行性气道阻塞表现时应考虑该病。

当闭塞性细支气管炎没有原因可以解释时，称为隐源性闭塞性细支气管炎，一般发生在女性，表现为持续性咳嗽、呼吸困难，部分患者肺底可以闻及湿啰音，大多数患者肺功能表现为气流受限、肺内气体潴留和弥散功能障碍，上述肺功能异常变化对吸入支气管舒张剂无反应。胸片可以是正常的，或者呈非特异性表现，包括不同程度的过度充气、外周血管影稀疏，有时表现为结节影或网状结节影。HRCT 表现为马赛克灌注和外周性柱状支气管扩张。通常呈进行性发展，对糖皮质激素反应差，进行性的气流受限可以导致呼吸衰竭甚至死亡。

(四) 弥漫性泛细支气管炎(DPB) DPB 是一种少见的以细支气管炎症和慢性鼻窦炎为特征的疾病。主要见于亚洲，尤其是日本成人，美国报道了少数病例发生于非亚洲患者。病因不清，有报道与人类白细胞抗原 Bw54 有关。组织学特点是呼吸性细支气管壁增厚，管壁全层有淋巴细胞、浆细胞和组织细胞浸润，故称之为泛细支气管炎。还可以看到细支气管周围肺间质内、肺泡内有泡沫样巨噬细胞浸润。病变进展可形成细支气管扩张。临床表现为亚急性起病，咳脓性痰、呼吸困难以及气流受阻。多数患者合并慢性鼻窦炎，提示可能有内在纤毛功能异常。查体可发现呼吸音降低伴粗的爆裂音或喘鸣，杵状指不常见。特征性实验室表现为冷凝集试验持续升高，但支原体肺炎的检测阴性。常有白细胞计数和血沉升高。肺功能显示明显的阻塞性通气功能障碍，也可以合并轻中度限制功能障碍。

HRCT 表现为小的小叶中心性结节(<5mm)和树芽征，此外可见细支气管壁增厚、细支气管扩张。细支气管扩张是特征性改变，病变主要累及肺的基底部，病变晚期可见囊性病变和空气潴留，但是很少累及较大范围的肺容积。其他疾病如囊性纤维化、低丙种球蛋白血症、纤毛功能障碍和非结核分枝杆菌感染在 HRCT 上表现可与弥漫性泛细支气管炎相似。

DPB 的自然病史是进行性呼吸功能衰竭，伴反复细菌感染，后期常出现铜绿假单胞菌感染，临床表现和支气管扩张相似。低剂量红霉素，每日 400～600mg 显示一定的疗效，大大改善了 DPB 的预后，治疗作用可能源于其免疫调节作用。

(五) 滤泡性细支气管炎 以细支气管壁伴有生发中心的淋巴样滤泡增生为特征，常见于慢性感染和炎症性气

道疾病，例如囊性纤维化、支气管扩张、慢性误吸、结缔组织疾病、包括获得性免疫缺陷综合征（AIDS）在内的免疫缺陷综合征。患者通常表现为进行性呼吸困难。胸部影像学表现为两侧小结节和网状影，伴有胸腔内淋巴结肿大。其主要HRCT特点是肺内可见两侧弥漫分布的、直径为1～12mm的小叶中心性结节影，可伴随支气管周围结节和毛玻璃样片状影。也可以见到轻度支气管扩张和管壁增厚，没有马赛克征、胸腔积液或蜂窝区。需要与淋巴细胞间质性肺炎鉴别。后者在组织学上与滤泡性细支气管炎有许多相似之处，并且也多见于自身免疫性疾病特别是干燥综合征和免疫缺陷患者，这两种疾病在组织学上可以根据肺实质受累及的范围来鉴别。滤泡性细支气管炎主要累及支气管、细支气管周围，而淋巴细胞间质性肺炎呈弥漫性浸润。对于原因不明者，可使用糖皮质激素和支气管舒张剂。最近报道长期使用红霉素治疗，可以有效治疗风湿性关节炎所致的滤泡性细支气管炎。

参考文献

1. Devakonda A, Raoof S, Sung A, et al. Bronchiolar disorders: a clinical-radiological diagnostic algorithm. Chest, 2010, 137(4): 938-951.

2. Pappas K. Bronchiolitis and bronchial disorders in interstitial lung disease. Curr Opin Pulm Med, 2011, 17(5): 316-324.

第十一节　肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症

瞿介明

朗格汉斯细胞组织细胞增生症（Langerhans cell histiocytosis, LCH）是指Langerhans组织细胞在器官或组织中克隆性增生。以前包含于组织细胞增生症X（histiocytosis X）中。肺朗格汉斯细胞组织细胞增生症（pulmonary Langerhans cell histiocytosis）是LCH的一种。PLCH为罕见病，男性高发，但研究表明女性发病率不低于男性，可能与女性吸烟者增加有关。

【病因与发病机制】

病因未明，推测与免疫功能异常有关。吸烟是很重要的病因，约90%PLCH患者有吸烟史。朗格汉斯细胞在正常末梢气管肺泡中很罕见，但在吸烟人群中表达增加。吸烟可能是导致朗格汉斯细胞在肺内募集的始发因素。另有报道称人乳头状瘤病毒感染也可能与PLCH的发生有关。

【病理】

PLCH大体肺实质内可见双侧散在粟粒状灰红色结节，结节大小不等，形态不定，多发结节可融合。病情发展可有囊腔、间质纤维化、胸膜下大疱，直至蜂窝肺形成。病变主要位于肺中上叶。PLCH典型病理改变是细支气管周围的朗格汉斯细胞增殖浸润，构成星状小结节样松散肉芽肿组织；朗格汉斯细胞被淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、成纤维细胞包围，并逐渐发展为被囊性区域所包围的纤维状瘢痕。电镜下可见特征性的五层胞质包涵体（X小体）或Birbeck颗粒。

【临床表现】

起病较隐匿，任何年龄均可发生，临床表现各异，约25%的患者仅在体检或发生气胸后行X线检查时发现。最常见症状是干咳及活动后气短，但常被长期吸烟所致的不适掩盖。约半数的患者发病前有鼻炎病史。自发性气胸发生率报道12%～16%不等，复发率高，可累及双肺，为该病就诊原因。15%～30%的患者伴有全身症状。此外，需警惕肺外表现，如骨骼囊性缺损、肾性尿崩症及皮肤损害等。

胸部X线常为两肺中上叶对称性结节样或斑点状阴影。高分辨率CT（HRCT）可更好地显示双上中肺野受累为主的结节状改变和囊性病变，基底部及双肋膈角区域相对较少累及。当双上肺同时观察到囊泡和小结节时，HRCT诊断意义比较大。肺功能可为阻塞性、限制性和混合性通气功能障碍。

【诊断】

根据临床表现、辅助检查及病理作出诊断。吸烟史对诊断有帮助。X线及CT检查特别是HRCT的典型表现对该病有诊断意义。确诊须做胸腔镜或开放性肺活检。朗格汉斯细胞CD1a（T_6）表面抗原的单克隆抗体或细胞胞质S-100染色阳性。支气管肺泡灌洗液中朗格汉斯细胞超过5%（正常小于1%），则高度提示PLCH的诊断。诊断PLCH的患者，还需检查肺外器官受累情况。

【治疗】

戒烟是最重要的治疗。激素对该病有一定疗效，常规剂量是泼尼松0.5～1.0mg/(kg·d)，逐渐减量期为6～12个月。有研究认为激素可能恶化病程，仅在HRCT上以小结节表现为主的患者不推荐应用。目前不推荐使用细胞毒药物。伴发气胸可行胸膜固定术。有严重呼吸衰竭、肺动脉高压时可考虑行肺移植术，但有肺外LCH病变及复发可能。患者治疗6个月后未见明显改善及治疗缓解后复发常提示预后不佳，可考虑用抗肿瘤药物。另外，基因、单克隆抗体、细胞因子等现代方法在治疗中具有潜在价值。

【预后】

预后较好，75%的患者可自愈或维持稳定，部分患者病情持续进展，多数死于呼吸衰竭。吸烟是最大的危险因素，戒烟可延缓病情发展，改善预后。

参考文献

1. Ng-Cheng-Hin B, O'Hanlon-Brown C, Alifrangis C, et al. Langerhans cell histiocytosis: old disease new treatment. QJM, 2011, 104(2): 89-96.

2. Juvet S C, Hwang D, Downey G P. Rare lung diseases Ⅲ: pulmonary Langerhans' cell histiocytosis. Can Respir J, 2010, 17(3): e55-e62.

第十二节　肺淋巴管平滑肌瘤病

金美玲

肺淋巴管平滑肌瘤病(pulmonary lymphangioleiomyomatosis, PLAM, LAM)是一种罕见的弥漫性肺部疾病。绝大部分发生于育龄期妇女，主要侵犯肺组织，表现为支气管、小血管及淋巴管周围平滑肌细胞异常增生，肺组织出现广泛的囊性气腔改变。常合并肺外淋巴结肿大和中轴淋巴管平滑肌瘤、肾脏血管平滑肌脂肪瘤。临床上出现胸闷、活动后呼吸困难、咯血、反复发生自发性气胸、乳糜胸腹水等，晚期可合并肺心病、呼吸衰竭。本病尚无特效疗法，预后较差。

【流行病学】

本病罕见，绝大多数发生于育龄期女性，平均发病年龄35岁，极少数在绝经期后发病。可以散发或与遗传性结节性硬化症(TSC)有关。成年女性散发LAM的发病率大约1/400 000；成年女性TSC患者LAM的发病率大约是30%～40%。男性和儿童TSC患者中几乎没有LAM报道。国外报道发生于绝经期后的8例患者中7例有雌激素替代治疗史。此外有1例起病时仅12岁，无月经及第二性征发育。男性发病仅有1例报道，其睾酮水平明显低下。

【病因与发病机制】

病因尚未十分明确，目前研究表明，与以下几个环节有关。

1. *TSC*基因　LAM发病与结节性硬化症(tuberous sclerosis complex, TSC)关系密切。TSC是常染色体遗传性疾病，是由于*TSC1*、*TSC2*基因突变所致。LAM可分为两种，发生于TSC的称为TSC-LAM，无合并TSC的为散发性LAM(sporadic LAM, S-LAM)。TSC-LAM和S-LAM的发病均与*TSC1*或*TSC2*基因突变有关，两者皆为抑癌基因，其所编码的TSC1与TSC2蛋白通过结合成功能性复合物从而对下游信号发挥调节作用。LAM患者，由于*TSC1*或*TSC2*基因发生突变导致所编码的蛋白功能缺陷，从而引起哺乳类西罗莫司靶蛋白激酶mTOR通路持续活化，促使细胞增殖、分化和黏附，最终导致平滑肌细胞不适当增殖、迁移和侵入。

2. 雌激素作用　LAM患者绝大多数为育龄期妇女，且当怀孕、月经、使用雌激素或避孕药时，症状会加重，提示雌激素可能在LAM发病中起着重要作用。在LAM组织中已被证实存在雌激素受体。

3. 淋巴系统　LAM常累及淋巴管系统，LAM组织中富含淋巴管。血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)-D被视为淋巴管生长因子。研究表明，LAM患者血清VEGF-D水平较健康对照组显著升高，且与疾病的严重程度相关。

4. LAM细胞　LAM细胞具有"良性转移"的特点。

【病理】

LAM肺脏显示弥漫性肺间质病变，肺间质、支气管、血管和淋巴管周围未成熟平滑肌异常增生，气道阻塞，造成肺泡扩张，形成弥漫性囊性气腔；肺静脉扩张、瘀血以及肺含铁血黄素沉着；肺动脉平滑肌增生，管腔狭窄；肺动脉高压和肺心病；肺淋巴管以及胸导管阻塞、扩张。常合并肺外淋巴结肿大和中轴淋巴管平滑肌瘤、肾脏血管平滑肌脂肪瘤。病理改变可分为两型：一种是囊性改变为主型，以肺组织形成广泛的囊性气腔为主，伴有肺间质、支气管、血管和淋巴管周围平滑肌异常增生；另一种是未成熟平滑肌增生型，以肺间质、支气管、血管和淋巴管周围未成熟平滑肌广泛异常增生及肺动脉平滑肌增生为主，伴有肺组织囊性气腔形成。

免疫组化显示病变组织肌动蛋白、肌纤维蛋白阳性，并有LAM特征性改变单克隆抗体HMB45阳性。大部分LAM细胞有雌激素或孕激素受体表达。

【临床表现】

主要表现为活动后呼吸困难、反复发生自发性气胸、咳嗽、痰血、胸痛和乳糜胸、腹水等。早期症状不明显，有50%的患者以自发性气胸为首发症状，80%在疾病过程中发生气胸，常表现为复发性、双侧性；呼吸困难呈进行性加重。无特殊体征，出现胸腹水时有相应体征。晚期表现为严重低氧血症、阻塞性通气功能障碍、呼吸衰竭及肺心病。常见肺外表现，主要有淋巴结肿大、腹部肿块所致的相应症状，以及肾脏血管平滑肌脂肪瘤所致的血尿等。

【辅助检查】

(一)影像学改变　早期X线胸片可无异常表现。晚期表现为两肺弥漫分布网状影、网状结节影、囊性变及肺气肿改变等。胸部HRCT早期即可出现特征性改变，表现为弥漫性分布的大小不一的薄壁囊性气腔，大部分囊壁<2mm，周围为正常肺组织，囊腔直径从几毫米到几厘米大小不等。常可见纵隔及肺门旁淋巴结肿大。晚期CT显示双肺弥漫性间质纤维化及蜂窝状改变，小囊泡融合成大囊泡，

大约60%的S-LAM和90%的TSC-LAM患者合并肾脏血管平滑肌脂肪瘤，腹部CT可发现肾脏实质性肿块，常呈多发性及双侧性，大小不一，可见后腹膜、盆腔淋巴结肿大。

（二）肺功能改变 早期可无异常改变。大多为阻塞性通气功能障碍及弥散障碍、低氧血症，表现为肺总量增高、残气量及残/总百分比增高、第1秒用力呼气量下降，CO弥散量降低及通气/血流比例失调，少数为限制性或混合性通气功能障碍。肺功能的下降呈进行性加重。

（三）组织活检病理学检查 可通过开胸肺活检、经胸腔镜肺活检或经纤支镜肺活检取得肺组织标本。

（四）血管内皮生长因子(VEGF)-D的检测 LAM患者血清VEGF-D异常升高，大于800pg/ml有助于诊断S-LAM。

【诊断】

（一）临床诊断要点

1. 育龄期妇女；

2. 活动后呼吸困难、反复发生自发性气胸或咳嗽、痰血、胸痛、乳糜胸腹水等；

3. 肺功能改变为阻塞性通气功能障碍及低氧血症；

4. 胸部HRCT显示肺内弥漫性均匀分布的大小不一的薄壁囊性气腔；

5. 可有肾脏实质性肿块或后腹膜、盆腔淋巴结肿大；

6. 肺组织活检病理检查显示肺间质、支气管、血管和淋巴管周围未成熟的平滑肌异常增生，免疫组化显示HMB45阳性。

（二）诊断标准 根据临床、影像学和肺功能异常以及肺组织活检病理学特征，可确诊本病。肺组织活检是诊断LAM的金标准，但在无肺组织病理学诊断时，根据CT特征性改变，以及发病为育龄期妇女，结合反复发生自发性气胸、乳糜胸等临床特点，可临床拟诊为PLAM。

1. 确诊LAM的标准

（1）特征性或符合性胸部HRCT，肺组织活检符合LAM病理标准，或

（2）特征性胸部HRCT和以下任何一项：肾血管肌脂瘤；胸腔或腹腔乳糜积液；淋巴管平滑肌瘤或淋巴结LAM受累；和确诊或拟诊的TSC。

2. 拟诊LAM的标准

（1）特征性胸部HRCT和符合性临床病史；或

（2）符合性胸部HRCT和下面任何一项：肾血管肌脂瘤；和胸腔或腹腔乳糜积液。

【鉴别诊断】

表现为呼吸困难者，需与哮喘、COPD及α_1-抗胰蛋白酶缺乏症等鉴别；表现为自发性气胸者，需与特发性气胸鉴别；肺部表现为弥漫性病变，需与肺弥漫性病变的其他疾病鉴别。

【并发症】

常并发自发性气胸、乳糜胸腹水；晚期可出现肺心病和呼吸衰竭。

【治疗】

（一）对症治疗 气道阻塞者用支气管扩张药可改善气急症状，少部分患者吸入糖皮质激素亦可一定程度改善症状。发生气胸、胸腔积液时给予相应的抽气、抽水治疗或胸腔切开闭式引流；反复发生气胸或胸腔积液不能控制者，有必要行胸腔镜下胸膜固定术，但胸膜固定术有可能增加肺移植时的手术难度，以及围术期出血；乳糜胸腹水者，建议用低脂或无脂饮食。

（二）肺移植术 肺移植术被认为是治疗本病最有希望的手段，已成功地应用于晚期患者，有单肺及双肺移植，5年成活率达65%。但有报道移植成功的供体肺脏也发生了LAM的改变。

（三）抗雌激素治疗 LAM被认为是雌激素依赖性疾病，故孕激素或抗雌激素治疗曾被用于临床，但疗效并不确切。肌内注射或口服黄体酮、卵巢切除术或卵巢部位放射治疗及促性腺激素释放激素曾被用于LAM患者，但疗效不一，目前大多报道并无确切疗效。

（四）mTOR抑制剂 mTOR通路在LAM患者持续活化。国外研究显示mTOR抑制剂西罗莫司（雷帕霉素）减少血管肌脂瘤体积，改善FEV_1、用力呼出气量(FVC)和功能残气量。同时还改善患者生命质量和降低血清中VEGF-D水平。在停用西罗莫司后，治疗效果会逐渐消失。西罗莫司对于经过选择的患者有可能获得治疗效果。mTOR抑制剂可能是将来LAM患者的治疗选择，还需进一步研究。

（五）其他 国外尚有用金属蛋白酶抑制剂、血管生成抑制剂（贝伐单抗）等治疗本病，但还处于临床试验中。

【预后】

本病预后差，过去报道大部分患者在起病后10年内死亡，但近年报道生存时间较前延长，10年生存期为47%～92%，有确诊为LAM后30年仍存活的报道。

参考文献

1. McCormack FX. Lymphangioleiomyomatosis: A Clinical Update. Chest, 2008, 133(2): 507-516.

2. Goncharova EA, Krymskaya VP. Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis (LAM): Progress and Current Challenges. J. Cell. Biochem, 2008, 103(2): 369-382.

3. Ling Ye, ML Jin, Chunxue Bai, Clinical Analysisof Patients with Pulmonary Lymphangioleiomyomatosis (PLAM) In Mainland China. Respiratory Medicine, 2010(104): 1521-1526.

4. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangioleiomyomatosis. N Engl J Med, 2011, 364 (17): 1595-1606.

第十三节　肺泡蛋白沉着症

瞿介明

肺泡蛋白沉着症(pulmonary alveolar proteinosis, PAP)是各种原因导致由蛋白及脂质构成的表面活性物质在肺泡腔内沉积。本病为罕见病，首先由 Rosen 于 1958 年提出，1965 年国内首次报道。

PAP 分为三型，即自发性 PAP、继发性 PAP 及遗传性 PAP。自发性 PAP，约占 90%，是成年人最常见类型，发病率为 4～40/百万。自发性 PAP 很少伴随其他系统的自身免疫病。继发性 PAP 约占 PAP 的 5%～10%，常继发于肿瘤，特别是血液系统肿瘤及毒物吸入，少数患者继发于艾滋病及器官移植。遗传性 PAP 约占 5%，常由基因突变引起，好发于儿童。

【病因与发病机制】

发病机制未完全阐明，目前认为肺泡巨噬细胞对肺泡表面蛋白清除机制受损，肺泡表面活性物质在肺泡腔内沉积导致 PAP 发生。

自发性 PAP 患者以抗粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)抗体增多为特征，GM-CSF 减少，肺泡巨噬细胞清除肺泡表面蛋白能力下降，同时可伴肺抗感染的防御能力下降，并发机会感染。继发性 PAP，目前认为是由于肿瘤患者肺泡巨噬细胞数量的减少或功能下降导致肺泡表面蛋白无法被清除。亦有报道称急性淋巴瘤患者体内 GM-CSF 受体减少导致 PAP 发生。遗传性 PAP 因基因突变导致 GM-CSF 无法发挥作用。

【病理】

巨检显示肺脏有多发性淡黄或灰白色坚实结节，明显变硬，重量增加，肺切面有黄白色液体流出。肺实变与代偿性肺气肿并存。光镜下肺泡结构基本正常，肺泡内充满细颗粒状、无结构的 PAS 染色阳性的蛋白样物质，在终末呼吸性细支气管腔内也可见到，但间质内不出现。肺泡Ⅱ型细胞增生、肥大，肺泡巨噬细胞呈泡沫状形状。除非继发感染很少出现炎症细胞。电镜下见肺泡Ⅱ型细胞胞质内有特征性的呈同心圆排列的板层小体结构。支气管肺泡灌洗液呈乳白色，一般放置 20 分钟后分层，光镜下由大量形态不规则、大小不等的嗜酸颗粒状脂蛋白样物质组成，PAS 染色阳性，电镜可见较多嗜锇性层状体，并可见肺泡Ⅱ型细胞。

【临床表现】

任何年龄均可发病，10～50 岁多见，男女之比约 2：1～4：1。起病隐匿，约 1/3 的患者可无症状；39%表现为渐进性呼吸困难，21%有干咳或咳白黏痰、团块状痰。胸痛、咯血、消瘦、乏力、发热不常见。缓慢进展成为呼吸衰竭。体征少，肺底可闻及少量捻发音，30%可有杵状指。5%的自发性 PAP 患者可并发机会感染。

临床症状与胸部 X 线表现不平衡是本病的特征之一，即患者无任何症状，但体检发现胸片有典型病变。病情早期，胸片可表现为磨玻璃样影，逐渐发展为两侧对称性弥漫性边缘模糊的细小结节阴影，以中下叶为主由肺门向外扩散，常融合成片状。类似肺水肿表现，但无心室肥大或 Kerley B 线，病灶间有代偿性肺气肿或小透亮区，可见纵隔增宽。

胸部高分辨 CT(HRCT)对 PAP 有重要诊断价值，表现为两肺斑片状阴影，可见支气管充气征，边缘清晰，锐利，病灶与周围正常肺组织形成鲜明的对照，形成一种“地图”状改变；有时呈毛玻璃样改变，小叶间隙和间隔不规则增厚，表现为多角形态的“铺路石”或“碎石路样”征象(crazy paving appearance, CPA)。CPA 对 PAP 有很大的提示意义，但非特征性表现，心源性肺水肿，某些肺部感染(肺支原体感染、肺孢子虫病)都可见类似表现。磨玻璃影深浅与脂蛋白在肺泡内沉积的量有关，大的实变影罕见，出现时需排外机会感染可能。

肺功能表现为轻度限制性通气功能和弥散障碍。多数患者血清 LDH 和表面活性蛋白-A 或表面活性蛋白-D 升高。此外，发现癌胚抗原(CEA)约在半数 PAP 患者中增高，并与疾病严重程度相关，灌洗治疗后的 CEA 值均有下降。

【诊断】

无症状，或有咳嗽、咳痰，活动后气促；临床表现和胸部影像学表现不平行；胸部 HRCT 呈典型“地图样”、“铺路石”表现；支气管肺泡灌洗见典型的 BALF 呈乳白色或浓稠浅黄色液体。经纤支镜支气管肺活检(TBLB)可行组织学诊断，极少需开胸肺活检。血清抗 GM-CSF 抗体在自发性 PAP 患者中有助诊意义。

【治疗】

自发性 PAP 的治疗主要通过增加内源性 GM-CSF 或减少 GM-CSF 抗体来增加表面蛋白的清除。全肺支气管肺泡灌洗治疗是缓解 PAP 最有效的方法，大多采用全麻下经卡伦双腔管行一侧全肺灌洗。每次灌洗 300～400ml 生理盐水，反复灌洗至灌洗液清亮，通常整个过程需要 15L 生理盐水，一周后再次灌洗对侧肺。病情较轻者可采用经纤维支气管镜灌洗治疗。85%的患者在肺泡灌洗后，症状、影像学及肺功能明显改善。50%的患者灌洗 1 次，临床及影像学明显改善，不需要再次灌洗。全肺灌洗的并发症有：低氧血症、抽搐、气胸、胸腔积液、发热等。近年来，GM-CSF 的补充治疗逐渐应用于临床，GM-CSF 可以吸入或皮

下注射,吸入的效果优于皮下注射。用 GM-CSF 治疗是 PAP 治疗的新趋势,有待更多的研究及临床证实。

激素治疗无效。理论上血浆置换术可减少 GM-CSF 抗体,但疗效不一。有研究认为利妥昔单抗可减少抗 GM-CSF 抗体的聚集,但存在争议。

继发性 PAP,全肺肺泡灌洗可改善呼吸困难或减少白细胞负担,但疗效明显低于原发性 PAP。对血液病原发病的治疗及骨髓移植可能治愈继发性 PAP,尤其是急性白血病。目前提倡对症和对因双重疗法。遗传性 PAP 可考虑应用激素、全肺细胞灌洗,或肺移植,但预后均不佳。

【预后】

本病预后差异较大。全肺灌洗术应用后,80%自发性 PAP 患者可明显改善,低氧血症是死亡的主要原因。继发性 PAP 的预后不佳,中位生存期仅为 16 个月。

参考文献

1. Borie R, Danel C, Debray MP, et al. Pulmonary alveolar proteinosis. Eur Respir Rev, 2011, 20(120): 98-107.

2. Huizar I, Kavuru MS. Alveolar proteinosis syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. Curr Opin Pulm Med, 2009, 15(5): 491-498.

第十四节　特发性肺含铁血黄素沉着症

瞿介明

特发性肺含铁血黄素沉着症(idiopathic pulmonary hemosiderosis, IPH)是一类病因未明的间歇性、弥漫性肺泡内出血(diffuse alveolar hemorrhage, DAH)。其特点是广泛的肺毛细血管反复出血,肺泡中有大量的含铁血黄素沉着,并伴有缺铁性贫血,反复发作后可致肺纤维化、呼吸衰竭。IPH 发病率约为(0.24～1.23)/百万人,约占 DAH 的 13%,80%累及儿童,大部分于 10 岁前起病;20%的患者为成年人,其中大部分 30 岁前即诊断为 IPH。

【病因与发病机制】

病因不明,可能与肺上皮细胞发育异常或受损、免疫及遗传基因有关,少数与动物蛋白摄入、吸入有毒物、药物等有关。环境因素可有触发作用。

【病理】

肺重量增加,切面有弥漫性棕色含铁血黄素沉着或结节性出血斑。镜检可见肺泡上皮细胞变性、坏死和增生,局部肺泡毛细血管扩张扭曲,毛细血管突入肺泡腔。病变早期肺泡和间质巨噬细胞内吞噬含铁血黄素,后期出现肺间质纤维化、肺动脉内膜下增生和硬化、轻度支气管动脉肌层肥厚,肺实质几乎无炎症表现。病肺组织内的含铁量较正常肺高 5～200 倍,且与病情严重程度相关。

【临床表现】

主要见于儿童,典型临床表现为"三联症":咯血、贫血及影像学提示双肺浸润影。儿童常以不能解释的缺铁性贫血为最早的临床表现,常缺乏呼吸道症状。三联症的任何症状均可以是首发症状。缓解期患者以不同程度贫血为主要表现。在急性出血期间可有痰血,甚至咯血,低热、胸痛等。肺泡出血常为自限性,慢性或反复发作时可有肺纤维化,后期有呼吸困难,肺动脉高压及心功能不全的表现。体检可见肝脾肿大。

急性发病期典型胸部 X 线检查表现为两肺中、下肺野多个边缘不清的斑点状阴影,呈"蝴蝶状"或"翅膀影",肋膈角及肺尖较少累及。持续性中等出血者,肺内病变可呈粟粒状。肺部浸润影可呈"游走性"。肺 CT 比 X 线更具敏感性,可见小结节影或磨玻璃样影。支气管灌洗液可呈粉红色或黄色,镜检可见吞噬细胞中含蓝色的含铁血黄素颗粒,纤支镜活检可确诊。检测肺功能中的 CO 弥散量(DL_{CO})有助于判断病情的活动性。

【诊断】

根据临床表现、辅助检查及病理作出诊断。既往有麦胶蛋白饮食、真菌及牛奶接触史,临床表现为反复的咯血、痰血及继发缺铁性贫血,特别是 10 岁以下儿童出现上述表现,胸片提示肺内边缘不清的斑点状阴影可考虑 IPH。痰液、胃呕吐物,支气管镜活检、支气管肺泡灌洗液中找到吞噬细胞中蓝色的含铁血黄素颗粒提示 DAH,肺组织活检为金指标。DAH 排除支气管内出血、继发性肺含铁血黄素沉着症(心源性)、Goodpasture 综合征、显微镜下多血管炎等 DAH 常见病因,及粟粒性肺结核、间质性肺感染等其他肺部疾病后可确诊 IPH。

【治疗】

本病缺乏特效治疗。对症处理包括止咳、输血、铁剂治疗,继发感染者予抗生素治疗。急性期可用糖皮质激素治疗,泼尼松 1～2mg/(kg·d),待 DAH 得到控制后减量,一般约需 2～3 周,之后逐步达到维持量。激素减量期,肺泡可能再次出血,可加用氯喹或硫唑嘌呤;血浆置换能去除免疫复合物所产生的持久性免疫损伤。对于出现肺纤维化、肺功能严重受损的患者,曾有进行双侧肺移植的病例,但 3 年后均出现复发。常规机械通气失败后,可考虑体外膜肺氧疗(ECMO)。

【预后】

本病预后欠佳,平均存活时间 3～5 年。儿童平均为 2.5 年,成年起病患者一般病程长,预后好于儿童起病患

者。病程差异大，病程的初始症状及贫血程度不影响患者的预后。

参考文献

Miwa S, Imokawa S, Kato M, et al. Prognosis in adult patients with idiopathic pulmonary hemosiderosis. Intern Med, 2011, 50(17):1803-1808.

第十五节　结　节　病

洪群英

结节病(sarcoidosis)是一种原因不明的以非干酪性肉芽肿为病理特征的系统性疾病。可侵犯全身多个器官，以肺和淋巴结受累最为常见。发病率与地区和人种有关，欧、美国家发病率较高，约为5/10万人～64/10万人。我国被认为是结节病发病率较低的国家，但流行病学调查结果显示，近年结节病的发病率有所上升。结节病病死率为1%～5%，多由于呼吸衰竭、中枢神经系统或心脏受累所致。对于存在脏器功能障碍或疾病进展的结节病患者，糖皮质激素仍为主要的治疗方法。

【病因与发病机制】

本病病因不明，过去曾认为可能是由某些分枝杆菌、博氏疏螺旋体、病毒、支原体、真菌感染等引起，但至今未能证实。发病及临床表现存在种族差异并且一些家族存在结节病发病簇集现象，因此，该病可能是一种多基因遗传病。目前公认白细胞组织相关抗原(HLA)与结节病发病有关，其中HLA-DQB1、HLA-DRB1与其密切相关。另外，研究表明主要组织相容性复合物(MHC)基因等与结节病发病可能亦有关联。

近年来研究发现本病与免疫反应有关，细胞免疫功能与体液免疫功能紊乱是其重要的发病机制。肉芽肿性炎症以Th1细胞因子介导的免疫应答为主。在某些致结节病的抗原刺激下，抗原递呈细胞(APC)产生高水平肿瘤坏死因子α(TNF-α)，同时分泌白细胞介素-12等多种细胞因子，激活肺泡巨噬细胞和辅助T细胞($CD4^+$)。随着病变发展，肺泡内炎细胞成分减少，巨噬细胞衍生的上皮样细胞增多，形成肉芽肿。疾病后期，成纤维细胞增生，最后出现广泛的纤维化。

【病理】

典型病理特征为非干酪性上皮样细胞肉芽肿，肉芽肿中心部分主要是由单核巨噬细胞分化而来的类上皮细胞，其中散在分布$CD4^+$淋巴细胞及成熟的巨噬细胞。肉芽肿周围可见$CD4^+$及$CD8^+$淋巴细胞浸润。偶见小灶性纤维素性坏死，但不发生干酪样坏死(图17-10-4)。在肉芽肿的上皮样细胞和巨细胞内，可见包涵体如Schaumann小体以及星状小体(图17-10-5)。随疾病进展，肉芽肿可自行消退或形成纤维化。需要指出的是，类上皮肉芽肿并非结节病特有，相似的组织学表现也可见于感染、铍中毒以及其他慢性炎症性病灶。



图 17-10-4　结节病肉芽肿

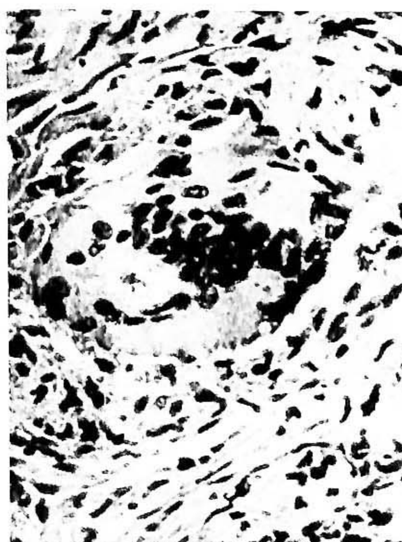


图 17-10-5　结节病肉芽肿巨细胞内的星状小体

【临床表现】

本病多见于20～39岁，女性略多于男性。起病多数缓慢，偶可急性发病。早期可无症状，约90%以上的病例在常规X线检查中发现。时有咳嗽，咳少量黏痰，胸痛，偶见少量咯血；偶有乏力、发热、盗汗、食欲减退、体重减轻等；病变广泛时可出现胸闷、活动后气急，甚至发绀。体征通常缺乏，不到20%的患者有肺部啰音，杵状指(趾)罕见。

如累及其他器官，可发生相应症状和体征。约1/4的

病例有眼或皮肤病变，表现为急性葡萄膜炎、角膜结膜炎等，皮损最常见为结节性红斑，多发于女性，典型结节红斑表现为无痛、红斑隆起的皮肤损害，多见于前臂及下肢，常在6～8周消退，复发少见。也有冻疮样狼疮（lupus pernio）、斑疹、丘疹等。临床上将发热、急性结节病关节炎、双侧肺门淋巴结肿大与结节性红斑称为Lofgren综合征。关节炎是结节病常见的表现，见于5%～37%的患者。急性结节病性关节炎呈对称性、游走性，常累及膝、踝、近端指（趾）、腕和肘关节等多部位。累及神经系统、肝脾、腮腺及心脏等可引起相应症状。

【辅助检查】

（一）影像学检查　异常胸部X线表现常是结节病首要发现，约90%以上的患者表现为双侧肺门及纵隔对称性淋巴结肿大，可伴肺内网状、结节状或斑片状阴影。根据胸部X线表现可对胸内结节病进行分期。

肺部X线检查阴性，约占总病例的5%～10%。

Ⅰ期：双侧肺门淋巴结肿大伴或不伴气管旁淋巴结肿大，无肺内病变。约占40%（图17-10-6）。肺门淋巴结肿大呈土豆状，边界清晰，密度均匀。



图17-10-6　结节病Ⅰ期X线特征

两肺门淋巴结肿大，肺野清晰



图17-10-7　结节病Ⅱ期X线特征

两肺门淋巴结肿大伴肺野内弥漫分布的病灶

Ⅱ期：双侧肺门淋巴结肿大伴肺实质浸润（图17-10-7）。作为初发表现者占30%～50%。肺部病灶表现为上肺与中肺分布为主的弥漫粟粒样至1cm以上片状、棉絮状或结节状浸润，可伴网织状改变。

Ⅲ期：仅有肺实质浸润，无肺门淋巴结肿大。约占15%。

Ⅳ期：进行性肺间质纤维化为主的病变可伴有肺大疱或囊性支气管扩张（图17-10-8）。作为初发病的表现很少见（约占5%～10%）。



图17-10-8　结节病Ⅳ期X线特征

两肺弥漫性纤维化伴部分肺大泡形成，肺门影缩小

以上各期并非顺序出现。普通X线胸片对结节病诊断正确率仅有50%。胸部CT扫描可提高X线检测的敏感性，清晰显示淋巴结受累情况。特别是高分辨CT对肺实质结节病的诊断更具特殊价值，特征性CT表现为沿支气管血管束、小叶间隔、叶间裂分布的结节样改变。

（二）血液学检查　血常规检查无明显改变，活动进展期可有白细胞减少、贫血、血沉增快。部分患者钙代谢障碍引起高血钙、高尿钙，甚至肾结石、肾功能障碍。血管紧张素Ⅰ转化酶（ACE）为肺毛细血管内皮细胞和肉芽肿组织内的类上皮细胞、肺泡巨噬细胞所产生，约60%的结节病患者血清ACE水平升高。由于血清ACE检测的阳性预测

值及阴性预测值分别为84%及74%，故其对诊断结节病价值有限。

（三）支气管肺泡灌洗　结节病患者中85%以上BALF淋巴细胞数增高。研究发现，BALF中淋巴细胞数增多>20%，对活动期结节病诊断有一定意义，其敏感度为69.1%，但特异性较差，为56.3%。结节病患者BALF中淋巴细胞主要是T淋巴细胞，大约50%的结节病患者BALF中$CD4^+/CD8^+$比值增高。目前认为，BALF检测不能用于确定结节病诊断，亦无法预测预后及对糖皮质激素治疗的反应。

（四）结核菌素试验　约2/3的结节病患者对5U结核菌素的皮肤试验无反应或呈弱阳性反应。在我国，由于结核病为常见病，将此项结果用以结节病的诊断时需要慎重。国内文献报道结节病结核菌素试验阳性率为12%～28%。

（五）^{67}镓放射性核素肺扫描　^{67}Ga能被活化的巨噬细胞和淋巴细胞摄取，常显示双侧肿大的肺门淋巴结（呈"λ"字形）和纵隔淋巴结。肺外结节病如腮腺、唾液腺和泪腺等有^{67}镓沉积，构成"熊猫脸"样描图（图17-10-9）称熊猫脸征。可协助诊断、了解结节病病变的活动性和受累程度并为活检部位提供依据，但无特异性。近年来，^{18}氟脱氧葡萄糖正电子发射断层扫描（^{18}F-FDG-PET）应用日益增多，由于肉芽肿组织可以摄取^{18}F-FDG而显影，多项研究报道应用^{18}F-FDG-PET可以替代^{67}Ga扫描，帮助估计结节病器官受累的程度和进行病理活检的定位，但同样仍存在特异性不高的问题。

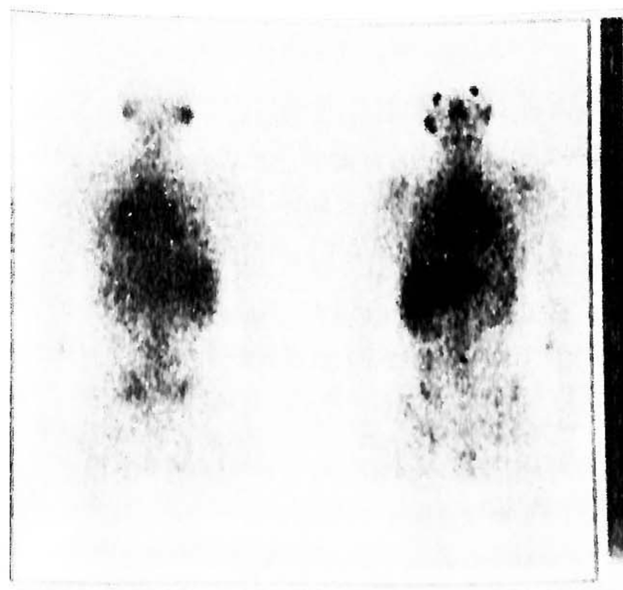


图17-10-9　结节病^{67}镓肺扫描图像

^{67}镓扫描显示纵隔淋巴结肿大和熊猫脸

（六）肺功能检查　早期肺功能可完全正常。随着疾病进展，可引起限制性通气障碍，肺活量及肺总量减低，残气量可正常或稍减低，残气占肺总量百分比相对增大，弥散功能减退。由于吸入气体分布不匀，通气/血流失调，PaO_2可降低，运动后降低更显著。动脉血$PaCO_2$正常。

（七）组织学检查　对所有结节病患者应尽量取得病理学证据。支气管镜下可见支气管黏膜水肿或网状血管增生，黏膜下见小结节、白色、黄色斑样病变。黏膜活检可见非干酪性类上皮样细胞肉芽肿，可作为诊断胸内结节病的依据。有报道，支气管局部黏膜活检阳性率约为40%～60%，即使患者无支气管黏膜结节表现。结节病TBLB阳性率可达63%～97%，是目前确诊该病较为简便和安全的活检方法。对于肿大的肺门和纵隔淋巴结，可以通过经支气管镜淋巴结针吸技术取得少许组织或细胞进行检查，总体阳性率在60%左右。近年来随着经支气管镜超声引导淋巴结针吸技术（EBUS-TBNA）的应用，淋巴结穿刺阳性率明显提高，阳性率达85%以上。当支气管镜检查不能明确诊断时，可考虑纵隔镜、胸腔镜组织学活检及开胸肺活检。另外，应积极寻找其他可能的活检部位，如皮肤病灶、浅表淋巴结、鼻黏膜及眼结膜结节等。瘢痕处肉芽肿活检价值较高，而结节性红斑活检价值不大。一般较少推荐肝脏及斜角肌的活检。

【诊断与鉴别诊断】

虽然结节病确诊依赖于病理学检查，但非干酪样坏死性上皮细胞肉芽肿并非结节病特有的病理特征，因此其诊断需要根据临床表现、胸部影像学、血清生化检查、免疫学指标、BALF以及^{67}Ga肺扫描等检查结果进行综合判断。根据临床及胸部典型影像学表现，一个或多个器官组织学证实有非干酪样肉芽肿，并排除其他可引起类似影像学及组织学表现的疾病可明确结节病诊断。

结节病应和肺门淋巴结结核、淋巴瘤、外源性变应性肺泡炎、肺门转移癌等疾病相鉴别。另外，长期接触铍尘，可引起双肺门淋巴结肿大和肺内肉芽肿病变，易与结节病混淆。鉴别时应特别注意铍尘接触史。

【治疗】

由于部分患者病变可自行缓解，其治疗指征目前仍存在争议。一般认为，仅在出现以下情况时可考虑治疗：严重的眼、神经、心脏病变以及高钙血症者；有症状或进展的胸内结节病（表现为进行性肺功能下降）。糖皮质激素为目前治疗的首选药物，通过抑制炎症反应，促进病变吸收，从而达到控制症状的目的，但远期疗效不明确。停止后常见病情反复，有研究发现1/3以上的患者停药2年内复发。

治疗方案根据病情轻重、有无相对禁忌证及疗效而定。推荐如下：泼尼松20～40mg/d，合并心脏或神经病变者剂量增加。1～3个月后评价治疗反应。有反应者通常2～4周即可观察到病情改善，如4～6周后临床和X线无改善，需注意有无不可逆的纤维化病变、剂量不足、内源性糖皮质

激素抵抗等因素，并考虑是否停用激素。有效者，3个月后减量至10～15mg/d，继续应用6～9个月，以后逐渐减量至停药。吸入激素仅用于气道高反应或持续咳嗽的患者，一般不推荐单独应用。

对激素耐药、不能耐受激素不良反应的患者，可单用或与小剂量激素联合应用细胞毒药物。一般首选甲氨蝶呤或硫唑嘌呤，对难治性病例可应用环磷酰胺。甲氨蝶呤：每周10～15mg。硫唑嘌呤：100mg/d。其他氯喹、羟氯喹等均有应用于结节病治疗的报道，但其不良反应严重。近年研究发现，对激素依赖同时肺外病变进展的患者，英利昔单抗每次3～5mg/kg持续应用24周可能有效。

对少数晚期和出现心肺功能衰竭的患者，可进行心肺移植。

【预后】

2/3的患者可自行缓解，而10%～30%的患者呈慢性进行性发展。部分患者药物减量或停药后复发。病死率约1%～5%，心肺和中枢神经系统受累是主要原因。

参考文献

1. Goldman L, Schafer AI. Goldman's cecil medicine, 24th ed. Philadelphia: Saunders, 2011, 582-586.

2. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. N Engl J Med, 2007, 357(21): 2153-2165.

3. Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. Am J Respir Crit Care Med, 2011, 183(5): 573-581.

4. Coker RK. Management strategies for pulmonary sarcoidosis. Therapeutics and Clinical Risk Management, 2009, 5(3): 575-584.

5. Fishman AP, Elias J, Fishman JA, et al. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. New York: McGraw-Hill Health Professional Division, 2008: 933-980.

6. Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. JAMA, 2011, 305(4): 391-399.

第十一章　肺循环疾病

第一节　肺　水　肿

白春学

肺内正常的解剖和生理机制保持肺间质水分恒定和肺泡处于理想的湿润状态，以利于完成肺的各种功能。任何原因引起肺血管外液体量过度增多和渗入肺泡，引起生理功能紊乱，称之为肺水肿（pulmonary edema）。临床主要表现为呼吸困难、发绀、咳嗽、咳白色或血性泡沫痰，两肺散在湿啰音，影像学表现为以肺门为中心的蝶状或片状模糊阴影。深入理解肺液体和溶质转运的基本原理有助于有效地治疗肺水肿。

【肺内液体交换的形态学基础】

肺泡表面为上皮细胞，约有90%的肺泡表面被扁平Ⅰ型肺泡细胞覆盖，其余为Ⅱ型肺泡细胞（图17-11-1）。Ⅱ型肺泡细胞含有丰富的磷脂类物质，其分泌物进入肺泡，在肺泡表面形成一薄层减低肺泡表面张力的肺泡表面活性物质，维持肺泡开放，并防止肺泡周围间质液向肺泡腔渗漏。这两种细胞表面都含有钠离子通道，参与钠运输。肺毛细血管内衬着薄而扁平的内皮细胞，内皮细胞间的连接较为疏松，允许少量液体和某些蛋白质颗粒通过。肺泡上皮和毛细血管内皮能表达2种特异性水转运蛋白或称为水通道蛋白（aquaporin，AQP）5、1，参与肺泡液体的交换。

电镜观察可见肺泡的上皮与血管的基底膜之间并不完全融合，与毛细血管相关的肺泡壁存在一侧较薄和一侧较厚的膜（图17-11-2）。上皮与内皮基底膜之间被间隙（肺间质）分离，该间隙与支气管血管束周围间隙、小叶间隔和脏层胸膜下的间隙相连通，以利液体交换。进入肺间质的液体主要通过淋巴系统回收。在厚侧肺泡隔中，电镜下可看到神经和点状胶原物质组成的感受器。当间质水分增加，胶原纤维肿胀刺激"J"感受器，传至中枢，反射性使呼吸加深加快，引起胸腔负压增加，淋巴管液体引流量增多。

【发病机制】

无肺泡液体清除时，控制水分通过生物半透膜的各种

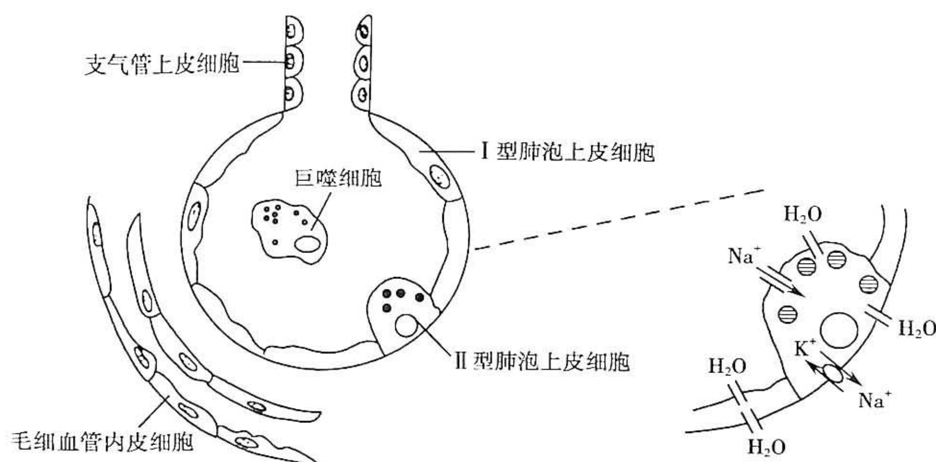


图 17-11-1 肺泡液体交换形态学基础示意



图 17-11-2 肺泡毛细血管结构示意

因素可用 Starling 公式概括，同时考虑到滤过面积和回收液体至血管内的机制时，可改写为下面公式：

$$EVLW=\{(SA\times Lp)[(Pmv-Ppmv)-\sigma(\pi_{mv}-\pi_{pmv})]\}-Flymph$$

式中 EVLW 为肺血管外液体含量；SA 为滤过面积；Lp 为水流体静力传导率；Pmv 和 Ppmv 分别为微血管内和微血管周围静水压；σ 为蛋白反射系数；π_{mv} 和 π_{pmv} 分别为微血管内和微血管周围胶体渗透压；Flymph 为淋巴流量，概括了所有将液体回收到血管内的机制。

尽管肺微血管和间质静水压力受姿势、重力、肺容量乃至循环液体量变化的影响，但正常时肺间质和肺泡均能保持理想的湿润状态。这是由于淋巴系统、肺间质蛋白和顺应性的特征有助于对抗液体潴留并连续不断地清除肺内多余的水分。肺血管静水压力和通透性增加时，淋巴流量可增加 10 倍以上对抗肺水肿的产生。起次要作用的是肺间质内蛋白的稀释效应，它由微血管内静水压力升高后致使液体滤过增多引起，效应是降低 π_{pmv}，反过来减少净滤过量，但对血管通透性增加引起的肺水肿不起作用。

研究发现，肺泡Ⅱ型细胞在儿茶酚胺依赖性和非依赖性机制的调节下，可主动清除肺泡内的水分，改善肺水肿。Ⅰ型及Ⅱ型 Na^+ 通道的活性与肺泡内液体的清除率有关，钠先通过肺泡腔侧的氨氯吡嗪咪(amiloride)敏感性钠通道进入细胞内，再由位于基底膜侧的 Na^+-K^+-ATP 酶将钠泵入肺间质。某些疾病引起的 Na^+ 通道失衡会导致肺泡内液体清除受损，从而导致肺水肿的发生。据此，可以推论肺水肿的发病机制除了 Starling 公式中包含的因素外，还受肺泡上皮液体主动转运功能的影响。只有液体漏出的作用强于回吸收的作用，并超过了肺泡液体的主动转运能力后才发生肺水肿，而肺水肿的消散需肺泡液体转运功能的完整。

【分类】

分为高压性肺水肿(微血管压升高性)、常压性肺水肿(微血管压正常性)、负压性肺水肿[胸腔内或(和)跨肺负压的绝对值增大]和混合性肺水肿(高微血管压合并高肺毛细血管膜通透性肺水肿)3 类(表 17-11-1)。

【病理与病理生理】

肺表面苍白，含水量增多，切面有大量液体渗出。显微镜下可将其分为间质期、肺泡壁期和肺泡期。间质期是肺水肿的最早表现，液体局限在肺泡外血管和传导气道周围的疏松结缔组织中，支气管、血管周围腔隙和叶间隔增宽，淋巴管扩张。液体进一步潴留即进入肺泡壁期。液体蓄积在厚的肺泡毛细血管膜一侧，肺泡壁进行性增厚。发展到肺泡期时，充满液体的肺泡壁会丧失其环形结构，出现褶皱。无论是微血管内压力增高还是通透性增加引起的肺水肿，肺泡腔内液体蛋白与肺间质内容相同时，提示表面活性物质破坏，而且上皮丧失了滤网能力。

肺水肿可影响肺顺应性、弥散、通气/血流比值和呼吸类型，间质期最轻，肺泡期最重。间质水肿主要由于弥散距离增加影响氧的弥散，而肺泡水肿可明显加重通气血流比例失调。同时由于肺间质积液刺激 J 感受器，呼吸浅速，进一步增加每分钟死腔通气量，减少呼吸效率、增加呼吸功耗。当呼吸肌疲劳不能代偿性增加通气和保证肺泡通气量

表 17-11-1　肺水肿的分类

1. 高压性肺水肿
   心源性：左心衰，二尖瓣病，左房黏液瘤
   肺静脉受累：原发性静脉闭塞性疾病，纵隔纤维化或肉芽肿病变
   神经源性：颅脑外伤，颅内压升高，癫痫发作后
2. 常压性肺水肿
   吸入有毒烟雾和可溶性气溶胶：二氧化氮、二氧化硫、一氧化碳、高浓度氧、臭氧、烟雾烧伤、氨气、氯气、光气、有机磷酸酯
   吸入有毒液体：液体性胃内容物，淹溺，高张性造影剂，乙醇
   高原
   新生儿暂时性呼吸急促
   胸穿后肺复张性肺水肿
   血浆胶渗压减少
   淋巴回流障碍
   其他：外伤性脂肪栓塞，肺挫伤急性放射性反应，循环毒素（四氧嘧啶、蛇毒），循环的血管活性物质（组胺、激肽、前列腺素、5-羟色胺）
3. 负压性肺水肿
   气管插管时或全身麻醉拔管后痉挛所引起的上呼吸道梗阻
   其他原因引起的上呼吸道梗阻
4. 混合性肺水肿
   药物源性肺水肿：海洛因（二醋吗啡）等毒品，水杨酸类等解热镇痛药，阿糖胞苷等抗肿瘤药物和免疫抑制剂，依前列醇等呼吸系统药物，麦角新碱等妇产科药物
   肾源性肺水肿
   急性呼吸窘迫综合征（ARDS）

后，即出现 CO_2 潴留和呼吸性酸中毒。

此外，肺水肿间质期即可表现出对血流动力学的影响。间质静水压升高可压迫附近微血管，增加肺循环阻力，升高肺动脉压力。低氧和酸中毒还可直接收缩肺血管，进一步恶化血流动力学，加重右心负荷，引起心功能不全。

【临床表现】

高压性肺水肿体检时可发现心脏病体征，表现依据病程变化。在肺水肿间质期，患者可主诉咳嗽、胸闷、呼吸困难，但因为增加的水肿液大多局限在间质腔内，只表现轻度呼吸浅速，听不到啰音。因弥散功能受影响或通气/血流比值失调而出现动脉血氧分压降低。待肺水肿液体渗入到肺泡后，患者可咳白色或血性泡沫痰，严重呼吸困难和端坐呼吸，可听到两肺满布湿啰音。血气分析指示低氧血症加重，甚至出现 CO_2 潴留和混合性酸中毒。

负压性肺水肿的患者通常伴有急性气道堵塞，呼吸困难，吸气三凹征，患者面部表情痛苦、情绪激动、咳粉红色泡沫痰等。随着肺水肿的进展，还可闻及肺部湿啰音，偶有哮鸣音。辅助检查提示氧饱和度进行性降低、严重的低氧血症等。

常压性和混合性肺水肿的临床表现可因病因而异，而且同一病因引起的肺水肿也可依不同的患者而呈现不同的临床表现。吸入毒性气体后患者可表现为咳嗽、胸闷、气急，听诊可发现肺内干啰音或哮鸣音。吸入胃内容物后主要表现为气短、咳嗽，通常为干咳。如果患者度过急性肺水肿期，可咳出脓性黏痰，痰培养为需氧和厌氧菌。淹溺后，由于肺泡内的水分吸收需要一定时间，可表现咳嗽、肺内湿啰音，血气分析提示严重的持续性低氧血症，部分病例表现为代谢性酸中毒，少见呼吸性酸中毒。高原性肺水肿的症状发生在到达高原的 12 小时至 3 天内，主要为咳嗽、呼吸困难、乏力和咯血和胸骨后不适。体检可发现发绀和心动过速，吸氧或回到海平面后迅速改善。对于吸毒或注射毒品患者来讲，最严重的并发症之一即是肺水肿。过量应用海洛因后，肺水肿的发生率为 48%～75%，也有报道应用美沙酮、右丙氧芬（propoxyphene）、氯氮䓬（chlordiazepoxide）和乙氯维诺（ethchlorvynol）也可诱发肺水肿。患者出现昏迷，鼻腔和口腔喷出粉红色泡沫状水肿液，严重的低氧血症、高碳酸血症、呼吸性合并代谢性酸中毒。肾源性肺水肿表现为少尿、水肿等，同时因体内代谢紊乱，导致肺部炎症应激反应，引起肺上皮细胞渗透性增加，出现急性肺水肿的表现。ARDS 见本篇第十九章急性呼吸窘迫综合征。

【影像学改变】

典型间质期肺水肿的 X 线表现主要为肺血管纹理模糊、增多，肺门阴影不清，肺透光度降低，肺小叶间隔增宽。两下肺肋膈角区可见 Kerley B 线，偶见 Kerley A 线。肺泡水肿主要为腺泡状致密阴影，弥漫分布或局限于一侧或一叶的不规则相互融合的模糊阴影，或呈肺门向外扩展逐渐变淡的蝴蝶状阴影。有时可伴少量胸腔积液。但肺含量增加 30%以上才可出现上述表现。CT 和磁共振成像术可定量甚至区分肺充血和肺间质水肿，尤其是体位变化前后的对比检查更有意义。

【诊断与鉴别诊断】

根据病史、症状、体检和 X 线表现常可对肺水肿作出明确诊断（表 17-11-2）。但是肺含水量增多超过 30%时才可出现明显的 X 线变化，因此需要 CT 和磁共振帮助早期诊断和鉴别诊断。

此外，热传导稀释法和血浆胶体渗透压-肺毛细血管楔压梯度测定可计算肺血管外含水量及判断有无肺水肿，但均需留置肺动脉导管。如果通透性增加时，用 ^{99m}Tc-人血球蛋白微囊或 ^{113m}In-运铁蛋白进行肺灌注扫描时可聚集在肺间质中，通透性增加性肺水肿尤其明显。

表 17-11-2 急性肺水肿的诊断过程

急救	常规吸氧 置入 16 号静脉置管 评估病情同时进行诊断性治疗
既往史	注意患者有无心脏疾病史 明确患者的既往病史及用药史
检查	五大生命体征检测 体温 脉搏(频率及节律) 血压 呼吸(频率及节律) 氧饱和度 关注循环及呼吸系统的体格检查 颜色 出汗情况 颈静脉搏动 心尖搏动(收缩及舒张情况) 心音(是否有奔马律) 杂音(如:二尖瓣反流,主动脉瓣狭窄) 微血管血流灌注及水肿 肺部干湿啰音
监测	血压 动态心电图 氧饱和度 备体外除颤仪 考虑备尿
检查(按需进行)	立即予以 12 导联心电图 胸片 加急病理学检测 肌钙蛋白 BNP 其他检查:尿常规,电解质,肝功能,血糖,全血检查,动脉血气 早期超声心动图(取决于患者的耐受能力)

此外,高压性与常压性肺水肿在处理上有所不同,两者应加以鉴别(表 17-11-3)。

表 17-11-3 心源性与非心源性肺水肿的鉴别

项目	高压性肺水肿	常压性肺水肿
病史	有心脏病史	无心脏病史,但有其他基础疾患病史
体征	有心脏病体征	无心脏异常体征
发热和白细胞增多	较少	相对较多
X 线表现	自肺门向周围蝴蝶状浸润,肺上野血管影增深	肺门不大,两肺周围弥漫性小斑片阴影
水肿液性质	蛋白含量低	蛋白含量高
水肿液胶体渗透压/血浆胶体渗透压	<0.6	>0.7
肺毛细血管楔压	出现充血性心衰时 PCWP>18mmHg	≤12mmHg
肺动脉舒张压-肺毛细血管楔压差	<0.6kPa	>0.6kPa
利尿剂治疗效果	心影迅速缩小	心影无变化,且肺部阴影不能在 1～2 天内消散

【治疗】

(一) 高压性肺水肿的治疗

1. 病因治疗　药物引起者立即停止使用可疑药物,输液速度过快者立即停止或减慢速度,尿毒症患者需透析治疗,感染诱发者立即应用恰当抗生素,毒气吸入者立即脱离现场并给予解毒剂,麻醉剂过量摄入者立即予以洗胃和对抗药。

2. 体位　患者需固定于特殊体位,如出现意识丧失或心源性休克时,需将患者固定于仰卧位。

3. 氧疗　肺水肿患者通常需要吸入较高浓度氧气才能改善低氧血症,最好用湿化器内置 75%～95%酒精或 10%硅酮有助于消除泡沫。

4. 吗啡　每剂 5～10mg 皮下或静脉注射可减轻焦虑,还可通过中枢性交感抑制作用降低周围血管阻力,舒张呼吸道平滑肌,改善通气,减少呼吸运动的能量消耗。对心源性肺水肿效果最好,但禁用于休克、呼吸抑制和慢阻肺合并肺水肿者。

5. 利尿　呋塞米(速尿)20～80mg 静脉推注可迅速利尿、减少循环血量、减轻心脏负荷,升高血浆胶体渗透压,减少微血管滤过液体量,并有一定的扩血管效果。但不宜用于血容量不足者,若无明显液体超负荷的情况应避免使用本药。对静脉注射呋塞米反应不明显的容量超负荷患者也可使用螺内酯 25～50mg 口服。

6. 血管舒张剂　对肺水肿有效的血管舒张剂分别是静脉舒张剂、动脉舒张剂和混合性舒张剂。静脉舒张剂代表为硝酸甘油,以 10～15μg/min 的速度静脉给药,每 3～5 分钟增加 5～10μg 的剂量直到平均动脉压下降(通常～20mmHg)、肺血管压力达到一定的标准、减轻难以忍受的头痛或心绞痛。混合性舒张剂为硝普钠,通常以 10μg/min

的速度静脉给药，每3～5分钟增加5～10μg的剂量直到达到理想效果。动脉舒张压不应小于60mmHg，收缩压峰值应该高于100mmHg，多数患者在50～100μg/min剂量时可以获得理想的效果。注意48小时内禁用PDE5抑制剂。

7. 强心剂　主要适用于快速心房颤动或心房扑动诱发的肺水肿。两周内未用过洋地黄类药物者，可用毒毛花苷K 0.25mg或毛花苷丙0.4～0.8mg溶于葡萄糖内缓慢静注。对于心源性休克或高容量状态下收缩压<90mmHg时，也可选用多巴酚丁胺、多巴胺等β受体激动药、米力农、依诺昔酮等磷酸二酯酶抑制剂。

8. $β_2$受体激动药　已有研究表明雾化吸入长、短效$β_2$受体激动药，如特布他林或沙美特罗可能有助于预防肺水肿或加速肺水肿的吸收和消散，但其疗效还有待于进一步验证。

9. 肾上腺糖皮质激素　尽管对肺水肿的治疗价值存在分歧，但有研究表明能减轻炎症反应和微血管通透性，促进表面活性物质合成，增强心肌收缩力和降低外周血管阻力和稳定溶酶体膜。可应用于高原肺水肿、中毒性肺水肿和心肌炎合并肺水肿。通常用地塞米松20～40mg/d或氢化可的松400～800mg/d静脉注射连续2～3天。但不适合长期应用。

10. 低分子量肝素　可预防可能出现的静脉血栓栓塞。如条件允许，可早期使用依诺肝素，每天皮下注射40mg。

11. 减少肺循环血量　患者坐位，双腿下垂或四肢轮流扎缚静脉止血带，每20分钟轮番放松一肢体5分钟，可减少静脉回心血量。适用于输液超负荷或心源性肺水肿，禁用于休克和贫血患者。

12. 机械通气　出现低氧血症和(或)CO_2潴留时，可经面罩或人工气道机械通气，辅以3～10cmH_2O呼气末正压。但SBP<90mmHg、意识模糊或休克者慎用。

(二)负压性肺水肿的治疗　负压性肺水肿的治疗最主要的是解除气道梗阻，纠正低氧血症。患者无血容量减少的情况下可考虑使用利尿剂减轻肺水肿。合适的气道管理、及时纠正低氧血症以及利尿剂的使用可基本治愈大部分的负压性肺水肿患者。若持续存在气道梗阻需考虑构建人工气道；若患者出现急性呼吸衰竭，则需选择合适的PEEP的机械通气。若患者的气道梗阻是由气管插管的刺激引起，需使用琥珀胆碱放松肌肉。

(三)常压性肺水肿和混合性肺水肿治疗　参见ARDS等有关章节。

参考文献

1. 白春学. 肺水肿//陆慰萱，王辰. 肺循环病学. 北京：人民卫生出版社，2007：613-640.

2. Balu Bhaskar, John F Fraser. Negative pressure pulmonary edema revisited: Pathophysiology and review of management. Journal of Anaesthesia, 2011, 5(3): 308-313.

3. Basu RK, Wheeler D. Effects of Ischemic Acute Kidney Injury on Lung Water Balance: Nephrogenic Pulmonary Edema? Pulmonary Medicine, 2011, 10(1155): 414253.

4. Myrianthefs P, Markou N, Gregorakos L. Rare roentgenologic manifestations of pulmonary edema. Current Opinion in Critical Care, 2011, 17(5): 449-453.

第二节　急性肺血栓栓塞症

蒋进军

【概述】

肺栓塞(pulmonary embolism，PE)是指肺外的栓子经静脉系统回流到右心，在肺动脉中堵塞而引起的以肺循环障碍为基础的一系列临床病理生理综合征，包括肺血栓栓塞症、脂肪栓塞综合征、羊水栓塞、空气栓塞等。其中肺血栓栓塞症(pulmonary thromboembolism，PTE)是最常见的一种类型，为来自静脉系统或右心的血栓阻塞肺动脉或其分支所致疾病，以肺循环和呼吸功能障碍为其主要临床和病理生理特征，通常也简称为肺栓塞。肺动脉发生栓塞后，若其支配区的肺组织因血流受阻或中断而发生坏死，称为肺梗死(pulmonary infarction，PI)。引起肺血栓栓塞症的血栓主要来源于深静脉血栓症(deep venous thrombosis，DVT)。肺血栓栓塞症常为深静脉血栓症的并发症，PTE与DVT共属于静脉血栓栓塞症(venous thromboembolism，VTE)，为静脉血栓栓塞症的两种类型，亦即“同一个血管，同一种血栓”。

【流行病学】

目前缺乏最新的全球范围的肺栓塞的流行病学资料，而国内的资料更不全，并长期误认为在我国肺栓塞是一种少见病、罕见病。从临床数据看，美国国家医院出院数据库20年内的资料表明：肺栓塞占美国非联邦医院住院患者的0.4%，每年约15万人因肺栓塞而住院，而且20年来没有明显的变化趋势，但是很多学者认为这些数据低估了患者数量，应该有1%左右。

【易患因素】

肺栓塞的形成因素复杂，早在150年前德国著名病理学家Virchow就提出血栓形成三要素：血流淤滞、血液高凝状态和血管内膜损伤。实际上深静脉血栓形成是上述三要素综合作用的结果。按各种原因，分为先天性和获得性因素(表17-11-4)。

【临床分类】

肺栓塞的分类多种多样，可以按照临床症状、形成时间、血栓大小、临床表现等进行一系列分类。

表 17-11-4

先天性因素	获得性因素
抗凝血酶缺乏	活动减少
蛋白C缺乏	高龄
蛋白S缺乏	肿瘤、化疗
Leiden Ⅴ因子	急性内科疾病
活化蛋白C抵抗	手术、外伤、脊髓伤、固定、石膏
凝血酶原基因突变	妊娠和产褥期
异常纤维蛋白原血症	真性红细胞增多症
纤溶酶原缺乏症	抗磷脂抗体综合征
高脂蛋白	口服避孕药
低组织因子旁路抑制因子	激素替代治疗
同型半胱氨酸，因子Ⅷ、Ⅸ和Ⅺ升高	肥胖
	中心静脉插管
纤维蛋白原、凝血酶激活的纤维蛋白溶解抑制剂升高	阻塞性睡眠呼吸暂停综合征
	白塞病

1. 临床症状分类　临床上为便于对不同程度的 PTE 采取相应治疗，将 PTE 分为以下临床类型：

（1）大面积 PTE（massive PTE）：临床上以休克和低血压为主要表现，即体循环动脉收缩压<90mmHg，或较基础值下降幅度≥40mmHg，持续 15 分钟以上。但须除外新发生的心律失常、低血容量或败血症所致的血压下降。

（2）非大面积 PTE（non-massive PTE）：不符合以上大面积 PTE 标准的 PTE。部分患者超声心动图出现有右心室运动功能减弱或临床上出现心功能不全表现，归为次大面积 PTE（submassive PTE）。

欧洲心脏病协会也将上述三种类型相应定义为高危、中危和低危肺栓塞，只是在中危肺栓塞定义中加入心脏肌钙蛋白、心房利尿肽的指标。

2. 形成时间分类　当然也可以按照时间来进行分类：以发病三个月为界限分为急性肺血栓栓塞症（acute pulmonary thromboembolism）和慢性肺血栓栓塞症，但是临床上很难确定发病时间。也有人将一到三个月之间的血栓称为亚急性肺栓塞。还可以通过肺动脉压力来推测肺栓塞的病程，一般肺动脉压力超过 50mmHg 者为慢性肺栓塞。

【病理】

血栓在肺动脉内膜附着后，开始会出现体积萎缩，血流冲击血栓中的疏松部分，部分体积小的栓子会在两周左右自溶消失。如果血栓不能溶解，则会出现肉芽组织机化、炎性细胞浸润（以淋巴细胞为主）、吞噬含铁血黄素的细胞（吞噬细胞、单核细胞、浆细胞）。此外，血栓中还可出现钙化、纤维化、网格状或筛孔状再通。慢性化的过程中，肺动脉将发生改变：内膜粥样硬化、洋葱样改变，严重者出现肺动脉壁的局灶性纤维素样坏死或玻璃样变。随着肺动脉高压的出现，肺动脉扩张，右心室、右心房出现扩大或肥大。

肺组织通过肺动脉、支气管动脉双重循环以及广泛的侧支循环代偿，外加氧气由肺泡内直接弥散至肺组织，因此具有多重氧供，而且一般的肺栓塞会被自溶，所以肺组织不易引起梗死。但是合并严重的心肺疾病、心肺功能不全、肺静脉淤血、肺水肿、肺部感染及支气管阻塞时，多重氧供受到影响导致肺组织缺血梗死。因此肺动脉血栓的大小与梗死不成正比，而肺梗死的范围与预后亦不成比例。

梗死的肺组织，多位于肺周，肉眼观呈暗红色、略高出周围肺组织，脏层胸膜表面有纤维素渗出，局部肿胀。梗死灶多呈指向肺门的楔形。显微镜下肺泡腔内可见大量红细胞、富含含铁血黄素的吞噬细胞。慢性期后，病灶可以完全消失，或形成瘢痕组织。但是临床上有时很难与肺萎缩和肺不张区分。

肺栓塞时，多在血栓的同侧出现胸腔积液，一般以血性、渗出液为主，积液量多以少到中等量为主，罕见大量。

【病理生理】

（一）血流动力学　血栓堵塞肺动脉后，受机械阻塞作用以及神经体液因素影响导致肺动脉收缩，肺循环阻力增加，肺动脉压力升高，大部分肺栓塞患者肺动脉压力升高，可达 30mmHg 以上，但是急性期增加值不超过 20mmHg。

机械阻塞作用是主要而直接的影响因素，为肺动脉高压的基础。由于肺循环存在高容低压的特点，储备能力很大，因此只有超过 50%以上的血管床被阻塞时，才出现显著肺动脉高压。资料表明超过 60%的肺栓塞患者肺动脉平均压超过 50mmHg。但是有时机械阻塞的程度与肺循环的变化不一致，例如：当一侧肺动脉主干完全钳夹时，并不会出现显著的肺动脉压力增高；但是有时仅有 25%的肺动脉血栓时，却可以出现严重的肺动脉高压。现在发现在肺栓塞的过程中，除了血栓的机械性阻塞以外，神经体液因素所引起的肺动脉的痉挛收缩也起重要的作用，在急性栓塞的短时间内尤为突出。

血栓中富含交联的纤维蛋白和聚集的血小板，还有多种炎性细胞的浸润，不断向循环中释放一系列的炎症介质，导致肺动脉的强烈收缩。这些炎症因子中最重要的血管活性因子是 TXA_2 和 5-HT。TXA_2 为花生四烯酸的代谢产物，与 5-HT 一样主要由活化的血小板释放的，两者均产生较强的肺血管收缩效应。内皮素主要来源于肺动脉血管内皮，导致肺血管、冠状动脉的收缩。而白三烯类（B_4、C_4、D_4）也有缩血管作用，并使血管通透性增高。此外，肺栓塞造成的低氧血症导致肺血管收缩，进而加剧肺动脉高压。

肺循环阻力升高是影响循环的始动因素。早期，通过右心室做功和交感兴奋可维持血流动力学相对稳定。随着肺动脉阻力的进一步增加，每搏心输出量渐下降，右心室舒张末期充盈压升高，心室扩张。当肺动脉压力进一步升高时，心室不足以代偿时，右心房压力也升高，心房扩大。最

终右心功能出现不能完全代偿，表现为右心衰竭征象：体循环淤血、血压下降。

（二）呼吸功能

1. 肺泡死腔增大　血栓阻塞肺动脉时，导致相应肺组织血流显著减少，通气血流比值严重失调，死腔增大，呼出气二氧化碳浓度降低（放射性核素肺通气灌注扫描诊断肺栓塞的理论基础），出现不同程度的低氧血症。随着血管再通，通气血流比例失调逐渐改善，肺泡死腔也随之减少。

2. 通气异常　血栓释放的炎症介质 TXA_2、内皮素、5-HT、组胺、缓激肽和血小板活化因子(PAF)等均可以诱发支气管痉挛。死腔增大导致的呼出气二氧化碳浓度降低也可以诱发气道痉挛。为了满足机体代谢需求，分钟通气量增大，以排除足够的二氧化碳，临床上出现低碳酸血症。呼吸功增加，加重呼吸困难。

3. 肺不张　肺栓塞时出现的病变区域血流量减少，合并低氧血症，致使肺泡Ⅱ型上皮细胞产生的肺泡表面活性物质减少。同时由于多种炎症介质的释放导致肺毛细血管通透性增加，引起肺泡水肿。这些都加剧了肺萎陷和肺不张的产生，由于通透性增加，可以出现出血性肺不张，此时肺组织并未坏死，当血流回复后局部组织可以完全恢复正常的形态和功能，有别于肺梗死的不可逆性。

【临床表现】

1. 主要症状　临床表现无明显特异性，表现多种多样，涉及呼吸、循环和神经系统等多个系统。但是如果患者病情危重无法及时进行影像学诊断时，症状学诊断依据仍有较大参考价值。呼吸困难、胸痛和咯血为经典的肺栓塞“三联症”，但是临床上只有不到30%的患者出现。

呼吸困难为临床上最常见和重要的症状，发生率大约80%～90%。呼吸困难的程度与栓塞的范围相关。栓塞面积小时，可基本没有呼吸困难，但是当栓塞面积较大时，呼吸困难严重，并伴有濒死感，持续时间长，显著焦虑，是预后不良的征兆。呼吸困难与活动密切相关。

胸痛的发生率为70%左右，包括胸膜性胸痛和心绞痛性胸痛，以前者多见。胸痛多为轻到中度，出现胸膜性胸痛往往同时合并胸腔积液，也提示栓塞部位靠近外周，范围而较小。心绞痛样胸痛发生率为10%。低血压、冠脉痉挛、右室室壁张力增加等引起冠脉缺血，加之低氧血症，导致心肌缺氧，严重者可以出现心肌梗死，多以右室为主，为预后不佳的表现。

咯血发生比例不到30%。少数是由肺梗死引起，更多见的原因是出血性肺不张。出血量一般不多。在治疗过程中如果出现咯血，注意区分病情加重和抗凝溶栓药物的并发症，否则处理原则完全相反。

晕厥可以是肺栓塞的唯一首发症状，多表现为一过性意识丧失。晕厥一般提示预后不良，部分患者可以表现为猝死。但是以晕厥就诊的患者中，肺栓塞不足1%，应注意与其他引起晕厥的如神经源性、心源性和血管源性疾病相鉴别。

约一半的患者可以出现烦躁不安、惊恐和濒死感，多因严重的呼吸困难和胸痛所致，出现这些症状，特别是程度严重时，往往提示栓塞面积较大，预后差。不可轻易诊断为癔症，而贻误诊治。

此外，还可出现心悸、腹痛、猝死等。还需注意相关深静脉血栓的症状。

2. 肺栓塞的体征　患者一般情况良好，病情严重时多呈急性病容、端坐呼吸或者坐卧不宁。发绀不常见。严重患者可出现休克、四肢湿冷。呼吸频率多大于20次/分，可以出现窦性、室上性和室性心动过速，心房颤动以及其他室性心律失常也会发生。血压一般无特异性改变。体温一般为低热，高热少见。少数患者肺部可闻及哮鸣音，出现少量胸水时可闻及胸膜摩擦音。收缩期肺部血管杂音不易闻及。心脏检查：肺动脉听诊区第二心音亢进($P_2>A_2$)，三尖瓣区收缩期反流性杂音，心尖上翘。右心衰时，可出现舒张早期奔马律、颈静脉怒张、肝脏肿大、肝颈反流征阳性，双下肢水肿。还应该注意深静脉血栓的症状和体征。

【辅助检查】

（一）血浆D-二聚体(D-dimer)　D-二聚体是血栓中的交联纤维蛋白在纤溶系统作用下产生的可溶性降解产物，血栓栓塞时因血栓纤维蛋白溶解使其血浓度升高。对急性PE诊断的敏感性达92%～100%，但特异性较低，仅为40%左右。出血、手术、肿瘤、炎症、感染、组织坏死等均可使D-二聚体升高。临床上D-二聚体对急性PE有较大的排除诊断价值，若其含量低于500μg，可基本除外急性PE。用ELISA法进行检测，敏感度最高。

（二）动脉血气分析　常表现为低氧血症，80%的患者出现低碳酸血症，肺泡-动脉血氧分压差($P_{A-a}O_2$)增大。

（三）胸片　可见斑片状浸润、肺不张、膈肌抬高、胸腔积液，尤其是以胸膜为基底凸面朝向肺门的圆形致密阴影(Hampton驼峰)以及扩张的肺动脉伴远端肺纹理稀疏(Westermark征)等对PE诊断具有重要价值，但缺乏特异性。

（四）心电图　大多为非特异性改变。较常见的有V_1～V_4的T波改变和ST段异常；部分病例可出现$S_Ⅰ Q_Ⅲ T_Ⅲ$征（即Ⅰ导S波加深，Ⅲ导出现Q/q波及T波倒置）；以及完全或不完全右束支传导阻滞肺型P波、电轴右偏和顺钟向转位等。多在发病后即刻开始出现，其后随病程的演变呈动态变化。

（五）超声心动图　严重病例可发现右室壁局部运动幅度降低、右心室和(或)右心房扩大、室间隔左移和运动异常、近端肺动脉扩张、三尖瓣反流速度增快、下腔静脉扩张，吸气时不萎陷。提示肺动脉高压、右室高负荷和肺源性心

脏病，但尚不能作为 PE 的确诊依据。若在右房或右室发现血栓或肺动脉近端血栓，同时患者临床表现符合 PE，可作出诊断。

（六）深静脉超声　深静脉血栓的确诊对于肺栓塞的诊断有重要意义，90%肺栓塞合并深静脉血栓形成。肺栓塞的患者应该常规进行该项检查。目前应用比较多的是彩色多普勒加压检查。

（七）磁共振成像　深静脉超声临床上阳性率不高，但是通过 MRI 可以提高阳性率，利用其血液的流空效应，无须造影剂（图 17-11-3）。

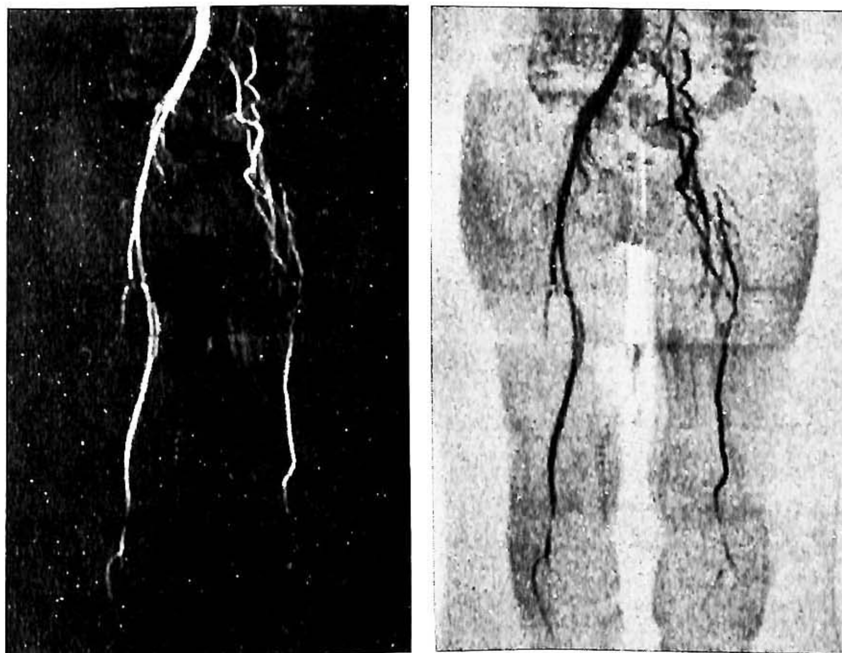


图 17-11-3　MRI

左侧髂总、髂外及股深静脉血栓形成（超声阴性）

（八）确诊检查　CT 肺动脉造影（CTPA）：是目前的一线确诊方法。能发现段以上肺动脉内栓子，甚至发现深静脉栓子，是 PE 的确诊手段之一。其直接征象为肺动脉内低密度充盈缺损，部分或完全包围在不透光的血流之间（轨道征），或呈完全充盈缺损，远端血管不显影；间接征象包括肺野楔形密度增高影，条带状的高密度区或盘状肺不张，中心肺动脉扩张及远端血管分支减少或消失等。但对亚段 PE 的诊断价值有限。（图 17-11-4）

放射性核素肺通气/灌注扫描：典型肺动脉栓塞的表现为肺灌注显像多发的肺段性放射性分布减低或缺损，而同期的肺通气显像和胸部 X 线检查正常，表现为不匹配。随栓子大小不同，放射性分布减低或缺损区可为亚肺段性、叶性或全肺。肺灌注显像可观察到直径 1mm 以上的栓塞血管。诊断的准确性达 95%～100%，是诊断该病和观察疗效，选择终止用药合适时间的重要方法。但其他肺实质病变也可导致局限性放射性分布减低或缺损，使其特异性降低。

磁共振成像（MRI）：对段以上肺动脉内栓子诊断的敏感性和特异性均较高。适用于碘造影剂过敏的患者。且具有潜在的识别新旧血栓的能力，有可能为确定溶栓方案提供依据。

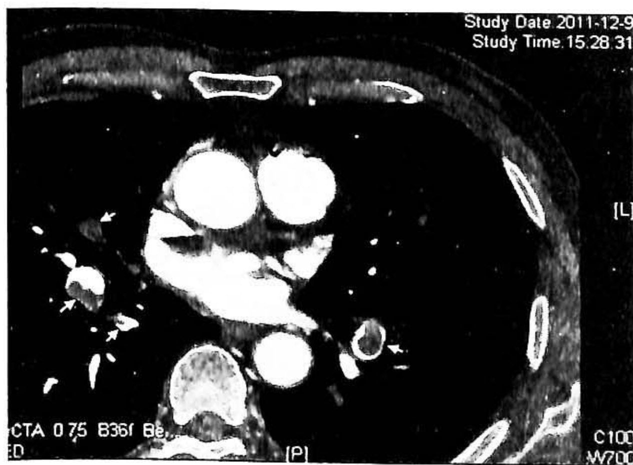


图 17-11-4　CT 肺动脉造影（CTPA）

肺动脉造影：为 PE 诊断的经典方法，敏感性和特异性分别为 98%和 95%～98%。PE 的直接征象为肺血管内造影剂充盈缺损，伴或不伴轨道征的血流阻断。间接征象有肺动脉造影剂流动缓慢，局部低灌注，静脉回流延迟等。但为有创性检查，可发生严重并发症甚至致命，应严格掌握其适应证。

【治疗】

主要是药物治疗，可分为抗凝、溶栓、降低肺动脉压力以及病因治疗等。对一过性可逆性因素继发的肺栓塞患者，建议抗凝疗程为3个月左右。不明原因的肺栓塞患者在抗凝3～6个月后，可评估抗凝利弊，如无出血风险，可考虑长期抗凝。反对常规为肺栓塞患者放置深静脉滤器，除非有抗凝禁忌证。研究发现滤器并不能改善致死性肺栓塞的发生率，反而会加重深静脉血栓形成。

（一）抗凝治疗　抗凝治疗是肺栓塞的标准治疗，能够改善非大面积急性肺栓塞患者的症状，降低复发率，预防血栓形成，并使血栓逐步吸收。急性期形成的血栓3个月左右90%的患者基本可以吸收（图17-11-5A、B分别为患者抗凝前和抗凝后的CTPA影像）。目前已经成为急性肺栓塞的标准治疗方法。目前指南推荐的临床上最常使用的抗凝药物主要有低分子肝素、华法林及Ⅹ因子拮抗药，普通肝素由于其使用时必须定时监测APTT，出血风险较大，临床上应用较少。

不需溶栓的肺栓塞患者和溶栓后的肺栓塞患者，以及拟诊肺栓塞的患者，无抗凝禁忌者可立即开始抗凝治疗。应用肝素、低分子肝素前应测定基础APTT、PT及血常规，注意是否存在抗凝的禁忌证，如活动性出血、凝血功能障碍、血小板减少、未予控制的严重高血压等。大部分禁忌证属相对禁忌证。

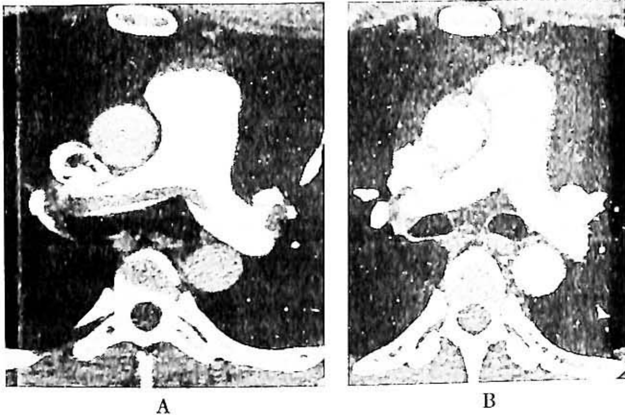


图17-11-5　患者抗凝前后CTPA

A. 抗凝前　B. 抗凝后

1. 低分子肝素　低分子肝素是短链的普通肝素，对于Ⅱa因子无作用，抑制Ⅹa因子活性，皮下注射吸收良好，生物利用度超过90%，半衰期长，出血风险低，无须常规检测凝血指标，使用方便安全，将逐步取代普通肝素。但在大面积肺栓塞和严重肾功能不全者，推荐使用普通肝素，不适用低分子肝素。合并恶性肿瘤的患者，建议首选低分子肝素治疗3～6个月，因为与华法林相比复发率降低50%，且低分子肝素可能还抑制肿瘤细胞的增殖。其剂量应该根据体重来计算（表17-11-5）。低分肝素皮下注射至少5天，在INR连续2天达标后可以停用。

表17-11-5　各种低分子肝素的具体用法

英文名	中文名	商品名	剂量与方法	单次剂量不超过
dalteparin sodium	达肝素钠	法安明	200IU/kg，qd	18 000IU
enoxaparin sodium	依诺肝素钠	克赛	100IU(1mg)/kg，bid 150IU(1.5mg)/kg，qd	18 000IU
nadroparin calcium	那屈肝素钙	速碧林	86IU/kg，bid 171IU/kg，qd	17 100IU

2. 普通肝素　肝素的推荐用法：予2000～5000IU或按80IU/kg静脉注射，继之以18IU/(kg·h)持续静脉滴注。在开始治疗后的最初24小时内每4～6小时测定1次APTT，根据APTT调整剂量，尽快使APTT维持于正常值的1.5～2.5倍。达稳态治疗浓度后，改为每天测定APTT 1次，使用肝素抗凝务求达有效水平，若抗凝不充分将严重影响疗效并可导致复发率显著增高。肝素剂量调整可参考表17-11-6。肝素亦可用皮下注射的方式给药。一般先予静脉注射负荷量2000～5000IU，然后按250IU/kg剂量每12小时皮下注射1次。调节注射剂量使注射后6～8小时的APTT达到治疗水平。

3. 维生素K拮抗药——华法林　华法林是应用最为广泛的维生素K拮抗药，其通过抑制肝脏环氧化酶，使无活性氧化型维生素K不能成为有活性的还原型维生素K，从而干扰维生素K依赖性凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的羧化，使这些因子停留于无活性的前体阶段而达到抗凝目的。由于华法林等对已经活化的凝血因子无效，且起效缓慢，因此不适用于肺栓塞的急性期抗凝，需要和肝素类药物重叠使用，在INR达标后才可单独使用，是长期抗凝的唯一药物。华法林首剂3～5mg口服，维持量根据INR值调整，治疗目标INR维持2～3之间。注意检测INR的变化，因为易受多种药物的影响。

抗凝药物的主要并发症就是各种部位的出血和肝素诱导的血小板减少症。其他如皮肤坏死、过敏反应、骨质疏松为少见的并发症。肝素引起的出血可用鱼精蛋白解救，华法林引起的可用维生素K。

表 17-11-6　根据 APTT 监测结果调整静脉肝素剂量的方法

APTT	初始剂量及调整剂量	下次 APTT 测定间隔时间(h)
治疗前测基础 APTT	初始剂量:80IU/kg,静脉注射,然后按 18IU/(kg·h)静脉滴注	4～6
APTT<35s(<1.2 倍正常值)	予 80IU/kg 静脉注射,然后增加静脉滴注剂量 4IU/(kg·h)	6
APTT 35～45s(1.2～1.5 倍正常值)	予 40IU/kg 静脉注射,然后增加静脉滴注剂量 2IU/(kg·h)	6
APTT 46～70s(1.5～2.3 倍正常值)	无须调整剂量	6
APTT 71～90s(2.3～3.0 倍正常值)	减少静脉滴注剂量 2IU/(kg·h)	6
APTT>90s(>3.0 倍正常值)	停药 1h,然后减少静脉滴注剂量 3IU/(kg·h)后恢复静脉滴注	6

(二)溶栓治疗　溶栓治疗主要适用于急性大面积肺栓塞,即出现因栓塞所致休克或低血压的病例。对于次大面积肺栓塞溶栓存在争论。溶栓治疗可迅速溶解部分或全部血栓,恢复肺组织再灌注,减小肺动脉阻力,降低肺动脉压,改善右室功能,减少严重肺栓塞患者的病死率和复发率。溶栓的时间窗一般定为 14 天以内,但鉴于可能存在血栓的动态形成过程,对溶栓的时间窗不作严格规定。溶栓应尽可能在确诊的前提下慎重进行。对有溶栓指征的病例宜尽早开始溶栓。通过外周静脉溶栓即可,不推荐进行介入局部溶栓。目前认为两小时方案出血发生率最低,同样具有疗效:尿激酶 2 万 U/kg,或者 r-tPA 50mg(国人 50mg 与 100mg 相比,疗效相当,出血风险小)。

参考文献

1. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, et al. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). Chest, 2008, 133(6S): 454S-545S.

2. Torbicki A, Perrier A, Konstantinides S, et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism: the Task Force for the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J, 2008, 29: 2276-2315.

3. Paul DS. Pulmonary Embolism. 2nd ed. Malden: Blackwell Futura, 2007: 425-436.

4. Konstantinides S. Clinical practice. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med, 2008, 359(26): 2804-2813.

5. M Mandalà, A Falanga, F Roila. Management of venous thromboembolism (VTE) in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines. Annals of Oncology, 2011, 22 (S 6): vi85-vi92.

第三节　肺动静脉瘘

白春学

肺血管之间的异常交通可表现为动脉到静脉(如甲状腺转移癌),动脉到动脉(如慢性局部缺血或感染引起的支气管动脉到肺动脉的分流)或静脉到静脉(如晚期肺气肿合并的支气管静脉到肺静脉的分流)的异常交通。肺动静脉瘘是肺动脉与肺静脉之间的直接交通,也可为先天性或后天性获得性疾病,两者临床表现和治疗原则类似。

先天性肺动静脉瘘为常染色体显性遗传,是胚胎时期肺循环内形成的一支或多支肺动脉与肺静脉的异常交通。其中 40%～65%的患者还伴有其他部位的动静脉异常交通,如皮肤、黏膜和其他器官的遗传性出血性毛细血管扩张症,称为 Rendu-Osler-Weber 病。

肺动静脉瘘常呈囊状扩张。主要包括两种成分,分别为内皮细胞连接的血管腔和起支持作用结缔组织基质,也可有少量平滑肌。由于血管内压力较低,周围基质也不多,囊壁较薄,类似静脉壁。囊腔内可有血栓形成或细菌性动脉内膜炎,但不影响周围肺组织,不引起肺不张、支气管扩张或肺炎。其中 1/3 为多发性,常位于肺下叶近胸膜脏层,少数发生在肺实质深处。

【临床表现】

临床表现与肺动静脉瘘的大小、数量、部位以及对气体交换的影响和有无并发症有关。大多数小的无并发症的肺动静脉瘘患者无症状,直到常规或因其他疾病做胸部影像学检查时才被发现,或者因外力、感染等原因引起肺动静脉瘘破裂时才表现出临床症状。约一半的患者主诉呼吸困难,劳累后明显,其原因可能与大量来自肺动脉的混合静脉血直接进入了肺静脉,引起动脉血压氧分压大幅度降低,刺激呼吸中枢末梢化学感受器所致。其他常见症状是囊腔破裂出血引起的系列表现,可发生在既往无症状的患者中,依囊腔破裂部位和出血程度而异。囊腔破向支气管时表现为咯血,破向胸膜腔时则引起血胸。大量咯血或血胸可因血容量大量丢失或影响呼吸功能而引起休克、严重呼吸困难,甚至死亡。半数患者表现

为鼻衄,常合并遗传性出血性毛细血管扩张。这些患者还可伴上消化道出血、中风、脑脓肿或癫痫发作等。30%的患者可表现有神经症状,如偏头痛、耳鸣、头晕、复视和感觉异常,甚至偏瘫。怀孕往往也会加重肺动静脉瘘的并发症,导致流产甚至孕妇死亡。

体检发现主要为肺动静脉瘘本身的体征和并发症。1/3的患者有黏膜皮下毛细血管扩张,表现为面部、前胸、大腿淡红色圆形散在或集聚的蜘蛛痣性血管扩张。呼吸困难的患者常有发绀和杵状指(趾)。肺动静脉瘘本身特有的体征是随呼吸变化的心脏杂音,表现为吸气时杂音增强,呼气时减弱。这是因为流经肺动静脉瘘的肺血流吸气时增加,呼气时减少所致。该体征在关闭声门用力吸气时(Muller法)明显增强,用力呼气时(Valsalva法)明显减弱甚至消失。但是偶尔可出现非典型杂音,表现为呼气增强或在心脏舒张期听到。

【辅助检查】

典型的肺动静脉瘘影像学常表现为圆或椭圆形、密度均匀一致、周边光滑的单个或葡萄状阴影,少于5%的肺动静脉瘘可有钙化点。但是胸部平片不易发现较小的肺动静脉瘘(仅66%的患者有异常表现,这取决于瘘囊的大小及分布部位),64排螺旋CT血管成像技术或MRI扫描有助于发现瘘囊与肺门血管的关系,可见到流入和流出血管与肺门血管相连。X线透视可证明瘘囊的波动性质,特别在做Muller法和Valsalva法检查时,瘘囊的波动会更加明显。对诊断困难者可进行肺血管造影,并据其判断瘘囊的数量和大小。反复和大量咯血的患者有红细胞减少、无咯血且有分流明显增加的患者有低氧血症,且不随吸入纯氧而相应升高。

【诊断与鉴别诊断】

根据患者气急、杵状指(趾),红细胞增多,难以纠正的低氧血症,局部胸壁听到连续性杂音,而且随Muller法和Valsalva法明显改变时,应高度怀疑本病并做影像学检查。但部分支气管扩张、结核、肉芽肿疾病、孤立性肺结节或转移性肺癌可有与本病相似的影像学表现。杂音近心脏时,还应与先天性心脏病和心脏瓣膜病鉴别。红细胞明显增多时,应与红细胞增多症鉴别,但肺动静脉瘘白细胞和血小板计数正常,无脾肿大。鉴别困难时,应进行肺动脉造影以明确诊断。怀疑肺动静脉瘘的患者应避免予以肺活检术,防止操作过程中发生大出血。

【治疗】

手术是治疗重度肺动静脉瘘的最有效疗法。有明显发绀、红细胞增多、咯血或病变迅速增大时应考虑手术。为了尽可能多地保留正常肺组织,可根据病变范围,采取与病灶有一定距离的楔形、肺段或肺叶切除手术。然而,多达1/3的患者有多处病灶,术后可能复发。为提高手术根治率,术前应常规肺动脉造影,全面了解肺动静脉瘘的数量和波及范围,以便手术时彻底切除。如果手术成功,肺动静脉瘘的本身症状即全部消失,治愈率达95%~100%。

目前,栓塞疗法由于作简便,成功率高,并发症少等特点,已经在某种程度上取代了手术疗法,成为非重度肺动静脉瘘的一线治疗方案。栓塞法的大致原理是通过堵塞肺动静脉瘘的入囊动脉,并堵塞周围可能供给瘘囊血流的旁支动脉,达到闭塞的效果。

参考文献

1. Goodenberger DM. Pulmonary Arteriovenous Malformations//Fishman AP. Fishman's pulmonary diseases and disorders. 4th ed. New York:The McGraw-Hill Companies,2008:1467-1483.

2. Grzela K,Krenke K,Kulus M,et al. Pulmonary Arteriovenous Malformations:Clinical and Radiological Presentation. J Pediatr,2011,158(5):856.

3. Andersen PE,Kjeldsen AD. Interventional treatment of pulmonary arteriovenous malformations. World J Radiol,2010,2(9):339-344.

4. Ko JS,Kim CS,Shin BS,et al. Changes in pulmonary artery pressures during ethanol sclerotherapy for arteriovenous malformations:identifying the most vulnerable period. Clinical Radiology,2011,66(7):639-644.

17

第十二章 胸膜疾病

胸膜疾病是以胸膜与胸膜腔的解剖结构和生理功能异常为特征的一系列疾病。可以原发于胸膜组织本身，或继发于肺内、胸壁、膈肌及腹内脏器，或纵隔内脏器组织病变，也可来源于全身系统疾病。主要有以下三类：①以液体为主的胸膜疾病，即胸腔积液（pleural effusion），临床上最多见；②以气体为主的疾病，即气胸（pneumothorax）；③胸腔内含有以固体为主的疾病，主要为胸膜腔内肿瘤，大多为恶性，常为肺内或肺外脏器的转移瘤，或为少见的原发于胸膜的间皮细胞瘤。本章着重介绍胸腔积液、结核性胸膜炎、脓胸、气胸及胸膜间皮瘤。

第一节 胸腔积液

胡 洁

【胸腔积液的动力学】

正常人的胸膜腔每 24 小时有 500～1000ml 液体形成和再吸收，两者处于动态平衡。任何因素造成其生成增多和（或）再吸收减少，出现胸膜腔内液体增多时即称为胸腔积液。

最初认为胸腔内液体移动遵循 Starling 定律，其公式为：$F=k[(P_{cap}-P_{pl})-\acute{o}(\pi_{cap}-\pi_{pl})]$。F 为液体移动速率，P 和 π 分别代表静水压和渗透压，k 为滤过系数，ó为反映蛋白质的胶体渗透系数，类似于肌肉毛细血管渗透系数（约等于 0.9），cap 为毛细血管，pl 为胸膜腔。简言之，F＝滤过系数×驱液压（文末彩图 17-12-1）。

近来，对胸腔积液形成机制较过去有了新的认识和补充。在下纵隔胸膜、壁层下部胸膜和膈胸膜表面有小孔与淋巴管相通。目前认为，胸腔液体从胸壁体循环毛细血管滤过进入间质，继而进入胸膜腔，约 75％的胸液回收是经过壁层胸膜上的淋巴孔进入淋巴管引流；而自肺毛细血管滤过的液体进入肺间质后，最终也由淋巴管排出。因此脏层胸膜不参与胸膜腔液体的重吸收。壁层胸膜内淋巴管既提供了对抗过量液体的一种安全装置，又提供一种从胸膜腔收回蛋白的机制。

【胸腔积液的发病机制】

（一）胸膜毛细血管静水压增加 体循环和（或）肺循环静水压增高，前者使滤至胸膜腔的液体量增加，而后者则使胸膜腔液体吸收减少。壁层胸膜毛细血管液体大量滤

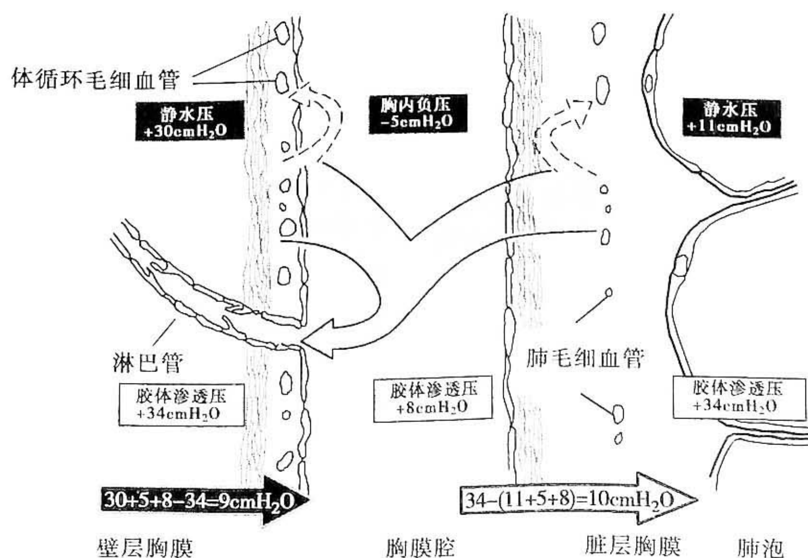


图 17-12-1 胸腔液体转运机制

出，超过液体重吸收能力，导致胸腔积液。临床上常见于充血性心力衰竭、缩窄性心包炎、上腔静脉受压、奇静脉阻塞等。此种胸腔积液多为漏出液。

17

（二）胸膜毛细血管胶体渗透压降低　当血浆白蛋白减少，血浆胶体渗透压降低时，可使壁层胸膜毛细血管胶体渗透压下降、壁层胸膜毛细血管滤过增加，同时脏层胸膜毛细血管胶体渗透压亦降低，胸腔液体再吸收减少，严重者甚至停止吸收，最终引起胸腔积液量增多。临床上多见于肝硬化、肾病综合征或严重营养不良致低蛋白血症等疾病。此类胸腔积液多为漏出液。

（三）胸膜毛细血管通透性增加　胸膜腔及其邻近脏器组织炎症或胸膜肿瘤时，由于胸膜直接受累或受损细胞释放各种酶、补体以及生物活性物质如组胺等致使胸膜毛细血管通透性增加，大量含有蛋白质和细胞的液体进入胸膜腔。胸液中蛋白质含量升高，胶体渗透压增高，进一步促使胸膜腔液体积聚。临床多见于胸膜炎症（结核、肺炎旁胸腔积液）、胸膜肿瘤（胸膜间皮瘤、恶性肿瘤胸膜转移）、膈下炎症性疾病（膈下脓肿、肝脓肿、急性胰腺炎）、肺栓塞、结缔组织疾病（系统性红斑狼疮）等。此类胸腔积液为渗出液。

（四）淋巴回流受阻　胸液中液体和蛋白通过淋巴系统返回循环系统，故癌性淋巴管阻塞、先天性发育异常致淋巴管引流异常、外伤致淋巴回流障碍等常产生高蛋白含量的胸腔积液。由于淋巴回到循环的静脉端，所以全身静脉高压可阻止胸液的淋巴引流。胸部淋巴管与腹腔淋巴引流相通，且在膈肌的浆膜下层有广泛的交通。肝硬化和Meigs综合征患者胸液通过膈肌的转运，可使壁层胸膜淋巴系统的淋巴压力增加，加重胸腔积液。

【胸腔积液的分类】

可根据病因、胸液性质作出分类（表17-12-1）。按病因分为感染性、肿瘤性、自身免疫系统疾病、物理性如创伤和化学性如尿毒症等。按积液性质可分为血性、乳糜性、胆固醇性和脓性等胸液。按胸液的发生机制可分为漏出性和渗出性。根据发病过程又可分为急性和慢性。

最常见的漏出性胸腔积液病因为心功能不全和肝硬化。90%的渗出性胸腔积液则主要为感染性疾病、恶性肿瘤、肺栓塞和胃肠道疾病。美国渗出性胸腔积液常见病因依次为细菌性肺炎、恶性肿瘤、肺栓塞和病毒感染；国内则依次为结核性胸腔积液、恶性肿瘤和细菌感染。

表17-12-1　胸腔积液的分类和病因

漏出性胸腔积液	渗出性胸腔积液	
心功能不全	恶性疾病	胸膜转移性恶性肿瘤
心包疾病		胸膜间皮瘤
肝硬化		胸膜原发性淋巴瘤
肾病综合征	感染性疾病	化脓性细菌感染
腹膜透析		结核
黏液性水肿		真菌感染
上腔静脉阻塞综合征		病毒感染
骨髓移植		寄生虫感染
医源性		放线菌病和诺卡菌病
	肺栓塞	
	胃肠道疾病	食管穿孔
		胰腺疾病
		腹腔脓肿
		腹部手术后
	胶原血管性疾病	类风湿关节炎
		红斑狼疮
		药物性狼疮
		Sjögren综合征
		血管炎
		Churg-Strauss综合征
	心脏创伤后综合征	心脏搭桥术后
	结节病	
	尿毒症	
	石棉沉着病	
	Meigs'综合征	
	黄甲综合征	
	药物性	呋喃妥因、麦角新碱、溴隐亭、甲基苄肼、胺碘酮、丹曲林、白介素-2
	物理性	放射治疗
		电击伤
	医源性损伤	血胸
		乳糜胸

【胸腔积液的检查】

（一）影像学检查

1. X线检查　少量积液时，X线检查可见肋膈角模糊或消失，患者卧位摄片可进一步确认，并与胸膜增厚鉴别。中等量积液时，患侧胸腔下部有上界成弧形、凹面向上、外高内低、最高点在腋部的大片均匀致密阴影，平卧位摄片为整侧肺野透亮度降低。大量积液时，患侧胸腔全部为致密均匀阴影，纵隔和气管向健侧移位。积液时常遮盖肺内原发病灶；抽液后可发现肺内病变。聚集于叶间裂或沿纵隔分布的积液表现类似于肿块。包裹性积液边缘光滑饱满，不随体位改变而变动，可局限于叶间或肺与横膈之间。液气胸的胸液上界为一水平面，上部透光，可见萎陷的肺组织阴影。在胸部X线片上以肋骨为参照，可判断胸腔积液量。胸腔积液上缘在第4前肋间以下为少量胸腔积液；第4前肋和第2前肋之间为中等量胸腔积液；第2前肋以上为大量胸腔积液。

2. 超声波检查 B型超声诊断仪检查是判断有无胸腔积液和指导胸膜腔定位穿刺的主要方法。胸液超声波检查显示无回声或低回声带，与产生回声的脏层胸膜或肺组织形成界限，易于鉴别，对判断胸腔积液的准确性优于X线检查，并能多次反复检查，随访疾病演变和治疗效果。

3. CT检查 胸部CT检查除了具有可以显示少量胸腔积液的优点外，在CT横断面上，由于避免了X线的结构重叠，CT能够揭示被胸液遮盖、在X线平片不能显示的肺内病灶和胸膜病变，同时胸部增强CT可以清晰显示纵隔、气管和淋巴结情况，有助于胸腔积液的病因诊断。

4. MRI检查 非出血性积液在磁共振成像T_1加权呈低信号强度，含有高蛋白质或血液细胞成分则呈T_1加权中至高信号，而T_2加权均呈高信号强度。MR的冠状面和矢状面显示对叶间积液、包裹性积液和肺底积液的诊断和判断胸壁侵犯程度很有价值。但由于成像时受呼吸和心脏、大血管运动的影响，限制了其在临床上的应用。目前磁共振在诊断胸腔积液方面逊于超声波和CT检查。

5. 正电子发射计算机断层扫描(positron emission computed tomography，PET/CT) PET通过测定组织器官摄取FDG值来评价病灶的代谢强度，可以帮助鉴别良、恶性胸膜疾病。PET/CT则是将PET与CT两种不同成像原理的设备同机组合，并进行图像融合，融合后的图像既有CT提供的精细的解剖定位，又有PET提供的丰富的功能与代谢等分子信息。PET/CT能为确定和查找肿瘤及其转移病灶提供诊断依据，可以帮助鉴别良、恶性胸膜疾病，对恶性肿瘤患者进行分期诊断并协助判断肿瘤复发和治疗评估、疗效随访。PET/CT具有灵敏、准确、特异及定位精确等特点，临床应用日趋成熟。

(二)胸腔穿刺术和胸液检查 通过胸腔穿刺术抽取胸腔积液做以下检查，有助于明确胸腔积液性质和病因；同时也可缓解患者症状，或同时进行胸膜腔局部治疗，因此胸腔穿刺术对诊断和治疗具有重要意义。

1. 常规检查

(1) 外观：漏出液多清澈透明，无色或淡黄色，静置不凝固；渗出液因含红、白细胞、细菌或乳糜等呈浑浊、深浅不一的颜色。黄疸时呈深黄色。若含血液则可呈红、暗红或棕褐色。一般化脓性细菌感染时呈黄脓样、不透明和黏性的胸液，散发恶臭味常提示厌氧菌感染。胆固醇性胸液呈黄白色，含有大量折光胆固醇结晶。乳糜胸液呈乳白色。渗出液因含纤维蛋白原及组织、细胞破坏释放的凝血活酶，故易凝固。胸液的比重漏出液低于1.018，渗出液高于1.018。

(2) 细胞计数和分类检查：胸液中红细胞达(5～10)×10^9/L时，可呈淡红色。肉眼血性者，红细胞计数一般在100×10^9/L以上，可为外伤、结核、肺栓塞或恶性肿瘤所致，或胸穿时误伤血管等。比较胸液和循环血中血细胞比容与血红蛋白，可以帮助鉴别出血性渗出液和血胸。前者很少有血红蛋白＞10g/L、血细胞比容＞10%者。胸液和周围血液血细胞比容比值＞0.5，则诊断为血胸。细胞计数在漏出液常＜0.1×10^9/L，多为淋巴细胞及间皮细胞；渗出液常＞0.5×10^9/L，多为白细胞。白细胞计数在(0.5～2.5)×10^9/L者，一般为结核性或肿瘤性胸液；＞10×10^9/L者，常为化脓性感染的特征。胸液粒细胞分类：以中性粒细胞为主，见于急性化脓性炎症或结核性胸膜炎早期；淋巴细胞＞0.50者，见于慢性炎症(主要为结核)或肿瘤；淋巴细胞分型中，B细胞数达80%以上者，提示为淋巴细胞性白血病或淋巴瘤所致胸液。嗜酸性粒细胞增多见于过敏性或寄生虫病变，也可为胸膜腔内含空气或血液所致，如自发性气胸、反应性胸膜炎、胸部外伤、肺梗死后、良性石棉性胸膜炎和反复抽液后。

2. 生化分析

(1) 蛋白质：漏出液蛋白定量＜30g/L，以白蛋白为主，黏蛋白定性试验(Rivalta试验)阴性；渗出液蛋白较多(＞30g/L)，多为浆液黏蛋白，定性试验阳性。

(2) 葡萄糖：漏出液和大多数渗出液中葡萄糖含量与血糖大致相仿。而化脓性、结核性和恶性胸腔积液中葡萄糖含量可＜3.35mmol/L，在类风湿胸腔积液中葡萄糖浓度可＜1.67mmol/L。

(3) 胸液酸碱度：pH降低见于肺炎并发的胸腔积液、脓胸、食管破裂、血胸、类风湿关节炎伴胸腔积液、结核性胸腔积液及全身酸中毒；pH＜6.8，常见于脓胸或食管胸膜瘘。

3. 酶活性测定

(1) 腺苷脱氨酶(ADA)：ADA广泛存在于淋巴细胞和单核细胞内。高于45U/L有助于结核性胸腔积液的诊断。肿瘤(淋巴瘤除外)时此值降低，甚至可＜20U/L。

(2) LDH及其同工酶：化脓性胸腔积液中LDH可＞1000U/L，均值可达正常血清的30倍，癌性胸液LDH总活性约为自身血清的3.5倍，而良性胸腔积液约为自身血清的2.5倍。癌性胸腔积液LDH及其同工酶LDH_2升高，而良性胸液则以LDH_4和LDH_5升高为主。

(3) 淀粉酶：胸液淀粉酶升高常见于急性胰腺炎、胰腺创伤及胰腺肿瘤。食管破裂则引起胸液唾液淀粉酶升高。

(4) 其他酶类：胸液透明质酸＞8mg/L，提示间皮瘤可能。胸液中酸性磷酸酶水平升高提示前列腺癌胸膜转移。原发性小细胞肺癌胸膜转移时，胸液中神经元特异性烯醇化酶(NSE)升高。

4. 免疫学检查

(1) 癌胚抗原(CEA)：胸腔积液CEA＞10～15μg/L或胸液与血清CEA之比＞1，提示恶性胸腔积液。CEA作为肿瘤的辅助诊断检查，对评价疗效和判断预后均有一定的价值。

(2) T淋巴细胞亚群测定：结核性胸液中T细胞含量、CD3、CD4细胞百分数和绝对数明显高于外周血；而恶

性胸液中CD3、CD4及CD8的绝对数和CD8的百分数显著低于外周血。

5. 微生物学检查　渗出性胸液离心后做革兰染色或抗酸染色及病原体培养分离，可确定感染性胸腔积液的病因诊断。

6. 细胞学检查　恶性胸液癌细胞检查阳性率一般可达50%～60%，常见于肺腺癌，次为乳腺癌、淋巴瘤及白血病。肺癌或乳腺癌引起的胸液中66.7%可找到恶性细胞，而淋巴瘤致胸腔积液中仅有16.7%找到恶性细胞。胸液细胞染色体组型分析呈现非整倍体，假二倍体或标记染色体（如易位、缺失、倒位、等臂、线状或环状染色体等）时，常提示恶性胸液。液基薄层细胞学检查技术可以进一步提高恶性细胞检出率，并可以进行细胞免疫组织化学染色，帮助鉴别恶性胸腔积液原发肿瘤病灶的组织来源。

胸液中出现LE细胞提示系统性红斑狼疮；出现大量浆细胞提示多发性骨髓瘤；见到吞噬免疫复合物的多形核白细胞，即所谓"RA细胞"，有助于类风湿关节炎胸腔积液诊断。APUD肿瘤（如神经母细胞瘤、类癌、小细胞肺癌）细胞中可见神经分泌颗粒。

7. 基因突变检测　部分小样本临床研究提示采用DNA测序法、ARMS法等检测非小细胞肺癌转移性胸腔积液的表皮生长因子受体（EGFR）突变状况可作为患者接受EGFR酪氨酸激酶抑制剂（EGFR-TKIs）治疗的疗效预测和评估的生物标志物。

（三）经皮针刺胸膜活检术　有助于原因不明的胸腔积液诊断。可在胸腔穿刺抽液术同时行闭式针刺胸膜活检组织标本。目前广泛采用Cope钝端钩针和改良的Abrams切割针。胸膜活检阳性率为40%～75%。CT引导下胸膜活检术诊断敏感度可高达87%，特异度100%，阴性预测值80%，阳性预测值100%。

（四）胸腔镜检查　原因不明胸腔积液的病因诊断和慢性持续性胸腔积液的治疗是胸腔镜检查的主要指征。可以窥视胸膜病变，在直视下多处活检，取得的标本大，并可以切除小病灶或封闭支气管胸膜瘘，或做胸膜固定术，治疗

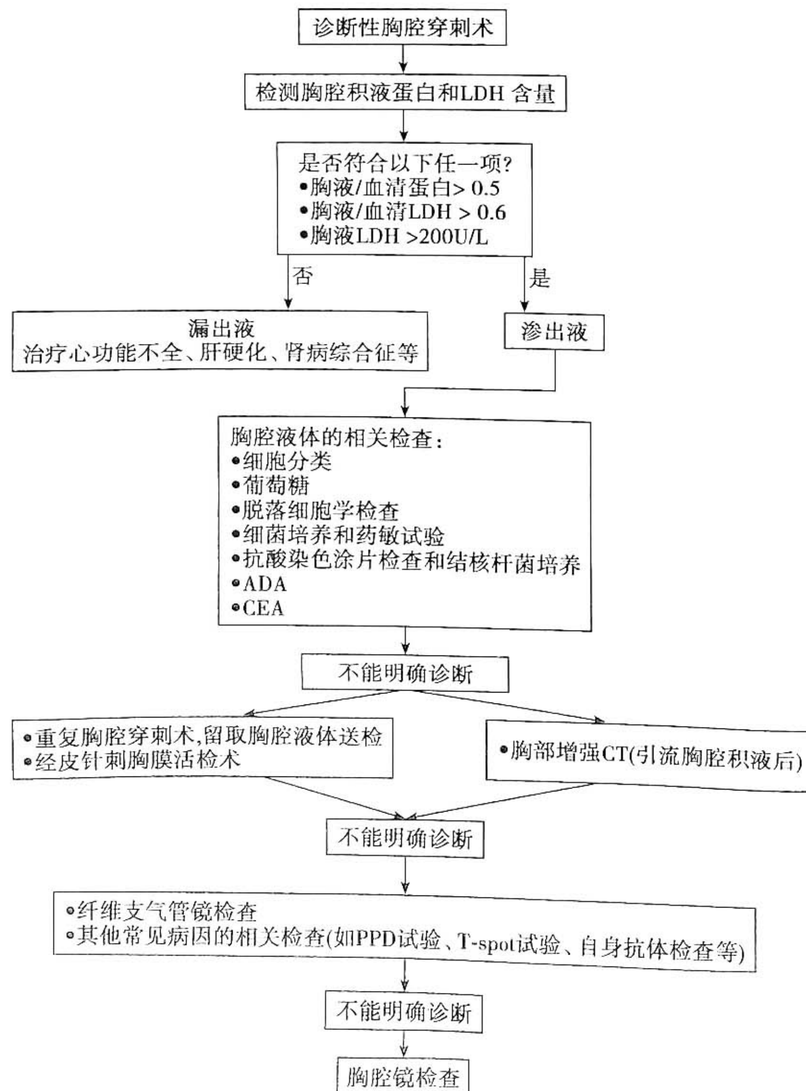


图17-12-2　胸腔积液病因诊断流程

慢性持续性胸腔积液。

【不明原因胸腔积液的诊断步骤】

（一）确定有无胸腔积液 根据患者胸闷、胸痛、进行性加重的气急等症状，患侧呼吸音降低或消失、叩诊浊音等体征，结合X线胸片或胸部CT、B超等辅助检查，可以确定有无胸腔积液。

（二）鉴别漏出液和渗出液 符合下列三项标准中任何一项者定为渗出液(Light's标准)：①胸腔积液蛋白与血清蛋白之比>0.5；②胸液LDH>200U/L或大于正常血清LDH最高值的2/3；③胸液LDH与血清LDH之比>0.6。

（三）明确胸腔积液的病因(图17-12-2)

【胸腔积液常见病因】

（一）肺炎旁胸腔积液(parapneumonic effusion) 系指因细菌性肺炎、肺脓肿或支气管扩张引起的胸腔积液。大多数为胸膜反应性渗出，液体较少，随肺炎好转而吸收，积液量多、pH<7.20时应尽早胸膜腔置管引流。极少数患者可演变成脓胸。

（二）结核性胸腔积液 详见本章第二节"结核性胸膜炎"。

（三）化脓性胸膜炎 详见本章第三节"脓胸"。

（四）恶性胸腔积液 为恶性肿瘤直接侵犯或转移至胸膜所致。常见于肺癌、乳腺癌、淋巴瘤，约占恶性胸腔积液的75%。其他为卵巢癌转移、肉瘤(主要为黑色素肉瘤)等。约6%的恶性胸液原发肿瘤的部位不清。胸膜间皮瘤为原发胸膜肿瘤，仅占0.5%。

恶性胸腔积液是晚期肿瘤的常见并发症，通常胸液增长较快并持续存在，提示治疗效果较差、预后不良。单纯引流胸腔积液只能暂时缓解患者症状，治疗还需要针对不同肿瘤采取相应的系统性抗肿瘤治疗，并结合胸腔局部治疗。

根据患者胸腔积液的量、生长速度、预期生存时间、生活体力状态评分，可针对性采取不同的局部治疗策略。无症状少量胸腔积液可在积极放化疗同时密切随访观察；如为生活体力状态评分差，疾病进展迅速，预期生存时间短的终末期患者，胸腔持续置管引流可以缓解症状，改善生活质量；对预期生存时间较长，生活体力状态评分好，胸腔积液引流后肺可复张的有症状者，可予以胸膜粘连术或胸膜固定术；对肺不能复张，且胸腔积液增长迅速者，可考虑给予胸腹腔分流术。

胸膜腔局部治疗的药物有：抗肿瘤药物、生物免疫调节剂、粘连剂。常用的抗肿瘤药物有博来霉素45～60mg、顺铂40～80mg、丝裂霉素10～20mg、阿柔比星30mg、氟尿嘧啶750～1000mg，需根据不同肿瘤病理类型选择合适的药物。其中博来霉素的局部粘连成功率最高为54%～72%，但需注意有可能引起肺间质纤维化的不良反应。胸膜腔局部注入生物免疫调节剂可抑制肿瘤细胞，增强淋巴细胞局部浸润和活性，致胸膜粘连并减少胸液产生。常用制剂有卡介苗、短小棒状杆菌、红色诺卡菌细胞壁骨架(胞必佳，N-CWS)及A群链球菌制剂(沙培林，OK-432)。胸膜固定术中采用的粘连剂有滑石粉、四环素、多西环素等，其中以滑石粉疗效最高，成功率可达93%，且价廉。

进行胸腔局部治疗时需注意：①注射药物前应放置胸腔引流管并尽可能充分引流完胸腔积液；②注射药物后2小时内患者需定时变换体位(胸腔镜下均匀喷洒滑石粉者除外)，以便药物能与胸膜广泛接触；③治疗24小时后若胸腔积液引流量少于150ml，可拔除胸腔引流管，若胸腔积液仍未控制，可在1～2周后再次给予胸膜腔局部治疗；④局部治疗会有胸痛、发热等症状，可局部注入利多卡因和口服非甾体类抗炎药对症治疗。

（五）真菌性胸腔积液 见本篇第八章"支气管-肺真菌病"。

（六）结缔组织相关性胸腔积液 结缔组织病中并发胸膜炎者，以类风湿关节炎为最多，亦可见于系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎等(参见第二十二篇"风湿性疾病")。

（七）胆固醇胸膜炎 指胸液中含有大量游离的胆固醇结晶，多见于右侧。胸液外观似乳糜状，故有假性乳糜胸之称。病因尚未完全阐明，可能为体内或局部脂肪代谢异常所致。发病可能与结核、类风湿关节炎、肿瘤有关。常伴有多年慢性胸膜炎和胸膜增厚。临床经过缓慢，症状轻微，有轻咳、疲倦、胸痛和气促。胸腔穿刺针头通过显著增厚的胸膜时，有软骨样阻力感。胸液稍混浊，呈黄白色，摇动试管时可见含有大量折光的胆固醇结晶，其镜检呈板状或针形，含量为1.5～5g/L。脂肪染色阴性，乙醚振荡亦无脂肪析出。若胸液不多且排除风湿病和肿瘤，可试用抗结核药治疗；若胸膜广泛增厚，胸液经久不吸收，影响肺的扩张和肺功能，则应做胸膜剥脱术。

【特殊类型的胸腔积液】

（一）乳糜胸 即胸腔积液中含淋巴乳糜液。乳糜液静置后可分为三层：上层为乳膏样乳糜微粒；中层为乳状蛋白质及少量脂质成分；下层主要为细胞成分，多为小淋巴细胞。乳糜液外观呈乳白色无臭的渗出液，比重>1.012，pH>7.40，蛋白质22～59g/L，细胞数$(0.4\sim6)\times10^{9}$/L，分类中淋巴细胞占80%，甘油三酯>1.2mmol/L(1100mg/L)或脂蛋白电泳显示乳糜微粒带。乳糜液中加入苏丹Ⅲ酒精溶液则呈红色，加入乙醚振荡后静置，乳糜溶于乙醚层中，胸液便见澄清。

乳糜胸约占胸腔积液的2%。病因为创伤性和非创伤性。外科手术引起胸导管损伤多见，也可由外伤引起。非创伤性常见为恶性肿瘤经淋巴管播散侵犯胸导管，或栓塞胸导管分支，或恶性病变转移至纵隔淋巴结，压迫、阻塞、损伤胸导管。良性病如支气管淋巴结结核、丝虫病、肺淋巴管肌瘤病等也可引起乳糜胸。约1/3的患者病因不明，称特

发性乳糜胸。

乳糜胸患者除原发病的症状外，主要表现为乳糜胸的压迫症状及乳糜液丢失所致营养不良和免疫功能降低。常有胸闷、气促、乏力、体重减轻、尿少、脂溶性维生素缺乏。胸腔穿刺抽出乳糜液，即可诊断。

乳糜胸在临床上需与假性乳糜胸、脓胸等进行鉴别。假性乳糜胸多为慢性、结核性或类风湿胸腔积液，因积液在胸膜腔内停留时间较长（多>1年），细胞成分坏死、分解或释放胆固醇，使胸液成乳糜样外观，经离心有形成分沉淀，混浊的胸腔积液变清晰，加乙醚振荡后其色多无改变，可资鉴别。

治疗为营养支持保守疗法。饮食应富于维生素、碳水化合物和中链甘油三酯，可被直接吸收进入门静脉系统。胸腔穿刺抽液或肋间插管引流，排除胸腔乳糜液，有利于肺复张；若引流失败，可选用胸膜固定术；对于创伤性原因，尤其是手术引起者，若每天平均丢失乳糜量>1500ml（儿童>1000ml），并持续5天；或经过2周保守治疗，乳糜量未见减少时，应选择结扎胸导管手术。恶性肿瘤引起的可酌情化疗、放疗或胸膜固定术。对于结核或丝虫感染者，给予相应的药物治疗。

（二）血胸　血胸指有明显的胸腔内出血。全血胸液常由外伤、主动脉瘤破裂、自发性气胸含血管的胸膜粘连带撕裂等引起。严重者除胸闷、气促外，有休克等表现。胸腔穿刺抽得全血或胸液中血细胞比容超过20%可以确诊。血胸应与胸膜的原发性或转移性恶性肿瘤、结核、柯萨奇B病毒感染引起的血性胸腔积液相鉴别。后者含不等量的红细胞，但非全血，且不凝固。胸腔置管引流血液，可估计出血速度，并促使肺复张控制出血。肋间动脉或乳内动脉破裂引起持续性出血，应及时手术止血。胸腔长期积血可发生纤维蛋白沉积，形成胸膜纤维化或机化，导致限制性通气功能障碍，须做胸膜剥脱术去除胸膜纤维板。

参考文献

1. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders, 2011: 607-610.

2. Murray JF, Nadel JA, Masom RJ, et al (ed). Textbook of Respiratory Medicine. 5th ed. Philadelphia: Saunders, 2010: 1995-2041.

第二节　结核性胸膜炎

陈雪华　何礼贤

国际上结核性胸膜炎（tuberculous pleuritis）归为肺外结核，在肺外结核中占第2位，仅次于淋巴结核。1999年中华医学会结核病分会制定的结核病分类把结核性胸膜炎列为独立于肺结核和肺外结核的第Ⅳ型，主要是基于该病在国内有较高的发病率。结核分枝杆菌侵犯胸膜有两种不同的方式，两者在临床过程、诊断和处理上都不相同。一类是由于少量结核分枝杆菌通过淋巴、血行或胸膜下肺部结核病灶直接蔓延至胸膜，引起细胞介导的免疫反应，产生胸腔积液，通常称为结核性胸膜炎。另一类是由于靠近胸膜的干酪样结核病灶、纵隔支气管淋巴结核、椎旁脓肿破溃进入胸腔，造成大量的结核杆菌在胸腔内繁殖生长，产生稠厚的脓性积液，称为结核性脓胸。偶见胸膜包裹性结核干酪病变，称为胸膜结核球。本节主要论述结核性胸膜炎。

结核性胸膜炎可发生于任何年龄，是儿童和青年最常见的胸膜炎，且是发展中国家最常见的单侧胸腔积液病因，大约占到30%～80%，高达31%的结核病患者合并该病；而在西方发达国家，其占渗出性胸膜炎的比例不到1%，只有3%～5%的结核病患者合并该病。可分为干性胸膜炎和渗出性胸膜炎，前者多发生在肺尖后部胸膜，其次为胸下部胸膜，症状很少或没有症状，常产生局限性胸膜粘连而自愈，诊断通常是回顾性的；当机体处于高度变态反应状态时，结核分枝杆菌及其代谢产物侵入胸膜，产生胸腔积液，称为渗出性胸膜炎。

【发病机制】

结核性胸膜炎可以是结核分枝杆菌的原发感染，也可以是继发性于肺结核的胸膜病变。既往胸液结核分枝杆菌培养阳性率在25%以下，传统认为结核性胸膜炎的发病主要是由于结核分枝杆菌的菌体蛋白引起迟发型变态反应导致胸腔积液，现在发现胸膜活检有50%～80%的病例胸膜上有典型结核结节形成，胸膜组织结核分枝杆菌培养阳性率也在50%以上，故目前认为其发病是胸膜在遭受结核杆菌感染后产生针对其抗原成分的变态反应。

本病通常有自限性，如果不经治疗，数周到数月后患者的积液可以消退，50%的患者出现胸膜增厚纤维化，甚至广泛的钙化。40%～60%的患者在5年内可以出现活动性肺结核，部分患者出现胸液的复发。

慢性结核性脓胸出现的机会非常少，可见于以下情况：①原发结核病灶破溃入胸腔的病灶很大；②膈下或者淋巴结核直接破溃入胸腔；③血行播散；④继发于肺叶切除术或者人工气胸后残腔内充填。

【病理与病理生理】

早期胸膜充血、水肿、白细胞浸润，随后淋巴细胞浸润占优势。胸膜表面有少量纤维蛋白渗出，如炎症反应轻微，不出现浆液性渗出即为干性胸膜炎；如炎症反应剧烈，即从毛细血管渗出血浆集聚于胸膜腔中，自微量至数升，形成胸腔积液。大量积液压迫肺脏，减少呼吸面积和限制膈肌活动，肺活量减低。

由于大量纤维素蛋白沉着于胸膜，胸腔积液吸收过程中可形成包裹性积液和广泛胸膜增厚。严重胸膜增厚者，可呈限制性通气功能障碍。

结核性脓胸常有肉芽组织增生及大量纤维组织形成胸膜增厚；胸膜纤维层瘢痕机化，甚至钙化。若有支气管胸膜瘘，则肺脏大部萎缩。有时脓液溃入胸壁形成冷脓肿产生瘘道，长期流脓不愈。肺功能一般显示限制性通气障碍，若对侧肺脏发生代偿性肺气肿，或本身有慢阻肺基础，则可有残气及残气占肺总量百分比增加，形成混合性通气障碍。

【临床表现】

本病最常见的症状为低热（86%）、胸痛（75%）和咳嗽（70%）。多为低热，部分为高热，甚至持续超过2周，亦有患者可以无发热甚至无症状。起病胸液尚未渗出时主要症状为胸痛，多发生于胸廓扩张度最大的部位，如腋侧胸下部。疼痛性质为剧烈尖锐的针刺样痛，深呼吸及咳嗽时更甚，浅呼吸、平卧和患侧卧位，胸痛可减轻，故呼吸常急促表浅，待渗液增多时，壁层与脏层胸膜分开，胸痛即减轻。咳嗽以干咳为主，深吸气时胸膜刺激时明显。胸腔积液量多、基础肺功能较差的患者可出现气急、胸闷。此外患者常有厌食、乏力、消瘦、盗汗等非特异性毒性症状。

体检患侧呼吸运动受限制，胸式呼吸减弱。干性及少量渗出性胸膜炎腋侧下胸部常有恒定的胸膜摩擦音，吸气及呼气期均可闻及；渗出性胸膜炎胸液量较多时病侧呼吸运动度减弱，叩诊浊音，听诊呼吸音减低或消失；大量渗液时气管心脏移向健侧。

急性结核性脓胸伴有支气管胸膜瘘时，则咳出大量脓痰（即脓性胸液），有时呈血性。慢性者多不发热，但贫血及消瘦较明显。体征大致与渗出性胸膜炎相似。胸壁局部可有压痛，甚至轻度浮肿。慢性者胸廓塌陷，肋间隙变窄，呼吸运动减弱，叩诊实音，听诊呼吸音减低，气管移向患侧，常伴有杵状指（趾）。

【辅助检查】

（一）影像学检查 干性胸膜炎胸部X线检查可无异常，当渗液量达200ml以上时，可见肋膈角变钝，结核性胸膜炎一般多为单侧中量积液，表现为下胸部见外高内低上缘呈下凹的均匀致密阴影，鲜有因大量积液而导致患侧全为致密阴影的。胸部X线尚可以发现肺内的其他病灶如上肺为主的结节、斑片影、纤维增殖灶或钙化，提示同时存在肺结核可能有助于结核性胸液的诊断。

超声检查探测胸腔积液远较X线灵敏，可测出肋骨角少量积液，可估计胸腔积液的深度和积液量，并能根据光点变化区分积液是否分隔或纤维化，因此对于包裹或纤维分隔的积液提供精确的穿刺定位，并能指导置管引流位置和胸膜活检。

CT是发现胸腔积液最敏感的方法，可发现极少量的积液，能鉴别胸膜增厚、包裹性积液和肺内或纵隔巨大囊性肿块。CT发现肺内病灶和纵隔淋巴结肿大也较X线敏感，出现典型的小叶中心为主病灶如出芽征、肺实质内伴有钙化的肉芽肿性病灶或环状强化的单侧纵隔淋巴结肿大有助于结核病的诊断。

（二）微生物学检查 胸液离心沉淀后做涂片检查抗酸杆菌的阳性率在5%以下，结核杆菌培养阳性需要10～100条结核分枝杆菌，胸水培养的阳性率在24%～58%，新的自动化结核培养技术如BACTEC MGIT 960大大提高培养的阳性率，并把阳性报告的时间缩短至平均10天左右。除了胸液标本，经穿刺活检的组织也应送结核培养，以提高诊断率。肺部影像上肺实质有阴影者，痰的抗酸涂片和分枝杆菌培养检查有助于提高阳性率。结核培养阳性在诊断上有确诊意义，也是发现耐药结核病的必要条件。

（三）胸液理化检查 胸液一般呈草黄色、透明或混浊的液体，少数也可呈淡红或深褐色的血性液体，含大量纤维蛋白，放置后形成胶冻样凝块。胸液比重在1.018以上，蛋白定量>30g/L，镜检有核细胞100～1000/mm^3，病程前两周，分类以中性粒细胞为主，后转为为淋巴细胞，胸液细胞分类以淋巴细胞为主是结核性胸膜炎诊断的初步依据。胸液pH在7.30～7.40，大约80%～85%的胸液糖>60mg/dl。结核性脓胸的脓液性状和普通脓胸相似，胸液中白细胞总数10 000～15 000/mm^{3}或更多，以中性粒细胞为主，pH<7.2，糖<20mg/ml，LDH>1000IU/L。

腺苷酸脱氨酶（adenosine deaminase，ADA）是嘌呤代谢过程中的一种酶，在淋巴细胞特别是T淋巴细胞中含量丰富。一般以ADA>70IU/L高度怀疑结核性胸膜炎，ADA<40IU/L作为除外诊断，大多的临床研究以ADA 40～60U/L作为诊断的界限值。大样本的荟萃分析，包括2796例结核性胸膜炎和5297例非结核性胸膜炎的患者，平均的敏感性和特异性分别为92%和90%，表明在结核高发的发展中国家，ADA是一种简单、快速、特异的方法。但以淋巴细胞为主的胸液（如类风湿关节炎、淋巴瘤、肺泡细胞癌、间皮瘤、支原体衣原体肺炎、军团菌感染、肺吸虫、隐球菌肺炎中）ADA也可增高。ADA有两个同工酶，ADA1产生于淋巴细胞和单核细胞，ADA2主要由单核巨噬细胞产生，结核性胸膜炎时ADA2增高更有意义。

IFN-γ主要由CD4$^+$ T细胞产生，因此用来诊断结核性胸膜炎有很高的特异性，研究表明胸液IFN-γ检测敏感性在78%～100%，特异性在95%～100%。最近的荟萃分析包括762例结核性胸膜炎患者和1319例非结核性胸膜炎患者，平均的敏感性为89%，特异性为97%。许多研究显示IFN-γ测定特异性要优于ADA。其他可以引起胸液IFN-γ增高的疾病是血液系统肿瘤和脓胸。

（四）胸膜活检和胸腔镜 经皮胸膜活检曾经是诊断结核性胸膜炎的金标准，胸膜组织出现伴有干酪样坏死的肉芽肿、抗酸染色阳性或病理组织培养分枝杆菌阳性是确诊的手段。虽然胸膜活检有50%～97%显示为肉芽肿，但病理显示为肉芽肿并不等同于结核病，其他如结节病、真菌感染、类风湿关节炎、诺卡菌病均可出现肉芽肿改变。随着

介入技术的发展，胸膜活检目前大多在超声或 CT 引导下用切割针活检，因所取组织大，能提高诊断阳性率。

胸腔镜是诊断不明原因胸腔积液的最好方法，典型结核性胸膜炎可以看到壁层胸膜黄白色的小结节，胸膜面红肿充血，并可见纤维渗出粘连，通过胸腔镜活检组织可以做病理检查和结核分枝杆菌的病原检查，有文献报道胸腔镜结合病理和微生物学检查诊断结核性胸膜炎的阳性率高达 100%。

【诊断与鉴别诊断】

典型的结核性胸膜炎根据临床表现和胸液检查不难诊断，但由于结核培养需时长而且阳性率低，加上国内没有普遍开展胸液 ADA、IFN-γ 的检测和胸膜活检检查，其诊断主要依据临床治疗反应，容易过诊和误漏诊，需大力提倡 ADA、IFN-γ 的检测、胸膜活检和结核分枝杆菌培养。

需与各种原因引起的单侧胸腔积液鉴别，主要是和癌性胸腔积液、肺炎旁胸腔积液（parapneumonic effusion）鉴别，可参考本章第一节胸腔积液相关内容。

【治疗】

（一）抗结核治疗　一旦诊断结核性胸膜炎，应进行正规抗结核治疗，如不经治疗，65%的患者在 5 年内发展为活动性肺结核，部分患者甚至可能进展为结核性脓胸。WHO 推荐抗结核治疗方案在没有合并中枢神经和骨关节结核的情况下参照痰菌阳性的肺结核方案，即 2HRZE/4HR，或 $2H_3R_3Z_3E_3/4H_3R_3$，具体参见第十一篇第十章第二十六节“结核分枝杆菌病”。2008 年卫生部《中国结核病防治规划实施工作指南》推荐的化疗方案是 2HRZE/10HRE 或 $2H_3R_3Z_3E_3/10H_3R_3E_3$，远较菌阳肺结核的方案为强。如果耐药则参考多耐药结核病的治疗方案。

（二）胸腔穿刺引流　胸腔穿刺引流不仅是诊断需要，也是治疗的必要手段。由于高达 50%的患者在开始治疗后 6～12 个月内出现胸膜增厚，胸腔抽液有助于减少纤维蛋白沉着和胸膜增厚，使肺功能免遭损害。一般主张大量胸液时要求每周抽液 2～3 次，直至胸液完全吸收。目前国内多用 8～12Fr 的穿刺导管引流，优点是放置方便、损伤小，可以持续引流、避免反复穿刺，利于把胸腔积液引流干净，一般单纯性结核性胸膜炎不主张大于 16Fr 的引流管做切开引流。有研究局部注射尿激酶 5 万～10 万 U 可以减少胸膜粘连、结核性脓胸时需大号引流管置管冲洗，每次用生理盐水或 2%碳酸氢钠冲洗脓腔。

（三）糖皮质激素治疗　由于大部分患者在治疗后有胸膜增厚和粘连，因此一直在探索减轻炎症反应、减少胸膜粘连的治疗，糖皮质激素是应用最多的方法，但其作用一直受到争议。2007 年 Cochrane 系统综述了 6 个临床试验 633 个患者，资料显示糖皮质激素治疗能减少胸膜增厚和第 4 周的残留积液，但不能降低死亡率、改善肺功能、减轻胸膜粘连和第 8 周的残留积液。而不良反应要多于对照组，在 HIV 的患者还发现卡波西肉瘤的风险增加。虽然目前的循证证据并不支持糖皮质激素应用，但随机对照的样本还是偏小，尚需要进一步临床试验来验证。许多专家认为对于毒性症状严重，胸腔积液量多的患者，在使用抗结核药物和胸腔穿刺的同时加用糖皮质激素可以减轻机体变态反应和炎症反应使胸液迅速吸收，减少胸膜粘连增厚。通常泼尼松 20～30mg/d，分 3 次口服。体温正常、全身毒性症状消除、胸液吸收或明显减少时，逐渐减量至停用，疗程约 4～6 周。由于国内结核性胸膜炎的诊断许多时候仅仅是临床诊断，需要通过抗结核治疗反应来确认诊断，糖皮质激素的应用尤需慎重。

参考文献

1. Engel ME, Matchaba PT, Volmink J. Corticosteroids for tuberculous pleurisy. Cochrane Database Syst Rev, 2007, 17(4): CD001876.

2. Trajman A, Pai M, Dheda K, et al. Novel tests for diagnosing tuberculous pleural effusion: what works and what does not? Eur Respir J, 2008, 31(5): 1098-1106.

3. Udwadia ZF, Sen T. Pleural tuberculosis: an update. Curr Opin Pulm Med, 2010, 16(4): 399-406.

4. Krenke R, Korczynski P. Use of pleural fluid levels of adenosine deaminase and interferon gamma in the diagnosis of tuberculous pleuritis. Curr Opin Pulm Med, 2010, 16(4): 367-375.

5. Zhou Q, Chen YQ, Qin SM et al. Diagnostic accuracy of T-cell interferon-γ release assays in tuberculous pleurisy: a meta-analysis. Respirology, 2011, 16(3): 473-480.

第三节　脓　　胸

姜红妮　何礼贤

胸膜腔受化脓性病原体感染，早期产生胸膜炎，当大量脓性渗出液积聚，称为脓胸（empyema）。本节主要讨论成人细菌性脓胸，不包括结核性脓胸及继发于胸部手术后的脓胸。

【病原学】

胸腔感染的病原谱随着地区流行病学不同而存在差异，并随着时间而变化。抗生素使用前的时代，脓胸的病原体以肺炎链球菌为主（60%～70%），其次是化脓链球菌和金黄色葡萄球菌。目前发达国家社区获得性胸腔感染的病原体仍以 G^+ 球菌为主：米氏链球菌最多见（30%～50%），其次是肺炎链球菌和其他种类链球菌；金黄色葡萄球菌约占 11%。社区获得性胸腔感染中 G^- 需氧菌约占 9%，包括肠杆菌科细菌、流感嗜血杆菌和大肠杆菌，而厌氧菌约占 20%，主要包括梭杆菌属、拟杆菌属和消化链球菌属。医院内获得性胸腔感染培养阳性的患者中金黄色葡萄球菌约占

50%，2/3为耐甲氧西林金黄色葡萄球菌，G^-需氧菌约占30%，以大肠杆菌、铜绿假单胞菌和肺炎克雷伯杆菌常见，厌氧菌约占13%。厌氧菌与G^-杆菌的混合感染也比较常见，常发生于老年患者及有多种合并症的患者。

【发病机制】

脓胸常见于有合并症和全身或肺部宿主防御功能异常者如患有糖尿病、长期使用激素、支气管扩张症、慢阻肺、肺结核和肺癌的患者。口腔疾病、过度使用镇静药、酗酒、癫痫发作、神志不清、胃食管反流等均可增加厌氧菌性脓胸的发生。急性细菌性肺炎被误诊或延误治疗而向胸膜腔蔓延是脓胸的常见原因，那些没有肺炎经过而直接发生的胸腔感染被称为"原发性脓胸"。

脓胸的发生发展可以分为三个阶段。

渗出期：致病菌进入胸腔后，引起组织炎性改变，脏、壁两层胸膜充血、水肿，失去胸膜的光泽和润滑性，渗出稀薄、澄清的浆液，渗出液中含有白细胞及纤维蛋白，但细胞成分较少。如在此时给予有效的治疗，及时排出积液，肺可以充分复张，对肺功能影响不大。

纤维素脓性渗出期：发生在感染的数天后，是强烈的胸膜炎症反应所致。胸腔中渗液、纤维蛋白及中性粒细胞甚至脓细胞逐渐增多，纤维蛋白沉积在脏、壁两层胸膜表面，成为纤维素膜，进而逐渐机化、韧性增强，形成胸膜粘连，使脓胸趋向局限化，即形成局限性或包裹性脓胸，肺组织的膨胀受到限制。

脓胸机化期：急性脓胸在发病后7～10天，脏、壁层胸膜表面沉着的纤维素膜开始机化，逐渐形成较厚的胸膜纤维板，发病4～6周后即转为慢性。

【临床表现】

本病的临床表现：急性脓胸患者常有高热、脉速、呼吸急促、胸痛、纳差、全身乏力、白细胞增多等征象。积脓较多者尚有胸闷、咳嗽、咳痰症状。体检患侧语颤减弱，叩诊呈浊音，听诊呼吸音减弱或消失。严重者可伴有发绀和休克。脓胸的病理改变虽有不同阶段之分，但并无明确的时间界限。慢性脓胸患者往往有消瘦、贫血、血浆蛋白减低以及不同程度的慢性全身中毒症状，如低热、乏力、食欲差等。查体可见患侧胸壁下陷、胸廓呼吸动度受限、肋间隙变窄，部分患者有脊柱侧弯、出现杵状指(趾)等全身多系统的改变。胸部叩诊呈实音，听诊呼吸音减低或消失。

【辅助检查】

1. 外周血白细胞计数增高，中性粒细胞增至80%以上，有核左移。

2. X线胸片　急性脓胸X线胸部检查示患侧有积液所致的致密阴影。慢性脓胸胸部X线片显示患侧胸膜增厚、肋间隙变窄、纵隔移向患侧、胸腔变小。

3. 胸部CT　CT检查能够确定邻近膈肌或延伸入膈肌的分隔样改变，也有助于发现肺炎、肺脓肿、肺癌等合并症。增强CT显示胸膜及胸膜外组织水肿密度的改变有助于脓胸与胸腔漏出液或恶性胸腔积液相鉴别。增强CT也可区分脓胸、肺炎引起肺组织坏死的范围和肺栓塞。叶间裂积脓表现为沿着积脓周围出现弧线样或"裂开"样改变。

4. B超　超声波检查显示积液反射波能明确范围和准确定位，还有助于判断胸腔液体的黏稠度及是否分隔，有助于脓胸诊断和穿刺。

5. 胸水检查　胸腔穿刺抽液是进行诊断和选择治疗方案的重要依据。要观察脓液的性状，质地稀稠，有无臭味，同时做涂片镜检、细菌培养及药敏实验，以指导临床用药。胸水中白细胞计数对诊断脓胸缺乏统一标准，因为脓液中的白细胞可以溶解，导致其数量减少。而肺炎旁无菌性胸腔积液白细胞计数可明显增高，以中性粒细胞为主。脓性胸腔积液胸水的pH和糖含量降低，LDH水平增高。

【诊断与鉴别诊断】

1. 诊断　根据临床表现和辅助检查，首先确定胸腔积液的存在，胸腔穿刺抽得脓液即可确诊。对胸水外观脓性表现不明显者，如胸水pH和糖含量降低，LDH水平增高，结合胸水涂片革兰染色或细菌培养阳性也可明确诊断。

2. 鉴别诊断　脓胸早期需与其他非化脓性胸腔积液包括结核性胸膜炎、恶性胸腔积液、风湿性疾病胸膜累及鉴别；脓液形成后需与乳糜胸及假性乳糜胸鉴别。通过胸水革兰染色涂片、培养、细胞计数及分类、糖、生化等化验一般不难鉴别。

【治疗】

急性脓胸经过有效的抗生素治疗并及时排出脓液，炎症可逐渐消退，仅在胸膜腔内残留一定的粘连和胸膜肥厚。慢性脓胸预后差，多需要手术治疗。

1. 急性脓胸的治疗原则包括控制感染、排除脓液、全身支持治疗三个方面。

(1) 控制感染：初始抗生素的选择需尽可能覆盖常见的病原体，包括链球菌属(如肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、米氏链球菌)、G^-杆菌(如埃希大肠杆菌、肺炎克雷伯杆菌、铜绿假单胞菌和流感嗜血杆菌)，以及厌氧菌。急性期以静脉给药为主，剂量要足够充分，疗程宜长，总疗程共约3～6周。

社区获得的胸腔感染可采用第二代头孢菌素＋甲硝唑、耐酶青霉素＋喹诺酮类、碳青霉烯类＋甲硝唑、克林霉素单用或代替甲硝唑与其他抗生素联合使用。医院内获得者可单用哌拉西林他唑巴坦、第三代头孢菌素及其与β-内酰胺酶抑制剂的联合制剂、第四代头孢菌素、碳青霉烯类，或联合甲硝唑、克林霉素。

(2) 引流脓液：对于单纯的肺炎旁胸腔积液，特别是B

超液性暗区<10mm，颜色清亮，pH>7.2，LDH<1000IU/L，葡萄糖>2.2mmol/L者不需要引流治疗，单纯抗生素治疗疗效良好。对于中等及大量胸腔积液，或胸水肉眼观察呈混浊脓性，或胸水pH<7.2，LDH>1000IU/L，葡萄糖<2.2mmol/L者胸腔引流是治疗的关键。每次胸腔穿刺时均应尽可能将脓液抽净，在抽净脓液之后，注入等量的生理盐水或2%碳酸氢钠溶液反复冲洗，直到抽出液变清亮为止。包裹或多房性脓胸，或非常黏稠的脓液，可于腔内注入尿激酶、链激酶或组织型纤溶酶原激活剂联合DNA酶稀化脓液，以便于引流。

(3) 全身支持治疗：应包括给予高蛋白、高热量、高维生素饮食，鼓励多饮水。必要时静脉补液并输注白蛋白或血浆。

2. 慢性脓胸的治疗主要是消除脓腔。术前应适当补充营养，纠正低蛋白和贫血，少量多次输血，增强机体抵抗力，选用有效抗生素，控制感染。

参考文献

1. Lisboa T, Waterer GW, Lee YC. Pleural infection: changing bacteriology and its implications. Respirology, 2011, 16(4): 598-603.

2. Davies HE, Davies RJ, Davies CW. TS Pleural Disease Guideline Group. Management of pleural infection in adults: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. Thorax, 2010, 65(S 2): ii41-53.

3. Rosenstengel A. Pleural infection-current diagnosis and management. J Thorac Dis, 2012, 4(2): 186-193.

4. Rahman NM, Maskell NA, West A, et al. Intrapleural use of tissue plasminogen activator and DNase in pleural infection. N Engl J Med, 2011, 365(6): 518-526.

第四节 气 胸

白春学

胸膜腔由胸膜壁层和脏层构成，是不含空气的密闭的潜在性腔隙。正常情况下，胸膜腔内为负压。任何原因使胸膜破损，气体进入胸膜腔造成积气状态，称为气胸（pneumothorax）。

【分类】

可分为人工气胸、创伤性气胸和自发性气胸三类。

（一）人工气胸 指在医学上出于诊断或治疗目的，使用人为方法造成胸膜腔积气状态。

（二）创伤性气胸 由于胸部外伤或医疗操作误伤造成的气胸。创伤性气胸发生率在钝性伤中约占15%～50%，在穿透性伤中约占30%～87.6%。气胸中空气在绝大多数病例来源于肺被肋骨骨折断端刺破（表浅者称肺破裂，深达细支气管者称肺裂伤），亦可由于暴力作用引起的支气管或肺组织挫裂伤，或因气道内压力急剧升高而引起的支气管或肺破裂。锐器伤或火器伤穿通胸壁后伤及肺、支气管和气管或食管，亦可引起气胸，且多为血气胸或脓气胸。偶尔在闭合性或穿透性膈肌破裂时伴有胃破裂而引起脓气胸。

（三）自发性气胸 指在无外伤或人为因素的情况下，肺组织和脏层胸膜因原有某种病变或缺陷而突然发生破裂引起的气胸。

按气胸与外界空气的关系又可分为：①闭合性气胸；②开放性气胸；③张力性气胸。

本节着重论述自发性气胸。

【病因与发病机制】

根据有无原发疾病，自发性气胸可分为原发性和继发性两类。诱发因素为剧烈运动，咳嗽，提举重物或上臂高举，用力排便等。航空、潜水作业而无适当防护措施时，从高压环境突然进入低压环境也可诱发气胸。有50%～60%病例找不到明显诱因，有极少患者甚至在卧床休息时发病。

（一）原发性气胸 又称特发性气胸，指胸部影像学未发现明显病变的健康者所发生的气胸，好发于青年人，特别是男性瘦高者。根据国外文献报道，这种气胸占自发性气胸的首位，而国内则以继发性气胸为主。本病病因和发病机制尚不十分明确。大多数学者认为由于胸膜下微小气泡（bleb）和肺大疱（bullae of lung）破裂所致。Vanderscheren根据胸腔镜下肺泡病变与胸膜粘连情况，将自发性气胸在临床上分为4级：Ⅰ级为特发性气胸，内镜下观察肺组织无明显异常；Ⅱ级为气胸伴有脏层、壁层胸膜粘连；Ⅲ级为脏层胸膜大疱和直径<2cm的肺大疱；Ⅳ级有多个直径>2cm的肺大疱。该分级方法对选择合理的治疗方法有指导意义。认为自发性气胸的形成并不一定要以大疱破裂为前提，也可能由于胸膜间皮细胞稀少或完全缺乏，在肺内压增高的情况下，空气通过大疱壁的裂孔进入胸膜腔引起，强调了胸膜间皮细胞在自发性气胸发生中起着重要作用。某些学者认为肺组织先天性发育不全是肺大疱形成的原因。也有学者提出"新膜理论"（neomembrane theory）、侧支通气障碍机制和大气污染学说等。

（二）继发性气胸 其发病机制是在其他肺部疾病的基础上，形成肺大疱或直接损伤胸膜所致。常为慢阻肺或炎症后纤维病灶（如硅沉着病、慢性肺结核、弥漫性肺间质纤维化、囊肿性肺纤维化等）的基础上，细支气管因炎症狭窄、扭曲，产生活瓣机制而形成肺大疱。肿大的气泡因营养、循环障碍而退行性变性。在咳嗽、打喷嚏等肺内压增高因素诱发下导致大疱破裂引起气胸。肺癌、结节病、组织细胞增多症X、肺淋巴管平滑肌瘤病和艾滋病也可引起继发性气胸。

（三）特殊类型的气胸

1. **月经性气胸** 即与月经周期有关的反复发作的气

胸。其发生率为女性自发性气胸的0.9%，50岁以下女性气胸患者的5.6%。其发生原因主要与肺、胸膜或横膈的子宫内膜异位（endometriosis）有关。确切的发病机制未明。

2. 妊娠合并气胸　以生育期年轻女性为多。本病患者因每次妊娠而发生气胸。根据气胸出现的时间，可分为早期（妊娠3～4个月）和后期（妊娠8个月以上）两种。其发生机制也不十分清楚。

【解剖生理】

胸膜腔为脏层和壁层胸膜之间的密闭腔隙。正常时两层胸膜紧贴着，腔内有5～15ml浆液，起润滑作用。胸膜腔内的压力比大气压低为负压，吸气时牵张肺脏膨胀。该负压随着呼吸运动变化，吸气胸廓扩大时负压变大（即胸内压更小，为－0.667～－1.33kPa）；而呼气时负压变小（即胸内压更大，为－0.4～－0.686kPa）。当胸内压力超过0.1～0.2kPa时，可使纵隔移位，静脉回流受阻，发生急性心、肺功能障碍。

【病理生理】

（一）气胸对心肺功能的影响　对心肺功能的影响决定于3个基本因素：①基础疾病和肺功能；②气胸发生速度；③胸膜腔内积气量及其压力。基础肺病变严重，气胸出现快、气量大、胸内压高，对心肺功能影响大。

（二）气胸对心、肺功能影响的主要表现

1. 肺容量缩小和通气功能降低　当肺压缩20%以上时，胸腔内压变大，失去负压对肺的牵引作用甚至压迫肺组织致肺容量减少，呈限制性通气功能障碍。

2. 气体交换功能恶化　急性气胸时被压缩的肺泡通气量减少，但最初肺血流量并不减少，可发生通气/血流比值降低或动静脉分流样效应，表现为动脉血氧合功能障碍和氧分压降低。

3. 循环功能障碍　少量气胸对循环功能影响不大。大量气胸，尤其是张力性气胸，胸腔正压影响静脉血回流，甚至压迫血管和心脏，阻碍静脉血回流右心，引起心脏搏出量降低，心率加快，血压降低，甚至发生休克。在大量或张力性气胸时，可引起纵隔移位或摆动，进一步导致循环功能障碍、心律失常、休克，或突然窒息死亡。

慢性气胸患者由于肺脏长期被压缩，通气/血流比值已自动调整而适应，故在一般活动时没有不适感觉，但在剧烈活动时则有呼吸困难症状。

【临床表现】

（一）症状　典型症状为突发性单侧胸痛，继之胸闷和呼吸困难，并可有刺激性咳嗽。这种胸痛常为针刺样或刀割样，持续时间很短。刺激性干咳因气体刺激胸膜所致。气胸量大，或伴肺部原有病变者，则呼吸困难明显。部分患者在气胸发生前有剧烈咳嗽、用力屏气排大便或提举重物等诱因，但不少患者发生于正常活动或安静休息时。年轻无肺部基础疾病者的中等量气胸可能没有不适感觉，有时仅在体检或常规胸部影像学检查时才被发现；而慢阻肺患者，即使肺压缩不到10%，亦可产生明显的呼吸困难。

张力性气胸患者常表现精神高度紧张、恐惧、烦躁、气促、窒息感、发绀、出汗，并有脉搏细弱快、血压下降、皮肤湿冷等休克表现，甚至出现意识不清、昏迷，若不及时抢救，往往引起死亡。少数患者可发生双侧性气胸，其发生率占自发性气胸的2%～9.2%，甚至达20%。以呼吸困难为突出表现，其次为胸痛和咳嗽。

部分气胸患者合并有纵隔气肿，呼吸困难更加严重，常有明显发绀。更少见的情况是在气胸发生时，由于胸膜粘连带或胸膜血管撕裂而产生血气胸。若出血量多，可表现为面色苍白、冷汗、脉搏细弱、血压下降等休克征象。但大多数患者仅为少量出血。

（二）体征　气胸少量时体征不明显，特别是慢阻肺患者，但听诊时局限呼吸音减弱具有重要意义，部分患者可出现哮鸣音。

气胸量达30%以上时，可表现为患侧胸廓饱满，肋间隙膨隆，呼吸运动减弱；叩诊鼓音，心或肝浊音区消失；语音震颤及呼吸音均减弱或消失。大量气胸时，可使气管和纵隔向健侧移位。

左侧少量气胸，有时可在左心缘处听到患者也能觉察到的特殊破裂音，称Hamman征。破裂音与心跳一致，患者左侧卧位呼气时听得更清楚。此种"有声音"的气胸常为少量气胸。

少量胸腔积液常是由于空气刺激胸膜产生的渗出液，但也可能由于气胸导致胸膜粘连带撕裂引起血气胸。

（三）影像学表现　为诊断气胸最可靠的方法。可显示肺压缩程度，肺部情况，有无胸膜粘连、胸腔积液以及纵隔移位等。

典型X线表现为外凸弧形的细线条形阴影，系肺组织和胸膜腔内气体的交界线，线内为压缩的肺组织，线外无肺纹理且透亮度明显增加。气胸延及下部则肋膈角显示更加锐利。少量气胸往往局限于肺尖部，常被骨骼掩盖。深呼气时，使萎缩的肺更为缩小，密度增高，与外带积气透光区对比更鲜明，从而显示气胸带。局限性气胸在后前位X线检查时易遗漏，透视下转动体位方能见到气胸。大量气胸时，肺被压缩聚集在肺门区呈圆球形阴影。若肺内有病变或胸膜粘连时，则呈分叶状或不规则阴影。大量气胸或张力性气胸显示纵隔和心脏移向健侧。气胸合并胸腔积液时，则见液平。若围绕心缘旁有透光带，应考虑有纵隔气肿。X线胸片，大致可计算气胸后肺脏受压萎陷的程度，这对临床处理有一定的意义。如从肺尖气胸线至胸腔顶部估计气胸大小，距离≥3cm为大量气胸，<3cm为小量气胸。简便评估方法为被压缩肺组织边缘在锁骨部为25%，气胸

宽度占总宽度的 1/4 时(外带压缩),压缩 35%,气胸宽度占总宽度的 1/3 时(外带压缩),压缩 50%,气胸宽度占总宽度的 1/2 时(外中带压缩),压缩 65%,压缩至肺门部为 90%以上(外中内带压缩),而非 100%。

CT 表现为胸膜腔内出现极低密度的气体影,伴有肺组织不同程度的压缩改变。一般应在肺窗条件下观察,含极少量气体的气胸和主要位于前中胸膜腔的局限性气胸,由于 CT 无影像重叠的缺点也可明确诊断,而 X 线平片易漏诊。多数学者认为,对外伤患者,尤其给机械通气患者做 CT 扫描时,应对上腹部、下胸部的 CT 图像进行肺窗观察,以便发现隐匿性少量气胸;CT 还可鉴别位于纵隔旁的气胸与纵隔气肿以及肺气囊,对有广泛皮下气肿的患者,CT 检查常可发现 X 线平片阴性的气胸存在。

【诊断】

根据临床症状、体征及 X 线表现,即可确诊。慢阻肺合并自发性气胸时,与其原有的症状和体征常易混淆,需借助影像学检查作出诊断。

临床上还可通过胸膜腔内测压来确定气胸类型:闭合性、开放性或张力性,用于选择治疗方法和评估预后。①闭合性气胸(也称单纯性气胸):由于胸膜破裂口较小,随着肺脏萎缩而关闭,空气不再继续进入胸膜腔。胸膜腔内压力测定可为略高的正压或负压,视气体量多少而定。抽气后,胸膜腔内压力下降,观察 2～3 分钟压力也不再上升。②开放性气胸:裂口较大,或因胸膜粘连妨碍肺脏回缩而使裂口开放,气体经裂口随呼吸自由出入胸膜腔。胸膜腔测压在 0 上下波动,抽气后压力不变。③张力性气胸,又称单向活瓣性或高压性气胸:由于裂口呈单向活瓣或活塞作用,吸气时胸廓扩大,胸内压变低,活瓣开放,空气进入胸膜腔;而在呼气时,胸廓变小,胸内压升高,压迫活瓣使之闭合。每次呼吸运动都有空气进入胸膜腔而不能排出,致使胸膜腔内空气越积越多,胸膜腔内压力也不断升高压迫肺脏,纵隔向健侧偏移,甚至影响心脏血液回流。测压时压力常超过 0.98kPa(10cmH_2O),甚至高达 1.96kPa(20cmH_2O)。抽气后胸内压可下降,但观察 2～3 分钟后压力又迅速升高。

胸膜裂口可随病情而变化,故气胸类型也可相互转换。气胸发病后超过 2 个月肺未能复张者称为慢性气胸。多由于裂口未闭,胸膜增厚或气道被分泌物堵塞,阻碍了肺的复张。胸膜腔内压力的测定有助于鉴别破裂口是否闭合。

【鉴别诊断】

(一) 巨型肺大疱　局限性或包裹性气胸应与其鉴别。两者在症状、体征和 X 线胸片上均类似,鉴别要点为:①巨型肺大疱病史长,症状发生较慢;而气胸病史短,症状往往突然发生。②大疱气腔呈圆形或卵圆形,位于肺野内;而气胸为带状气影,位于胸部外带胸膜腔内。③肺上部大疱可见基底缘向下凹陷,下缘下外方肺组织向上外方伸延,而上胸部包裹性气胸其外下方气影向外下方倾斜。④肺大疱若在下叶,则肋膈角圆钝,贴近胸壁处可见到被挤压的肺组织和(或)胸膜,气腔内无液平面;而气胸患者肋膈角可见到液平面。⑤经较长时间观察,肺大疱大小很少变化,而气胸形态则随时日而变小,最后消失。怀疑局限包裹性气胸者最好做胸部 CT 检查,能够很好地区别巨大肺大疱和局限包裹性气胸。

(二) 其他疾患　气胸还应与心肌梗死、肺梗死、支气管哮喘、支气管肺囊肿及膈疝、慢阻肺等疾病鉴别。根据病史、症状、体征、结合胸部影像学、心电图及有关检查可以作出鉴别。

【治疗】

自发性气胸的治疗需根据气胸的不同原因和类型采取适当措施,解除胸腔积气对呼吸、循环所造成影响,使肺尽早复张和恢复功能,同时也要治疗并发症和原发病。

(一) 一般治疗　患者应卧床休息和吸氧,尽量减少活动,有利于气体吸收和肺复张。无肺部基础疾病的年轻患者,如果肺萎陷在 20%以下,呼吸困难不明显者,可以采取本方法,但须密切观察。单纯卧床休息,每日可吸收胸膜腔内气体容积的 1.25%。如吸氧,面罩给氧流量 3L/min,可使气胸气体吸收率提高达 4.2%,肺完全复张时间缩短至平均 5 天(3～7 天),较一般卧床休息肺复张所需时间明显缩短。其机制是提高血中 PO_2,使氮分压(P_N)下降,从而增加胸膜腔与血液间的 P_N差,促使胸膜腔内的氮气向血液转递(氮-氧交换),加快肺复张。

(二) 排气疗法　对于呼吸困难明显、肺压缩程度超过 20%～30%、合并有肺部基础疾病者,需采取排气疗法,尤其是张力性气胸需要紧急排气。

1. 胸膜腔穿刺排气　常规选择患侧锁骨中线第 2 前肋间为穿刺进针点,少数选择腋前区第 4、第 5 或第 6 肋间为穿刺进针点,对于局限包裹性气胸需根据胸部 CT 进行仔细定位后确定穿刺进针点。于皮肤消毒后用气胸针直接穿刺入胸膜腔,随后连接于 50ml 或 100ml 注射器,或人工气胸机排气并测压,直至患者呼吸困难缓解为止。一般首次抽气不宜超过 600ml 或使胸膜腔腔内负压在－0.196～－0.392kPa(－2～－4cmH_2O)为宜,根据肺复张情况每日或隔日抽气 1 次。如属张力性气胸,需要进行持续的胸腔闭式引流,但如病情紧急,为了挽救患者生命,可行紧急胸膜腔穿刺排气,以达到迅速减压的目的。

2. 胸腔闭式引流术　对于交通性和张力性气胸、压缩范围大的单纯性气胸者,单纯胸腔穿刺抽气只能暂时缓解症状,往往需要胸腔置管持续引流,通常选择锁骨中线第 2 前肋间置入引流管;局限包裹性气胸或有胸膜粘连者,应根据 X 线透视最好是胸部 CT 定位置管;液气胸需排气排液者,多选择上胸部置管引流,有时需置上、下两根引流管。将引流管连接于水封正压连续排气装置[即水封瓶内的玻

璃管一端置于水面下1～2cm，患者呼气时胸膜腔内正压，只要高于体外大气压0.098～0.196kPa(1～2cmH_2O)就有气体排出]。如单纯持续引流较长时间肺仍不能复张，可考虑持续负压引流，在负压吸引装置与水封瓶之间接上调压瓶，调整调压管入水深度以维持吸引负压在－0.49～－1.76kPa(－5～－18cmH_2O)为宜。目前已经有一体化便携式气胸引流装置。

(三)胸膜粘连术 为了减少复发，可在胸腔内注入硬化剂，产生无菌性胸膜炎症，使脏层和壁层胸膜粘连从而消灭胸膜腔间隙。仅限于不宜手术或拒绝手术的下列患者：①慢性或复发性气胸；②双侧气胸；③合并肺大疱；④肺功能不全，不能耐受手术者。常用硬化剂有多西环素、医用滑石粉等，用生理盐水60～100ml稀释后经胸腔导管注入，夹管4～6小时后引流；或经内科胸腔镜直视下喷洒。注意以下几个方面可以提高粘连的成功率：胸腔注入硬化剂前，尽可能使肺完全复张；硬化剂注入胸膜腔后需监督患者充分转动体位，以使硬化剂与各处胸膜充分接触；夹闭胸腔引流管4～6小时后需充分引流胸腔内气体及液体，加用10～20cmH_2O的负压可以使脏层和壁层胸膜紧密贴合。若一次无效，可重复注药。肺复张并且夹闭胸腔引流管24小时后不再有气体漏出，经X线透视或摄片证实，可拔除引流管。此法成功率高，主要不良反应为胸痛、发热，医用滑石粉有报道可引起急性呼吸窘迫综合征，应密切观察。

(四)肺或大疱破口闭合法 在诊断为肺气肿大疱破裂而无其他的肺实质性病变时，可在不开胸的情况下经内镜使用激光或黏合剂使裂口闭合。

(五)外科手术 对于慢性气胸、血气胸、双侧气胸、复发性气胸、张力性气胸经内科观察治疗失败者、胸膜增厚或者粘连带致肺膨胀不全或影像学上有多发性肺大疱者，可予手术。手术治疗成功率高，复发率低。

1. 电视辅助胸腔镜手术 直视下分离胸膜间粘连，烙断粘连带；视野清晰，对较小肺大疱和破口也能发现和处理；同时做胸膜粘连术。具有微创、安全等优点。

2. 开胸手术 如无禁忌，亦可考虑。但在能开展电视辅助胸腔镜手术的单位基本已被取代。

(六)特殊类型气胸的处理

1. 月经性气胸 ①激素疗法：作用是抑制卵巢功能，阻止排卵过程及异位的子宫内膜组织脱落，达到控制症状的目的。常用的药物有孕激素、黄体酮、雄性激素等。某些避孕药物如达那唑(danazol，炔羟雄烯异噁唑)，炔诺酮(norethisterone)、异炔诺酮(noretynodrel)等也可使用。②开胸手术：适用于保守治疗无效，反复发作症状严重的患者。手术包括单纯膈肌缺损修补，部分膈肌切除缝合，部分胸膜肺切除等。③妇科手术：适用于以上治疗无效，又无再次妊娠要求，盆腔同时有子宫内膜异位症者。手术包括输卵管结扎术、卵巢切除术、子宫全切除术、双侧附件切除术等。目前认为子宫输卵管卵巢切除术是治疗月经性气胸最有效的方法，可使大多数患者获得痊愈。

2. 自发性血气胸 自发性气胸伴有胸膜腔内出血是由于胸膜粘连带内的血管断裂，可采取以下治疗：①保守治疗：抽气排液，解除压迫症状，改善通气功能。一般抽液量在1000ml左右，必要时可重复抽吸。②胸腔闭式引流：一般使用大孔径胸腔引流管做持续引流，引流管放置的位置要保证能够及时有效地引流胸腔内积血，以促使肺的复张和观察有无活动性出血。同时补充血容量，积极抗休克治疗，并且密切观察病情变化。③如保守治疗无效，胸膜腔内持续出血者，须在抗休克治疗的同时准备外科手术止血。

3. 脓气胸 由金黄色葡萄球菌、肺炎杆菌、铜绿假单胞菌、结核杆菌以及多种厌氧菌引起的坏死性肺炎、肺脓肿以及干酪性肺炎可并发脓气胸。病情多危重，常有支气管胸膜瘘形成。脓液中可找到病原菌，除适当应用抗生素(局部和全身)外，还应根据具体情况考虑外科治疗。出现包裹需要胸腔内冲洗疗法。

4. 纵隔气肿和皮下气肿 皮下气肿和纵隔气肿随着胸膜腔内气体排出减压而能自行吸收。吸入浓度较高的氧气可以加大纵隔内氧的浓度，有利于气肿的消散。纵隔气肿张力过高而影响呼吸和循环功能者，可做胸骨上窝穿刺或切开排气。

【预防】

最好的预防是去除病因。按照气胸治疗效果看，目前采用的肺大疱切除术及胸膜粘连术中，前者可最大限度地去除肺漏气的可能，后者可在再次肺漏气时保证大部分肺组织不至于萎缩，所以最好的预防在于正确的治疗。

此外，由于慢性支气管肺疾病，如哮喘和慢阻肺是继发性气胸的主要病因，积极规范性治疗是预防这类继发气胸的最好方法。

参考文献

1. Yarmus L, Feller-Kopman D. Pneumothorax in the critically ill patient. Chest, 2012, 141(4): 1098-105. 2.

2. Grundy S, Bentley A, Tschopp JM. Primary spontaneous pneumothorax: a diffuse disease of the pleura. Respiration, 2012, 83(3): 185-189.

3. Haynes D, Baumann MH. Management of pneumothorax. Semin Respir Crit Care Med, 2010, 31(6): 769-780.

4. van Berkel V, Kuo E, Meyers BF. Pneumothorax, bullous disease, and emphysema. Surg Clin North Am, 2010, 90(5): 935-953.

5. Luh SP. Review: Diagnosis and treatment of primary spontaneous pneumothorax. J Zhejiang Univ Sci B, 2010, 11(10): 735-741.

第五节 胸膜间皮瘤

白春学

胸膜间皮瘤(pleural mesothelioma)是一种与石棉相关

的恶性肿瘤，准确的发病情况不清楚，但估计在所有恶性肿瘤中少于1%。根据肿瘤的生长方式和大体形态将其分为局限型和弥漫型两种。其中弥漫型恶性胸膜间皮瘤（MPM）最常见，但也可以发生于其他部位（如腹膜、心包和睾丸鞘膜）。本病治疗非常困难，中位生存期大约1年。主要发生于有石棉职业接触的老年男性（石棉接触后20～40年）。

一、局限型间皮瘤

肿瘤局限性生长成孤立性肿块。临床上很少见，手术切除预后良好。

【病理】

局限型间皮瘤常起自脏层胸膜或叶间胸膜。呈圆形或椭圆形的坚实灰黄色结节。表面光滑，轻度分叶，有包膜。结节生长缓慢，大小不等，直径自数毫米至数厘米，大的甚至可占据一侧胸腔，重达数千克，质地坚韧。瘤体与胸膜接触面宽，凸向胸膜腔；少数有蒂状短茎与胸膜相连接，随体位变动而移位。切面呈黄色，灰黄色或淡红色。

光镜下一般分为三型：①纤维型多见，主要由梭形细胞和胶原纤维束交织而成；②上皮型罕见，主要由单层立方上皮构成；③混合型少见，为单层立方上皮细胞排列于纤维间质面上构成裂隙图像，亦有成乳头状突起，但表面为单层立方上皮，细胞无异形，乳头中心为纤维结缔组织。

局限型中约13%～25%为恶性间皮瘤。有局部侵犯性，可累及胸壁、肺、心包和纵隔，可有淋巴结转移和血行播散。

【临床表现】

本病任何年龄均可发生，以40～50岁多见，男性多于女性。一般均无症状，仅在X线检查时发现。肿块长大时可有压迫症状，表现为轻度胸部钝痛、干咳、活动时气急及乏力等。胸腔积液罕见。约1/4的病例有发热而无任何感染证据。有报道20%的患者可发生肥大性骨关节病和杵状指(趾)，大多见于肿块大的纤维型；肿瘤切除后症状明显减轻。低血糖少见，但可进展引致昏迷，偶可致命。综合360例良性纤维型间皮瘤，4%有症状性低血糖。个别病例可分泌利尿激素，有多尿表现。

胸部X线表现：呈孤立的均匀一致的球状块影，边缘清楚，偶有轻度分叶。位于肺外周，极少伴胸腔积液。肿块大者占据一侧胸腔，将气管、心脏和纵隔推向健侧。胸膜切线位摄片有时可见“胸膜斜坡”征。若发生于叶间胸膜，则肿块长轴径与叶间裂走向一致。起始于脏层胸膜的有蒂间皮瘤在呼吸时和肋骨的相对位置可有较明显的改变。分层摄影和CT扫描能显示间皮瘤的形态特征。

【诊断与鉴别诊断】

临床与影像学表现缺乏特异性，容易误诊为包裹性积液、结核球、肺癌、胸壁和纵隔肿瘤等。在B型超声波或CT导向下经皮穿刺活检，或在胸腔镜直视下多处活检有确诊价值。

【治疗与预后】

外科切除为唯一的治疗手段，切除范围务求彻底，应尽早进行。本肿瘤虽属良性，但具潜在恶性或低度恶性，可复发、转移；彻底切除常能治愈。有极少数患者在初次切除10年后仍可复发。术后应定期复查胸片或CT，一旦复发，可再次切除。

二、弥漫型恶性胸膜间皮瘤

弥漫型恶性胸膜间皮瘤（malignant pleural mesothelioma，MPM）是起源于间皮细胞的原发性胸膜肿瘤。该病发生与石棉职业接触史有明确关系。虽然在20世纪80年代西方国家石棉已经被广泛弃用，但因为潜伏期可以长至15～60年，发病率还在持续上升。我国的发病率和死亡率没有正式统计。

【病因与发病机制】

MPM在20世纪50年代以前非常罕见，60年代发现其发生与石棉暴露相关，且发生风险与石棉种类有关，流行病学资料显示：闪石、青石棉具有更高的致病风险。也有证据显示MPM的发生和非职业性环境暴露有关，有报道放射治疗可能导致MPM。有研究提示MPM在人群中有约百万分之一的自然发生率。

【病理】

MPM常起自壁层胸膜或膈胸膜。表现为多个光亮肉芽肿，呈葡萄串或菜花状，半透明，黄白色或暗红色，光滑无蒂，或沿胸膜匍匐式生长，呈厚度不等、边界不清、胼胝样增厚；如侵犯胸廓，呈“蛋壳状”癌肿表现。质地坚韧，活检后常滴出厚而黏稠的液体。若在脏层胸膜，则包裹部分或全肺，使其萎缩。胸膜腔内多含有血性液体或黄色渗出液。肿瘤组织也可使胸膜腔消失。主要侵犯胸壁、横膈、肺、心包及纵隔其他结构。淋巴和血源播散是后期表现。尸检时，胸腔内区域淋巴结转移达67%，血源播散达33%～67%，常转移至对侧肺、肝、肾、肾上腺、脑和骨等。

组织学亚型一般分为三型：①上皮型：最常见，瘤细胞为单层立方或扁平上皮细胞，细胞大，胞质多，嗜酸性，核圆大，位于细胞中央。核不规则，呈泡状，有1～2个核仁。在细胞异形及低分化区，核分裂相多。瘤细胞多排列成乳头状、片状或假腺泡结构。②肉瘤型：组织结构多样性，有的

类似纤维肉瘤、平滑肌肉瘤、恶性纤维组织细胞瘤或多形性细胞肉瘤，少数有骨和软骨化生。③混合型：由上述两型瘤组织混合存在，同一切片不同区域，部分瘤细胞呈小片、实体或裂隙管样排列，部分呈肉瘤样结构，两者相互交杂，构成瘤的复杂多样性。有非常罕见的、发展相对缓慢的组织学亚型（多褻性、高分化乳头状）。

MPM 超微结构研究显示瘤细胞质内和细胞间形成许多腔隙，表面有无数细长微绒毛，密集成刷状。细胞间桥粒大，瘤细胞之间有桥粒或紧密连接。有界间张力丝和核周张力丝。瘤细胞多形，大小不等，核大不规则，细胞内含糖原颗粒，但缺乏细胞器。可见到上皮样和纤维样细胞过渡现象，细胞间胶原纤维存在。

【临床表现】

MPM 发生于 5～70 岁的任何年龄，成人更多见，70%～80%为男性，诊断时一般在 20～40 年前有职业暴露史。典型症状是持续性胸痛和呼吸困难。可有胸腔积液、咳嗽、胸壁肿块、体重减轻、发热和出汗。少数可出现发作性低血糖、关节痛、杵状指（趾）、高血钙、血小板增多症、自身免疫性溶血性贫血、血管免疫母细胞淋巴腺病、慢性淋巴细胞性白血病、抗利尿激素分泌异常等副癌综合征。

胸腔积液多为血性，也可呈黄色渗出液；非常黏稠，甚至可拉成细丝，易堵塞穿刺针头；比重高，可达 1.020～1.028；胸水蛋白含量高，葡萄糖和 pH 常降低。胸液内透明质酸和乳酸脱氢酶浓度较高。胸液黏稠系与含有透明质酸的黏液有关，由间皮细胞所分泌，可被链球菌透明质酸酶消化。硫紫染色时呈紫色。

【辅助检查】

X 线检查以胸膜改变和胸腔积液为主。典型者为胸内侧弥漫性不规则胸膜增厚和突向胸膜腔内的多发性结节，呈波浪状阴影。并发大量胸液者，呈大片致密阴影，纵隔向对侧移位。胸腔抽液后注入空气再摄 X 线胸片更为清楚。

完整的 CT 检查应该包括肝脏和肾上腺。增强 CT 对于显示可疑的胸膜病变非常有帮助，并可对纵隔淋巴结情况作出评估（图 17-12-3）。CT 对于胸膜病变的良恶性鉴别有一定困难，但下列征象对于诊断恶性胸膜疾病有帮助（表 17-12-2）。

MRI 检查并非常规应用，但在一些碘过敏或者有潜在手术切除可能的患者，其可在 CT 基础上显示病变侵犯横膈和胸壁的情况，为个体化外科治疗提供参考。

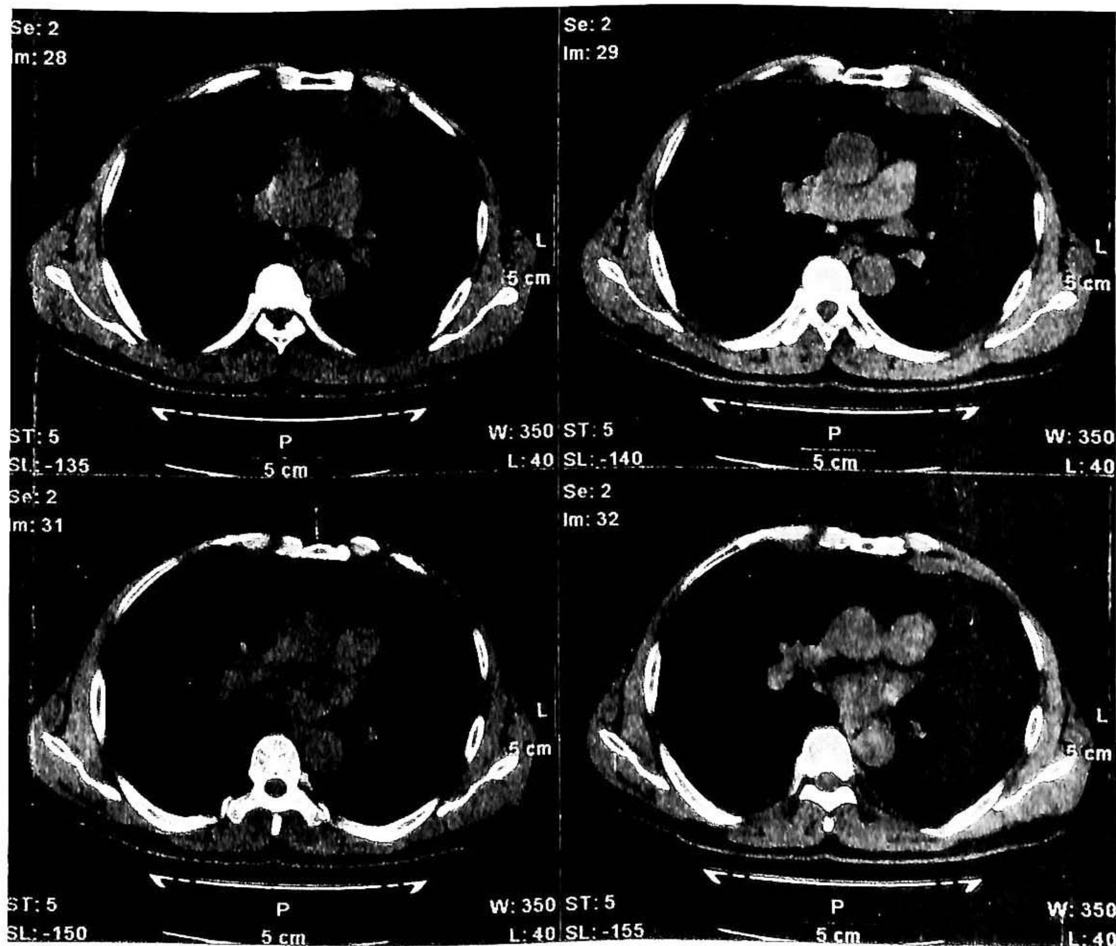


图 17-12-3 MPM 的胸部 CT 表现

表 17-12-2 恶性胸膜疾病 CT 征象

	特异性	敏感性
壳状胸膜包绕	100%	41%
结节样胸膜增厚	94%	51%
胸膜增厚>1cm	94%	36%
累积纵隔胸膜	88%	56%

PET/CT 扫描对于胸膜疾病良恶性鉴别的特异性为 88.5%,敏感性为 96.8%。MPM 的标准摄取值(SUV)要明显高于其他胸膜良性疾病;可提高判断纵隔淋巴结转移的准确性;对于外科手术前的分期和评估也很有价值。

【诊断与鉴别诊断】

典型 MPM 经常会有胸痛和呼吸困难,以及有胸腔积液、咳嗽、胸壁肿块、体重减轻、发热和出汗等症状。对有复发性胸腔积液和(或)胸膜增厚的患者,应进行以下初步评估:胸部 CT 增强检查;胸腔穿刺细胞学检查;胸膜活检(推荐胸腔镜直视下)。血清间皮相关多肽(SMRP)或骨桥蛋白水平可作为诊断参考。

鉴别原发性胸膜间皮瘤和转移性腺癌、肉瘤,以及其他胸膜腔转移性肿瘤可能很困难。这些疾病的胸腔积液性质无太多区别,而且胸水脱落细胞学检查往往阴性。针刺胸膜活检阳性率也不高。胸腔镜检查是诊断 MPM 的最好手段,能直视下对胸膜腔进行评估,直接观察肿瘤的形态、大小、分布及邻近脏器受侵犯情况,而且在直视下可多部位活检取得足够组织标本,诊断阳性率很高。一些免疫组织化学标志物如钙(视)网膜蛋白(calretinin)、Wilms 瘤基因(WT-1)和细胞角蛋白 5/6(CK5/6)对于鉴别 MPM 和转移性肺腺癌有帮助:MPM 中,上述标志物往往阳性表达,而 CEA 及甲状腺转录因子 1(TTF-1)阴性,转移性肺腺癌正好相反。

临床上本病尚需与结核性胸膜炎、其他良性包裹性胸腔积液鉴别。根据临床表现、影像学特征、胸液细胞学和针刺胸膜活检及胸腔镜检查结果,约 98%以上的病例可以确诊。

【治疗】

MPM 的治疗涉及多学科交叉,包括胸外科、放疗科以及化疗科或者呼吸内科等,治疗前必须对患者病情仔细分期,由各科有资质的专家共同拟定多学科治疗方案。

对于诊断为 MPM 的患者,治疗前需首先评估有无手术切除可能,包括胸腹部增强 CT 或 PET/CT 检查。如果有手术切除可能,接下来需要:经食管超声引导下针吸活检(EBUS FNA)了解纵隔淋巴结有无转移;腹腔镜检查除外跨脏器的蔓延;脑部 MRI 检查。

MPM 分期目前大多采用国际间皮瘤学会(IMIG)的 TNM 系统。单纯行外科手术切除的指征是临床分期Ⅰ期并且能够耐受手术的 MPM 患者;临床Ⅱ～Ⅲ期 MPM 患者需要进行多学科治疗;单纯化疗仅适合不能手术切除的Ⅳ期患者。

如果患者有胸腔积液,也需要积极处理。可以选择胸腔镜下滑石粉胸膜固定术或者放置胸腔积液引流装置。对于一些不能耐受或者不愿接受有创治疗的患者,治疗性胸腔穿刺能够起到缓解呼吸困难症状的作用。

(一)外科手术 手术前患者必须接受仔细评估。有手术切除可能的患者术前最好做单孔胸腔镜进行评估。外科手术切除方式包括:①胸膜局部切除/剥脱术(P/D),完全切除受累胸膜及生长的肿瘤。②胸膜外全肺切除术(EPP),全部切除受累及的胸膜、肺及同侧横膈膜,也经常包括心包。不管用哪种手术方式,都需要清扫纵隔淋巴结。选择外科手术治疗 MPM 目前是有争议的,因为尚未有随机对照的临床试验数据。不管 P/D 还是 EPP 都不能做到真正意义的完全切除(R0)。EPP 有很高的复发率和死亡率;P/D 可能对一些患者是更好的选择。不能根治 MPM。回顾性分析($n=663$)发现,手术方式不能影响不管在早期还是进展期的患者的生存。

(二)放疗 在 MPM 患者,放疗作为多学科治疗的一部分或者作为姑息治疗缓解胸痛、骨转移、脑转移。单纯的放疗不推荐。剂量取决于治疗的目标。放疗介入的时间需要进行多学科讨论。

EPP 以后的辅助放疗能够显著减少局部复发率;整个半胸腔高剂量放疗没有显示生存优势并且毒性明显;放疗也被用来预防胸腔侵入性操作后创口的种植。

(三)化疗 化疗作为不可手术切除 MPM 患者的单独治疗,或者作为可手术切除 MPM 患者综合治疗的一部分。对Ⅱ～Ⅲ期可手术切除 MPM 患者,可在术前或者术后接受化疗。对具有肉瘤样组织类型的Ⅰ～Ⅳ期患者均推荐进行单纯化疗。

顺铂联合培美曲塞方案被认为是治疗间皮瘤的金标准。卡铂联合培美曲塞与顺铂联合培美曲塞有类似的效果,在体力状态评分稍差的患者是不错的选择。对不能使用培美曲塞的患者,可以选择吉西他滨联合顺铂。对于需要一线使用单药的患者,可以选择培美曲塞或者长春瑞滨。二线治疗的选择包括培美曲塞(如果以前没用过)、长春瑞滨或吉西他滨。

参考文献

1. Tsao AS, Wistuba I, Roth JA, et al. Malignant pleural mesothelioma. J Clin Oncol, 2009, 27(12): 2081-2090.

2. Kao SC, Yan TD, Lee K, et al. Accuracy of diagnostic biopsy for the histological subtype of malignant pleural mesothelioma. J Thorac Oncol, 2011, 6(3): 602-605.

3. OrdonezNG. What are the current best immunohistochemi

cal markers for the diagnosis of epithelioid mesothelioma? A review and update. Hum Pathol,2007,38(1):1-16.

4. Baldini EH. Radiation therapy options for malignant mesothelioma. Semin Thorac Cardiovasc Surg,2009,21(2):159-163.

第十三章 纵隔疾病

第一节 纵隔炎

金美玲

纵隔炎(mediastinitis)可分为急性纵隔炎和慢性纵隔炎。前者有急性感染中毒症状,后者可引起上腔静脉压迫综合征或纵隔内其他器官受压的各种症状。

一、急性纵隔炎

急性纵隔炎少见而凶险,常为继发。纵隔内各个部位的感染有其特殊来源:上纵隔感染最常见于颈部感染直接蔓延;前纵隔感染一般发生于前胸部贯通伤或胸骨正中切口术后;后纵隔脓肿是结核或脊柱化脓性感染的特征性部位。

常见病因:

1. 食管穿孔 食管穿孔和破裂引起纵隔感染,可由于食管癌侵蚀、异物、误服腐蚀性异物或胃镜检查、硬质镜治疗不慎伤及管壁,食管术后吻合口漏,甚至剧烈咳嗽、呕吐导致食管下端后壁破裂(Boerhaave 综合征)所致。

2. 气管支气管穿孔 直接穿刺或钝器伤致气管破裂、气管插管或支气管镜检查时管壁损伤穿孔、气管术后吻合口瘘所致。

3. 下行性坏死性纵隔炎 由颈部筋膜间隙传播向下发展而成,口咽部及头颈部感染,导致继发的化脓性淋巴结和淋巴管炎及深处淋巴感染,继而导致坏死性纵隔炎。

4. 直接蔓延 邻近组织如肺、胸膜、淋巴结、心包等化脓性感染或胰腺炎及胰腺假性囊肿通过腹膜后感染向上扩展至纵隔,主要发生在免疫功能不全者。

5. 胸骨切开术后纵隔炎

6. 炭疽纵隔炎 由炭疽杆菌引起,最初在中东发现,美国曾报道因吸入炭疽杆菌导致的出血性纵隔炎,炭疽杆菌孢子经呼吸道进入肺中,经肺泡巨噬细胞转运至纵隔淋巴结,发生出血性纵隔炎,死亡率极高。

7. 其他 其他部位感染灶血行扩散以及胸部贯穿伤等,均可导致急性纵隔炎。

在心血管手术发展之前,食管穿孔和头颈部感染直接蔓延是急性纵隔炎的主要病因,现今最常见病因为胸骨切开术后所致。急性纵隔炎在正中胸骨切开术患者中发生率为0.5%~5%,死亡率高达7%~80%。

由于纵隔内多为富含脂肪的疏松结缔组织,淋巴组织丰富并受大血管搏动及呼吸的影响,纵隔炎症极易扩散。纵隔脓肿亦能破入食管、支气管、胸膜腔。严重时,纵隔化脓性感染可发展至坏死性纵隔炎。食管穿孔、咽后脓肿、化脓性腮腺炎、颈蜂窝织炎、齿源性脓肿及枪击伤所致者常为厌氧菌、需氧菌混合感染。术后纵隔炎常见的致病菌为表皮葡萄球菌和金黄色葡萄球菌感染。其他致病菌还包括链球菌、肺炎克雷伯菌、大肠杆菌、阴沟肠杆菌、假单胞菌和变形杆菌等。真菌感染少见,但在免疫功能低下患者中其发生率在增加。

纵隔组织具有很好的吸收能力,发生炎症时常有严重的全身中毒症状。如食管破裂引起的急性纵隔炎,其典型的临床表现为发病突然,寒战、高热,伴有胸骨后剧痛、呼吸急促和心跳增快,患者烦躁不安、有濒死感。如脓肿形成压迫气管,可产生高音调咳嗽、呼吸困难、发绀,严重时出现休克。因颈部深筋膜与纵隔筋膜相连通,颈部可出现肿胀、压痛、皮下气肿及捻发音,纵隔浊音界扩大,亦可出现特征性Hamman 征(前胸部听到与心脏收缩期同步的压榨音),但不常见。随后,可发现气管移位、颈静脉怒张等纵隔结构受压征象。

临床上常见急性纵隔炎为胸骨切开术后纵隔炎和下行性坏死性纵隔炎。胸骨切开术后纵隔炎常发生在术后两周内,患者主诉发热、心悸、逐渐加重的胸骨后疼痛以及引流处伤口红肿、渗出。常见病原体为金黄色葡萄球菌。肥胖、胰岛素依赖型糖尿病,胸廓内动脉移植是发生术后感染重要的危险因素。如术后发生胸骨裂开应怀疑纵隔炎可能,影像学检查可见胸骨裂开包括移位、旋转和胸骨线断裂,有时可见罕见的胸骨中间透亮条纹。下行性坏死性纵隔炎多



由牙源性或颈深部感染所致，发生率较低，但一旦发生来势凶险，迅速进展，病死率高。牙源性感染常见症状为发热、心跳加快、呼吸困难及牙关紧闭等。如未及时诊断和治疗，一旦形成下行性坏死性纵隔炎，死亡率可高达 25%～49%。及时发现和早期诊断，采取恰当引流方式，彻底清除坏死组织及引流脓液是降低死亡率的有效手段。

胸部 X 线片可见上纵隔影增宽、纵隔及颈部软组织间气肿，可伴有肋膈角变钝及胸腔积液表现。侧位片见胸骨后密度增加，气管及主动脉弓的轮廓模糊。形成脓肿时，可于纵隔一侧或双侧见突出的弧形阴影，气管、食管受压移位。食管碘油摄片可确定食管穿破及其部位。胸部 CT 可发现纵隔脓肿及其侵犯范围，表现为纵隔内各结构层次不清、脂肪间隙模糊、液体聚集等改变。胸部 MRI 表现为纵隔增宽，层次不清，纵隔脓肿内长 T_1、长 T_2 异常信号，壁不规则增厚，脓肿壁强化，腔内脓液不强化等表现。

本病必须采取紧急处理。除针对病因外，应尽早针对病原菌应用足量抗生素。同时应积极进行外科引流，早期引流可防止纵隔内炎症扩散。保持呼吸道通畅，必要时应给予气管插管。同时应加强营养及其他对症支持治疗。

二、慢性纵隔炎

慢性纵隔炎是由于各种原因导致的纵隔内胶原和纤维组织过度增殖、硬化的一种少见疾病，包括肉芽肿性纵隔炎和纤维化性纵隔炎两大类。本病病因复杂，组织胞浆菌、结核、曲霉、毛霉菌、芽生菌、放线菌、新型隐球菌等感染，以及一些自身免疫性疾病、Behcet 病、外伤、霍奇金淋巴瘤、结节病及药物治疗（如麦角新碱）等均可引起纵隔纤维化。少数慢性纵隔炎的患者有家族史，可合并腹膜后纤维化、硬化性胆管炎、Reidel 甲状腺炎、眼眶假瘤等。

肉芽肿性纵隔炎：是一种纵隔淋巴结疾病，由组织胞浆菌、结核或真菌感染引起。干酪样纵隔淋巴结形成单个较大团块，刺激纤维增生，最后包裹形成纵隔肉芽肿。据梅约医学中心研究，34%的肉芽肿性纵隔炎患者两年内会进展为纤维化性纵隔炎。干酪样淋巴结可侵蚀食管，导致食管破裂，亦可侵及气道，导致阻塞和出血。肉芽肿形成过程中，纵隔淋巴结可发生钙化，并且侵及气道，形成支气管结石。也会有阻塞和出血症状。

纤维化性纵隔炎：主要病因包括组织胞浆菌、结核杆菌和真菌、自身免疫性疾病、家族性多灶性硬化。研究表明其是机体对真菌、结核杆菌和其他抗原发生的迟发型超敏反应。致密纤维组织压迫和侵袭重要纵隔结构可产生一系列症状。

从病变范围，慢性纵隔炎可分为局限型和弥漫型，局限型表现为纵隔内局限的软组织肿块，好发于气管旁、隆突下、肺门上，常伴钙化。病灶早期病理改变为肉芽肿性变，晚期表现为典型的显微镜下纤维性纵隔炎的特点。患者常有如组织胞浆菌病、结核等肉芽肿病的病史，是易感人群对类似组织胞浆菌抗原的异常免疫反应。弥漫型常为特发性，临床少见，表现为纵隔内弥漫浸润、累及多个纵隔区域的无钙化团块。患者无肉芽肿疾病病史，可能与其他疾病如腹膜后纤维化等特发性纤维化疾病有关。

慢性纵隔炎因病变部位和范围各不相同，在临床上可产生多种症状。其中最常见的并发症是上腔静脉压迫症状，表现为颈静脉怒张，头面部、上胸部和上肢肿胀，同时伴有中枢神经系统症状如头疼和视觉障碍。由于梗阻发展缓慢及侧支循环建立，临床症状相对较轻。压迫邻近食管时可引起吞咽困难、胸痛、呃逆。气管支气管受累时可产生呼吸困难、咳嗽和阻塞性肺炎等症状，中叶易受累，常伴有肺中叶综合征。偶报道发生气管食管瘘。肺动脉慢性梗阻可导致肺动脉高压、右心衰等。累及肺静脉可导致肺淤血，出现咯血。部分患者因纵隔纤维化病变导致心包缩窄，可出现运动后呼吸困难、端坐呼吸。偶见压迫膈神经引起膈神经麻痹，压迫喉返神经出现声音嘶哑。

X 线可见纵隔胸膜增厚或上纵隔增宽，病变区可出现钙化影。亦可无异常发现。钡餐检查示食管狭窄。血管造影有助于了解上腔静脉及其分支的梗阻情况。胸部 CT 及 MRI 更有诊断价值。

慢性纵隔炎常需与中央型或纵隔型肺癌、纵隔恶性肿瘤相鉴别。必要时需行纵隔镜检查或剖胸探查。

对于慢性纵隔炎的治疗，如由组织胞浆菌病所致者应抗真菌治疗。纵隔肉芽肿、纤维化局限时，可外科切除，以解除器官压迫，并可行上腔静脉旁路手术，以减轻上腔静脉阻塞。对缩窄性心包炎，症状较重者可考虑外科治疗。

参考文献

1. Katabathina VS, Restrepo CS, Martinez-Jimenez S, et al. Nonvascular, nontraumatic mediastinal emergencies in adults: a comprehensive review of imaging findings. Radiographics, 2011, 31(4): 1141-1160.

2. Doddoli C, Trousse D, Avaro JP, et al. Acute mediastinitis except in a context of cardiac surgery. Rev Pneumol Clin, 2010, 66(1): 71-80.

3. Fishman AP, Elias J, Fishman JA, et al. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. New York: McGraw Hill Health Professional Division, 2008: 1560-1566.

第二节　纵 隔 气 肿

金美玲

纵隔气肿（mediastinal emphysema）是指纵隔内气体聚积，是肺泡外积气的一种形式。少量积气可无症状，如果纵隔气肿突然发生或大量气体进入纵隔，压迫内在器官时，可导致呼吸循环障碍，甚至危及生命。

【病因与发病机制】

纵隔气肿为各种原因引起的气体进入纵隔内，通常气体来源于微小肺泡破裂；也可以来自上呼吸道、胸腔内气道或消化道逸出的气体，以及脏器间隙细菌感染产生的气体；手术和创伤亦可以将气体带入纵隔内。根据来源气体的解剖分类，发病主要原因如下。

1. 源于上呼吸道的气体　主要包括头颈部感染，鼻窦、眼眶、腭骨和面部其他骨骼的骨折。气管内插管等有创检查也可以造成纵隔气肿。

2. 源于胸内气道的气体　胸部钝性损伤，特别是车祸中减速伤，因气管隆突位置相对固定，距隆突 3cm 范围内的气管、主支气管易撕裂而发生纵隔气肿。

3. 源于肺实质的气体　重症哮喘发作、潜水、Valsalva 动作等情况导致肺泡压力增高出现自发性肺泡破裂，以及少见的不明原因肺泡破裂，产生的气体进入纵隔，为自发性纵隔气肿；正压机械通气导致肺泡压力增高出现肺泡破裂，气体进入纵隔或胸腔，出现医源性机械通气所致的纵隔气肿或气胸；胸部贯通伤、肺手术、气管切开、中心静脉置管、经皮肺穿刺或经支气管肺穿刺活检等情况亦可以使肺泡内气体进入胸腔或纵隔，导致纵隔气肿。

4. 源于胃肠道及腹腔的气体　食管痉挛阻塞，易在食管下部 8cm 处发生纵行撕裂，胃肠穿孔、肾周围充气造影术或人工气腹术，腹腔内气体可经膈肌主动脉裂孔和食管裂孔周围的疏松组织进入纵隔。

气体先入肺间质，然后沿支气管和肺血管周围鞘进入肺门和纵隔，称为 Mackin 效应。急性呼吸窘迫综合征、产气菌感染、哮喘持续状态、肺间质性疾病、分娩、癫痫发作、各种钝性胸外伤、医源性损伤如正压机械通气、Valsalva 动作等均可呈现 Mackin 效应，从而发生纵隔气肿。

【临床表现】

常见症状为胸痛、呼吸困难。临床症状的严重程度与积气量、压力高低以及其发生速度有关，积气量少、发生缓慢时，可无明显症状；积气量多、压力高、发病突然时，患者常感胸闷不适、咽部梗阻感、胸骨后疼痛并向两侧肩部和上肢放射，并随运动、呼吸、体位改变而加重，严重者出现呼吸困难。咽后部或喉周围气体扩散会出现吞咽困难或发音困难，典型的表现为发出“热土豆”声音。上腔静脉受压或伴发张力性气胸时，患者烦躁不安，脉速而弱，出冷汗，血压下降，意识模糊以至昏迷。此外患者常伴有引起纵隔气肿原发病的相应症状。

体征：常见皮下气肿，为纵隔内的气体向上沿颈筋膜间隙逸至颈部、脸面部皮下，甚至扩散至胸腹皮下，相应部位有握雪感，听诊有皮下捻发音。严重者出现呼吸急促、青紫、颈静脉怒张。心尖搏动不能触及，心浊音界缩小或消失，心音遥远。纵隔气肿最典型的体征是 Hamman 征，即在心前区闻及与心搏一致的摩擦音或咔嗒音，以吸气和左侧卧位最为清晰。

【诊断】

X 线检查在诊断中非常重要，可显示纵隔积气，并勾画出壁层胸膜和其他纵隔结构。正位胸片可显示纵隔两旁有以索条状阴影为界的透亮带，一般上纵隔显示更明显，心边缘亦可见透亮带，多发生在左侧。纵隔气肿向下扩散至心脏与膈之间，使两侧横膈与纵隔呈连续状充气，称为“膈连续征”。其他征象有主动脉结突出，系其周围包绕着透光区所致。纵隔积气在侧位片上能更好地显示胸骨后积气，表现为胸骨和心脏间距离增大。后纵隔内有气体时，通常在下行的胸主动脉和腹主动脉、肺动脉等结构近端形成锐利的轮廓线。亦能在颈、面、胸部皮下组织见到积气征。X 线检查有约 10%的漏诊率，CT 检查更能明确诊断，可以发现 X 线检查不能发现的纵隔气肿，不仅能直接观察到纵隔内气体密度影的存在，并能清晰分辨与周围结构关系，同时可显示胸壁及颈部有无皮下与深部组织间气肿存在，部分病例尚能发现诱发纵隔气肿的肺内基础病变。

床旁超声检查亦有助于诊断，特别是对于重症监护病房的患者，如无法行 X 线或 CT 检查，可行床旁超声检查以辅助诊断。

根据患者有诱发纵隔气肿的相关疾病、胸骨后疼痛和呼吸困难等症状以及胸部 X 线检查发现纵隔两侧透亮带，即可诊断纵隔气肿。原因不明的颈部皮下气肿应考虑有纵隔气肿的可能。

【治疗】

少量纵隔气肿如症状不明显可不必治疗，一般 1～2 周内气体可自行吸收。但应针对原发性疾病积极处理，如积极治疗支气管哮喘急性发作，食管穿孔紧急进行修补术，气管、支气管破裂手术治疗等。

纵隔积气量大、压力高，压迫纵隔器官出现呼吸循环障碍时，应紧急处理，可做胸骨上小切口直达纵隔筋膜层，排除纵隔内气体。伴发张力性气胸者应行胸腔闭式引流术。如正压机械通气所致者，应尽快撤离正压通气，或尽量改用小潮气量通气，停用或减少 PEEP 以及改换压力限制型通气模式等。因机械通气所致纵隔气肿者常合并张力性气胸，故应密切随访胸片，一旦合并发生张力性气胸，即使气胸量很少，也应立即行胸腔闭式引流术。

吸入纯氧以置换氮气，可促进纵隔内和皮下积气的吸收。如并发纵隔炎时予广谱抗生素治疗。

发生纵隔气肿者应对患者进行密切随访，防止产生与纵隔气肿有关的更严重的并发症，如张力性纵隔气肿、张力性气胸、心包积气。患者应避免体力活动，避免咳嗽屏气等动作。

17

参考文献

1. Fishman AP, Elias J, Fishman JA, et al. Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders. 4th ed. New York: McGraw-Hill Health Professional Division, 2008:1557-1560.

2. Olson RP. Return to collision sport after pneumomediastinum. Curr Sports Med Rep, 2012, 11(2): 58-63.

3. Dixit R, George J. Spontaneous pneumomediastinum with a classical radiological sign. Lung India, 2012, 29(3): 295-296.

第三节　原发性纵隔肿瘤

张　新

原发性纵隔肿瘤(primary mediastinal tumor)中,以胸腺瘤、神经源性肿瘤和畸胎瘤多见,其他如囊肿、胸内甲状腺肿等少见。多为良性,但有恶变可能。

纵隔肿瘤常见症状包括咳嗽(60%)、胸痛(30%)、畏寒发热(20%)及气急(16%)。症状可分为局部症状及系统症状两类。局部症状由肿瘤侵犯所造成,包括呼吸困难、吞咽困难、膈肌麻痹、声音嘶哑、Horner 综合征及上腔静脉阻塞综合征等。系统症状是由于肿瘤释放内分泌激素、抗体、细胞因子等引起,典型的例子是甲状旁腺肿瘤导致的高钙血症。

【分类】

纵隔位于胸廓的中央。上自胸腔入口,下达膈肌,左右以纵隔胸膜,前后以胸骨和胸椎为界。胸骨角水平以上的区域称为上纵隔,心包前称为前纵隔,心包所在处称为中纵隔,心包脊柱之间称为后纵隔(图 17-13-1)。常见的纵隔肿瘤各有其好发部位(图 17-13-2),这对临床诊断有参考意义。

(一) 前上纵隔肿瘤　最常见的是胸腺瘤、淋巴瘤和生殖细胞肿瘤,其次是血管病变、间叶组织肿瘤、异位甲状腺或甲状旁腺。

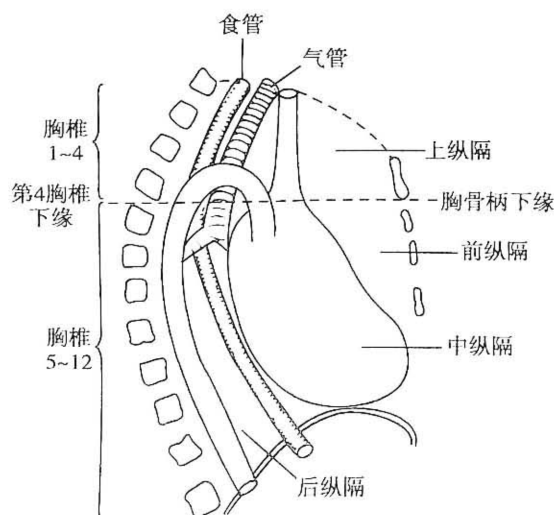


图 17-13-1　纵隔的划分

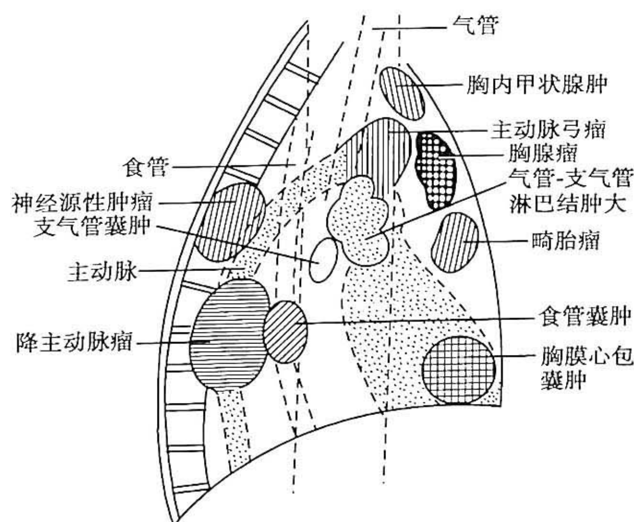


图 17-13-2　纵隔肿瘤的主要部位

(二) 中纵隔肿瘤　大多数是前肠囊肿、淋巴系统肿瘤。常见有霍奇金淋巴瘤、网状细胞肉瘤、淋巴肉瘤等。较少见的有胸膜和心包囊肿、神经管与原肠囊肿等。

(三) 后纵隔肿瘤　几乎皆是神经源性肿瘤。可原发于脊髓神经、肋间神经、交感神经节和迷走神经,可为良性和恶性。良性者有神经鞘瘤、神经纤维瘤和神经节瘤;恶性者有恶性神经鞘瘤和神经纤维肉瘤。较少见的有血管肿瘤、间叶肿瘤等。

【常见纵隔肿瘤】

(一) 胸腺瘤　多位于前上纵隔或前中纵隔,约占原发性纵隔肿瘤的 1/4～1/5,男女发病率相仿。30%为恶性,30%为良性,40%为潜在或低度恶性。根据淋巴细胞浸润情况,组织学分为 5 型:淋巴细胞型、淋巴上皮细胞型(混合型)、上皮细胞型、梭状细胞型和未分型等。临床表现:良性者常无症状,偶在影像学检查时发现。肿瘤体积较小,密度较低,紧贴于胸骨后,X 线检查难以发现,但可被 CT 发现。若毗邻升主动脉,可有明显的传导性搏动。恶性胸腺瘤易侵犯周围组织,可发生程度不等的胸骨后疼痛和气急,晚期患者可产生血管、神经受压的症状,如上腔静脉阻塞综合征、膈肌麻痹、声音嘶哑等。约 10%～75%的胸腺瘤患者可有重症肌无力的症状,但重症肌无力患者仅有 15%～20%有胸腺病变。切除肿瘤后约 2/3 患者的重症肌无力症状得到改善。少数患者可发生再生障碍性贫血、皮质醇增多症、红斑狼疮、γ 球蛋白缺乏症和特发性肉芽肿性心肌炎。X 线检查:在前上纵隔见到圆形或椭圆形块影,良性者轮廓清楚光滑,包膜完整,并常有囊性变,胸部 CT 显示病灶边界清楚,边缘光整(图 17-13-3)。恶性者轮廓粗糙不规则,可伴有胸膜反应。治疗:手术切除,如切除不彻底,有复

发和浸润转移的可能。术后予以放疗。胸腺瘤手术切除效果良好，据报道肿瘤完全切除者5年生存率达89%；另一组141例手术切除肿瘤后常规放疗(30～50Gy)的患者，5年生存率达100%，10年和15年生存率达94.7%，且只要能完全手术切除，不同分期间生存率无差别。Legg分析51例胸腺瘤手术疗效，有局部浸润者5年生存率为23%，无浸润者5年生存率达80%。



图 17-13-3 前上纵隔良性胸腺瘤心脏受挤压

（二）胸内甲状腺肿 包括先天性迷走甲状腺和后天性胸骨后甲状腺，前者少见。为胚胎期残留在纵隔内的甲状腺组织，发育成甲状腺瘤，完全位于胸内，无一定位置。后者为颈部甲状腺沿胸骨后伸入前上纵隔，多数位于气管旁前方，少数在气管后方。胸内甲状腺肿大多数为良性，个别病例可为腺癌。肿块牵引或压迫气管，可有刺激性咳嗽、气急等。这些症状可能在仰卧或头颈转向侧位时加重。胸骨或脊柱受压可出现胸闷、背痛，偶可出现甲状腺功能亢进症状。出现剧烈咳嗽、咯血、声音嘶哑时，应考虑到恶性甲状腺肿的可能。约有半数患者可在颈部摸到结节样甲状腺肿。X线检查可见到前上纵隔块影，呈椭圆形或梭形，轮廓清晰，多数偏向纵隔一侧，也向两侧膨出。在平片上如见到钙化肿瘤，具有诊断价值。多数病例有气管受压移位和肿瘤阴影随吞咽向上移动的征象。

（三）皮样囊肿 是含液体的囊肿，囊内有起源于外胚层的皮肤、毛发、牙齿等。常为单房，也有双房或多房。囊壁为纤维组织构成，内壁被覆多层鳞状上皮。

（四）畸胎瘤 为一种实质性混合瘤。由外、中、内三胚层组织构成，内有软骨、平滑肌、支气管、肠黏膜、神经血管等成分。畸胎瘤恶变倾向较皮样囊肿大，常可变为表皮样癌或腺癌。文献报道386例畸胎瘤，其中14.2%呈恶变。体积小者，常无症状，多在X线检查中发现。若瘤体增大压迫邻近器官，则可产生相应器官的压迫症状，如上腔静脉受压，可发生上腔静脉综合征；喉返神经受压，则发生声音嘶哑；压迫气管，可发生气急，患者仰卧时气急加剧。囊肿向支气管溃破，可咳出含毛发、皮脂的胶性液。胶性液吸入肺内，可发生类脂性肺炎和类脂性肉芽肿。囊肿有继发感染时，可出现发热和周身毒性症状。囊肿若在短期内迅速增大，应想到恶变、继发感染或瘤体出血的可能。化脓性囊肿破入胸腔或心包时，可发生脓胸或心包积液。X线和CT检查可发现囊肿位于前纵隔、心脏和主动脉弓交接处，少数位置较高，接近前上纵隔，也可位于前下纵隔。多向一侧纵隔凸出，少数向两侧膨出，大者可凸入后纵隔，甚至占满一侧胸腔。多呈圆形或椭圆形，边缘清楚，囊壁钙化常见，有时见特征性牙齿和碎骨阴影。

（五）淋巴瘤 多以中纵隔淋巴结肿大为特征，但也可侵入肺组织。病程短，症状进展快，常伴有周身淋巴结肿大、不规则发热、肝脾肿大、贫血等。X线检查示肿大淋巴结位于气管两旁及两侧肺门。明显肿大的淋巴结可融合成块，密度均匀，可有大分叶，但无钙化。支气管常受压变窄。

（六）神经源性肿瘤 绝大多数位于后纵隔脊柱旁沟内(图17-13-4)，也可位于上纵隔，多有被膜。X线征象为光滑、圆形的孤立性肿块。巨大肿块迫使肋间隙增宽或椎间孔增大。有时肿瘤呈哑铃状伸进椎间孔，侵入脊椎管，引起脊髓压迫症状。神经纤维瘤多见于青壮年，通常无症状。肿瘤较大可产生压迫症状，如肩胛间或后背部疼痛、气急等。

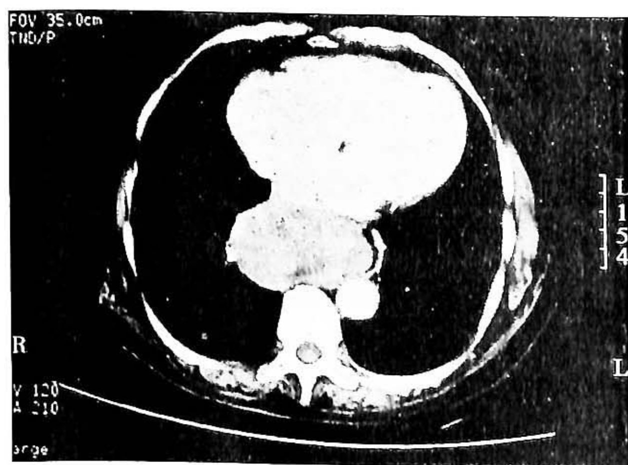


图 17-13-4 后纵隔神经源性肿瘤，肿块巨大，近椎体前方，食管被挤压左移

（七）支气管囊肿 可发生在纵隔任何部位，多半位于气管、支气管旁或支气管隆突附近。支气管囊肿多属先天性，多见于10岁以下儿童。通常无症状，若与支气管或胸膜相通，则形成瘘管。继发感染时则有咳嗽、咯血、脓痰，甚至发生脓胸。X线或CT检查在中纵隔的上中部、气管或大支气管附近，呈现圆形或椭圆形、密度均匀、边界清晰的块状阴影，无分叶或钙化。若囊肿与支气管相通，可见到液平面。

【诊断】

纵隔肿瘤在形态上与原发或继发的肺肿瘤、肿大淋巴结、血管瘤等有时颇难区别。常用检查方法如下。

（一）X线检查　透视发现肿瘤有搏动，应先明确为扩张性还是传导性搏动。如为前者，可初步怀疑为动脉瘤，可用X线血管造影或MRI证实。上纵隔肿瘤在X线透视时若随吞咽而向上移动，可初步诊断为甲状腺肿瘤。正、侧、斜位X线平片、分层片，或高千伏摄片，可明确肿瘤的部位、外形、密度、有无钙化或骨化等，从而初步判断肿瘤的类型。食管吞钡检查可了解食管或邻近器官是否受压。

（二）电子计算机体层摄影（CT）　应用CT检查对纵隔肿瘤、淋巴结肿大、纵隔脂肪组织的病变（如脂肪瘤）比其他任何X线检查法均可靠，特别是增强扫描更能区别血管。CT诊断纵隔肿瘤，淋巴结肿大准确性可达90%以上。

（三）磁共振成像（MRI）　MRI成像参数多，软组织分辨率高，切层方向灵活，图像无骨性伪影，安全可靠、无电离辐射损伤。对诊断纵隔肿瘤有独特之处。

（四）放射性核素检查　放射核素^{131}碘扫描，对异位甲状腺肿、甲状腺瘤的诊断很有帮助。

（五）支气管镜检查　普通纤维支气管镜有助于明确支气管受压情况、程度，肿瘤是否已侵入支气管，从而估计手术切除的可能性。经纤支镜定位，对气管旁、近隆突部肿块用针吸肿大淋巴结（TBNA），做细胞学检查，常可鉴别良恶性。超声气管镜是近年广泛开展的技术，它可实时显示气道外的组织结构及血管分布，在超声引导下对邻近大气道的纵隔肿瘤行细针穿刺抽吸活检（EBUS-TBNA），有助于纵隔肿瘤的病理诊断。

（六）正电子发射扫描成像（PET）　在早期对发现肿瘤和确定原发与转移，肿瘤的恶性分级和疗效预测等都有重要价值。PET不但能对肿瘤定位，而且对区别病灶良恶性有价值。

（七）纵隔镜检查　能明确气管旁、隆突下有无肿大淋巴结，并可行活组织检查明确病因诊断。

（八）经皮活检　紧靠胸壁的肿块如胸腺瘤、神经源性肿瘤可在B超或CT定位下做针吸细胞学检查或穿刺组织学检查，方法简便，阳性率高。

（九）颈淋巴结活组织检查　支气管淋巴结核和淋巴瘤常伴有周围淋巴结和颈淋巴结受累，活组织检查有助于诊断。

（十）剖胸探查　经各种检查未能明确肿瘤性质，但已除外恶性淋巴瘤者，在全身情况许可下，可做剖胸探查。

（十一）生化检查　所有前纵隔的患者，特别是年轻患者，应检查血甲胎蛋白（AFP）、β人绒毛膜促性腺激素（βhCG）、癌胚抗原（CEA）等。这些指标在恶性生殖细胞肿瘤、畸胎瘤和其他恶性肿瘤中升高。

（十二）诊断性放射治疗　经检查未能证实、但临床高度怀疑恶性淋巴瘤可试用放射治疗。恶性淋巴瘤对放射较敏感，照射20～30Gy，肿瘤迅速缩小。

【鉴别诊断】

（一）中央型肺癌　有咳嗽、咳痰等呼吸道症状，X线表现为肺门肿块，呈半圆形或分叶状。支气管检查常能见到肿瘤，痰中可查到肿瘤细胞。

（二）纵隔淋巴结核　多见于儿童或青少年，常无临床症状，少数伴有低热、盗汗等轻度中毒症状。在肺门处可见到圆形或分叶状肿块，常伴有肺部结核病灶。有时在淋巴结中可见到钙化点。PPD试验常为阳性或强阳性，鉴别困难时，可短期诊断性抗结核药物治疗。

（三）主动脉瘤　多见于年龄较大的患者。体检时可听到血管杂音，透视可见扩张性搏动。胸部增强CT或MRI可明确诊断。

【治疗】

病灶局限的恶性淋巴瘤，可进行放疗。病灶广泛者，可进行化疗。其他纵隔肿瘤的治疗方法主要为手术切除。有些纵隔肿瘤如畸胎瘤、神经纤维瘤、胸腺瘤有恶变可能，术后应辅以放疗或化疗。

参考文献

1. Mikhail M, Mekhail Y, Mekhail T. Thymic neoplasms: a clinical update. Curr Oncol Rep, 2012, 14(4): 350-358.

2. Goldman L, Schafer AI. Goldman's cecil medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders, 2011.

17

第十四章 膈肌疾病

白春学

第一节 膈肌麻痹

膈肌麻痹(diaphragmatic paralysis)系由于膈神经受损、神经冲动传导被阻断而引起的一侧或双侧膈肌麻痹上升和运动障碍。病因广泛，最常见于肿瘤所致神经受压(30%)。其他为头颈部及心脏手术、肺炎、胸膜炎、胸主动脉瘤、胸骨后甲状腺肿等造成的膈神经损害。神经系统疾病如脊髓前角炎、运动神经元疾病、带状疱疹、结核、白喉等传染性疾病也可以累及膈神经而引起麻痹。部分患者病因不明，称为特发性膈肌麻痹。

膈肌麻痹使膈肌处于松弛状态，久而久之会产生膈肌萎缩形成一层薄膜。最后形成后天性膈膨出。表现为薄膜状的膈肌与腹腔脏器明显向胸腔内膨升。

膈肌麻痹可以是单侧、双侧、完全性或不完全性。一侧膈肌麻痹可减少肺活量20%～30%，减低通气量20%。由于代偿作用，患者休息时常无症状，但会出现劳力性呼吸困难和活动能力下降。左侧膈肌麻痹后胃升高可引起嗳气、腹胀、腹痛等消化道症状。双侧膈肌麻痹可减低肺活量80%以上，导致限制性通气障碍，出现发绀、呼吸困难、端坐呼吸和低氧血症。由于肺脏膨胀不全，容易出现肺不张和反复肺部感染。

临床上根据有无严重的呼吸困难和腹部反常呼吸，结合可能引起膈肌麻痹的基础疾病即应考虑诊断。对于单侧膈肌麻痹，临床症状不明显的需要辅助检查明确诊断。具有明确诊断意义的检查包括影像学检查和膈神经电或磁波刺激诱发动作电位与跨膈压测定。X线表现单侧膈肌麻痹升高，活动减弱或消失，并且出现在吸气时健侧膈肌下降而患侧膈肌上升的矛盾运动，此种现象于急促吸气时更为明显。呼吸时可有纵隔摆动，吸气时心脏、纵隔移向健侧，呼气时移向患侧。本症诊断不难，但应与膈肌膨出、肺底积液相鉴别。

本症应于明确病因后进行针对性治疗。单侧膈肌麻痹无明显症状时，通常无须特殊治疗。双侧膈肌麻痹引起严重呼吸困难或呼吸衰竭时需用机械通气辅助呼吸。

第二节 膈肌膨出

膈肌先天性发育异常，缺乏肌肉组织，形成一层纤维薄膜，膈顶部位置明显上升，称为膈肌膨出(eventration of diaphragm)。多发生于左侧。偶可涉及部分膈肌，以右侧的前内侧部位为常见，双侧膈肌膨出罕见。

临床表现轻重不一，通常无症状，仅在X线或CT检查始时发现，由于胃肠移位，可产生饱胀、反胃、胸闷、气促等不适。于腹腔内压力增高时更为明显。婴儿因膈肌抬高，腹内脏器位置升高，致使肺下叶受压，可出现厌食、恶心、呕吐、呼吸困难、发绀，甚至急性呼吸窘迫和心血管功能障碍等严重症状。

胸部正侧位X线检查表现患侧横膈显著升高，活动受限制或消失，也可出现矛盾运动，心脏向健侧移位，吸气时更为明显。

该病应与膈肌麻痹区别，后者常有膈神经受损病史，膈肌升高、膈矛盾运动以及纵隔移位均不如膈肌膨出明显。可做钡餐X线检查与膈疝相鉴别。

本症一般不需治疗，严重影响心肺功能时，应做手术修复，使膈位置下降，能迅速改善症状。

第三节 膈疝

膈疝(diaphragmatic hernia)为腹腔内或腹膜腔后的脏器通过膈肌裂孔或缺损进入胸腔的病理状态。临床上将膈疝分为先天性、创伤性和食管裂孔疝等类型。

一、先天性膈疝

1. 胸腹膜裂孔疝(Bochdalek孔疝) 膈肌在发育过程中发生障碍时，膈肌形成薄弱点或缺损，使腹内脏器脱位从膈裂孔或缺损部位疝入胸腔。先天性膈疝中以胸腹膜裂孔

疝最为常见，约占80%～90%。双侧膈肌均可发生，左侧明显多于右侧，常发生于婴幼儿，并可伴有其他先天性畸形，如肺发育不全、先天性心脏病、消化道异常等。少数在成年后始出现症状。临床表现与裂孔大小有关，若裂孔小可无症状，往往于X线或CT检查时被发现，但狭小的疝孔亦可造成疝入的胃肠绞窄或坏死。若缺损大，大量腹腔脏器如胃、肠、大网膜等均可疝入胸腔，致使肺和心脏受压移位。患者可有恶心、呕吐、腹痛、胸闷、气促、心动过速、发绀等症状，严重者可产生呼吸、循环衰竭。胸部患侧叩诊浊音或鼓音，可能闻及肠鸣音。胸部X检查示一侧膈面轮廓不清，于胸腔内可见肠曲充气或胃泡所致的不规则透明区，常伴液平面，应与肺囊肿、气胸和包裹性胸腔积液等相鉴别。通过胃肠钡餐检查可明确诊断。

2. 胸骨旁膈疝(Morgagni孔疝)　较少见。多发生于右侧，双侧次之，左侧少见。此类疝裂孔较小，常有腹膜疝囊，一般腹腔的脏器不会大量进入胸腔。患者多无症状，亦可出现上腹隐痛、饭后饱胀等消化道症状，偶有痉挛性腹痛、呕吐等肠梗阻症状，可伴咳嗽、呼吸困难。婴儿多出现呼吸道症状，儿童则以消化道症状多见。在胸部X线片上可于右前心膈角区见一向上隆起边缘清楚的致密阴影，其内可含气体，CT扫描可明确诊断。应注意与心包脂肪垫、局部膈肌膨出或局限性胸腔积液等相鉴别。

二、创伤性膈疝

胸腹部直接的穿通伤或间接的挤压伤、挫伤、跌伤等可引起膈肌破裂，腹腔内的脏器疝入胸腔后形成创伤性膈疝。由于右侧肝脏的保护，故膈疝多发生于左侧，可伴发脾破裂产生腹腔内积血。一般外伤后立即发生，少数可于伤后数月乃至数年后始被发现。除胸腹部受伤相应的症状外，若伴明显的呼吸困难，胸腹部疼痛向肩部放射等，应进一步检查以明确是否有膈疝产生。

三、食管裂孔疝

最为常见。其病理生理机制目前还未完全明确，可能是以下多种因素共同作用的结果：①年龄相关性的或者先天性的肌肉或结缔组织改变致使食管裂孔增宽，胃食管连接部容易进入胸腔；②纤维化导致食管缩短或者迷走神经过度兴奋使胃食管连接部进入胸腔；③腹内压增加使得胃食管连接部上升进入胸腔，当腹压降低时，疝入的胃体又能回纳至腹腔内形成滑动型食管裂孔疝。肥胖、妊娠、慢性咳嗽、习惯性便秘、排尿困难、弯腰等可致腹压增高引起发病。若贲门在原位，胃的前部疝入食管前或双侧由腹膜形成的盲袋内时，即产生食管旁裂孔疝。若兼有食管旁裂孔疝、滑动型食管裂孔疝两种类型特征，称为混合型食管裂孔疝。临床上滑动型裂孔疝较食管旁裂孔疝多见，前者约占90%。本病多发生于中老年，常感上腹不适或灼痛，有嗳气、腹胀。由于贲门疝入胸腔影响食管下段括约肌功能，致使胃液反流，食管下段黏膜因反酸可引起食管炎或溃疡，有恶心、胸骨后疼痛或吞咽困难或呕血等症状，久之可产生食管狭窄。胃酸反流误吸入气道尚可产生吸入性肺炎。上述表现常与消化性溃疡、慢性胆囊炎、贲门癌等所引起的症状相混淆，应予以鉴别。食管镜检查为诊断和鉴别诊断的重要手段，患者采取头低位做钡餐检查可以确诊。

除食管裂孔疝的症状不明显者可对症处理外，其他各类型的膈疝均需手术修复。婴幼儿先天性膈疝和创伤性膈疝应尽早手术治疗。

第四节　膈肌肿瘤

膈肌肿瘤(tumor of the diaphragm)很少见，原发性更少。膈肌肿瘤分为良性和恶性肿瘤，两者发生率相仿，良性略多于恶性，女性略多于男性。发病年龄从出生28天到80岁，平均40岁。良性肿瘤以膈肌囊肿(间皮细胞囊肿或支气管源性囊肿)最为常见，而脂肪瘤是最常见的良性实体瘤，其他良性膈肌肿瘤还包括纤维瘤、血管瘤、神经鞘瘤、软骨瘤、血管内皮瘤、血管平滑肌瘤、错构瘤等。原发性恶性膈肌肿瘤以横纹肌肉瘤为最多见，其次为纤维肉瘤，其他还包括神经纤维肉瘤、未分化肉瘤、卵黄囊瘤、骨外尤因肉瘤、纤维肌肉瘤等。继发性恶性肿瘤可直接由邻近器官的肿瘤蔓延而来，亦可通过血行或淋巴转移至横膈。多数自肺、食管、胃和肝、胆囊转移，亦可来自盆腔、后腹膜、肠道、生殖器、肾脏、甲状腺。

临床早期可无症状，且无特征表现。胸部X线或CT检查时才发现。巨大肿瘤可引起下胸部疼痛，并于深吸气时加重，侵犯膈肌时，疼痛可放射至肩部。恶性肿瘤常有乏力、体重减轻和厌食。累及肺脏时可引起咳嗽、咯血或气急。左膈肿瘤由于压迫胃部而产生胃肠症状。右膈肿瘤压迫肝脏可出现疼痛和肝脏向下移位。上腹部可扪及肿块。个别患者出现呃逆。神经源性膈肌肿瘤可有杵状指(趾)和肥大性骨关节病。

胸部X线或CT检查见膈面上有边缘光滑的弧形致密影或呈分叶状，随膈肌上下活动。若肿瘤自膈肌向下生长，在左侧时于胃气泡区内可见块影，在右侧则不易显示。一般良性肿瘤除轮廓清楚外，少数可见钙化阴影。恶性肿瘤侵犯膈肌范围较大或有广泛粘连时，酷似升高的膈肌。肉瘤常较早地侵犯胸膜或腹膜，可引起胸腔积液和腹水。做X线检查时应注意与肺底肿瘤、膈下肿瘤、包裹性积液和膈疝等相鉴别。CT、经胸腔镜、腹腔镜检查可明确诊断和肿瘤的部位。

原发性膈肌肿瘤可做手术切除，良性者预后良好。恶性患者对于手术的效果依肿瘤能否切除干净和是否已向周围侵犯而异，对放射治疗多不敏感。

参考文献

1. Qureshi A. Diaphragm paralysis. Semin Respir Crit Care Med,2009,30 (3):315-320.

2. Weber C,Davis CS,Shankaran V,et al. Hiatal hernias:a review of the pathophysiologic theories and implication for research. Surg Endosc,2011,25(10):3149-3153.

3. Kim MP,Hofstetter WL. Tumors of the diaphragm. Thorac Surg Clin,2009,19(4):521-529.

第十五章　胸廓疾病

白春学

第一节　鸡　胸

鸡胸(pectus carinatum)是一组进展性的先天性前胸壁发育异常。该病定义较广,包括胸骨和(或)邻近的肋软骨先天异常的一组疾病。鸡胸往往与多种病因相关,特别是马方病(Marfan disease)、高胱氨酸尿(homocystinuria)、Morquio综合征、Noonan综合征及二尖瓣脱垂。根据畸形部位分为三种类型,其中以胸骨中下1/3交界处突起最常见,常伴两下部肋软骨凹陷,其他还有胸骨柄部和上部肋骨向前突起,以及局限性一侧几个肋软骨凸起,而胸骨则无明显改变。鸡胸对心肺功能影响较小,一般无症状,严重者可发生限制性通气功能障碍。若合并呼吸道感染,可出现咳嗽、咳痰等症状。非外科方法比如锻炼对于鸡胸的治疗无价值,手术是简单有效的方法。

第二节　漏　斗　胸

漏斗胸(pectus excavatum)和鸡胸是最常见的胸廓变形,其发病机制不清且研究结果有矛盾,是一种凹陷型的胸廓畸形,胸骨从胸骨角以下逐渐向后凹陷,以剑突部最为明显。两肋软骨可对称性或不对称性凹陷。漏斗胸与遗传有关,一般认为由于肋骨、肋软骨和膈肌的发育异常所致。可引起纵隔变形、心脏受压移位、限制性通气障碍。轻度畸形可无症状或症状轻微,严重畸形者有心肺功能不全的症状。合并支气管炎或肺炎则出现相应症状。畸形轻者不必处理,严重畸形应早期手术。

第三节　脊柱侧凸和后凸

脊柱侧凸(scoliosis)和脊柱后凸(kyphosis)是指在额面或矢状面脊柱的某一部分偏离中线。可发生于脊柱任何部位,但发生于胸部者,可对心肺功能造成影响。特发性或先天性较多,也可继发于神经、肌肉、骨骼病变或异常,以及感染、外伤、结核、肿瘤等所致。轻度畸形无自觉症状,严重者心肺受压,肺功能呈限制性通气功能障碍,通气/血流比例失调,出现心慌、气急、发育不良,并随年龄增长更为严重,最终发展为慢性肺心病,甚至呼吸衰竭或心力衰竭。低氧血症与通气/血流比例失调有关,而高碳酸血症不仅由于通气阻力增加,更由于吸气肌功能障碍。应根据患者年龄、畸形程度、心肺功能、全身状况决定是否手术治疗。外科手术矫形不仅出于整形目的,对心肺功能也有改善。早期手术效果较好。如果发生呼吸衰竭或心力衰竭,手术风险极大。合并呼吸衰竭者可机械通气治疗。近年来有报道经面罩机械通气或负压通气治疗。

参考文献

Robicsek F,Watts LT. Pectus carinatum. Thorac Surg Clin,2010,20(4):563-574.

17

第十六章　遗传性和先天性肺疾病

第一节　肺囊性纤维化

宋元林

囊性纤维化(cystic fibrosis,CF)是具有家族常染色体隐性遗传的先天性疾病,在北美洲和欧洲高加索白人中常见。这是一种单一基因突变导致的多系统功能障碍疾病,主要表现为外分泌腺功能紊乱,最常累及胃肠道和呼吸道,易反复发生呼吸道感染而引起呼吸功能不全。

【流行病学与病因】

目前世界上约有 70 000 例 CF 患者,超过 46%的患者为成人(大于 18 岁),主要是白种人。美国白人婴儿的发病率为 1/3500,亚洲人发病率估计在 1/350 000。本病预后较差,近年来营养和一系列治疗和护理技术的提高,大多儿童期诊断的患者可以活到成年,目前的中位生存年龄已达 37.4 岁。

CF 为常染色体隐性遗传疾病,其基因突变发生于 7 号染色体长臂上,氯离子通道蛋白即囊性纤维化跨膜传导调节因子(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator,CFTR)发生突变。最常见的突变是缺失 3 个碱基导致第 508 位丢失苯丙氨酸的 ΔF508 突变。目前 *CFTR* 基因突变分成 5 种类型:Ⅰ型突变是减少 DNA 转录或 mRNA 翻译;Ⅱ型突变(如 ΔF508)是在内质网发生蛋白质的装配错误,蛋白功能退化或无功能;Ⅲ型突变是出现蛋白调节功能不正常;Ⅳ型突变是细胞表面 CFTR 蛋白功能不正常;Ⅴ型突变是减少 CFTR 蛋白合成。

CFTR 在上皮细胞内是一种氯离子通道调节蛋白,但具有多种功能,除转运氯离子外,还转运碳酸氢根离子以及乙酰半胱氨酸,在呼吸道和胃肠道主要是对于调节水、盐的跨膜转运起重要作用。基因突变导致 CFTR 蛋白缺陷,并且在不同部位造成的功能变化不同。在气道和远端小肠,CFTR 缺失后影响液体分泌,液体重吸收增强,导致分泌黏液干燥。汗腺导管存在盐的重吸收障碍导致汗液 NaCl 升高,表现为皮肤盐碱症。而在胰腺和近端小肠则是液体分泌减少,导致肠道梗阻。

【病理与病理生理】

正常气道上皮表达上皮钠通道(ENaC)、CFTR 氯离子通道、钙离子激活的氯离子通道(CaCC)等。通调节上皮 Na^+ 吸收和 Cl^- 分泌使得呼吸道上皮液体层(airway surface liquid,ASL)达到大约 7μm 的厚度,而纤毛浸润在这层液体里面有规律摆动,达到有效清除液体层上方黏液的目的。CF 患者气道上皮细胞由于 CFTR 突变,在氯离子分泌减少的同时,Na^+ 的吸收增加,导致 ASL 厚度减少,纤毛摆动受到影响,加之分泌物较黏,黏液引流不畅,容易发生细菌定植,继发感染,反复发作造成化脓性支气管炎、肺部炎症,进一步引起肺不张、肺脓肿、支气管扩张。肺功能检查提示阻塞性和限制性混合型呼吸功能障碍,严重者导致呼吸衰竭,同时肺循环阻力增加,引起肺动脉高压和肺源性心脏病。(文末彩图 17-16-1)

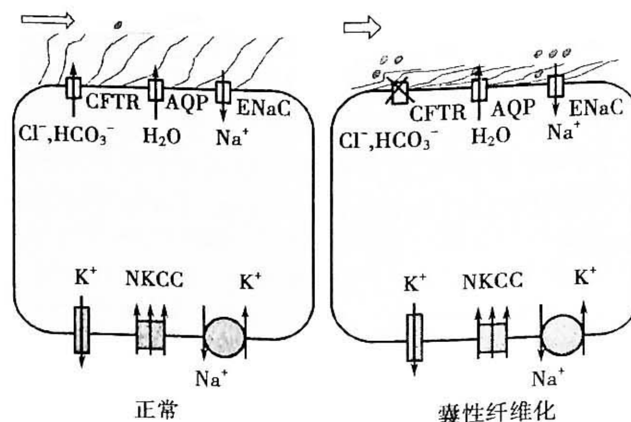


图 17-16-1　正常和囊性纤维化患者呼吸道上皮结构和功能

AQP,水通道;ENaC,上皮钠通道;NKCC,钠钾二氯协同转运体。基底膜上还有 Na^+-K^+-ATP 酶,钾离子通道

【临床表现】

绝大多数患者在儿童期即开始出现症状,18%的患者在出生 24 小时后出现胃肠道梗阻,发生胎粪性肠梗阻。

几乎所有 CF 患者都有上呼吸道疾病,慢性副鼻窦炎

导致鼻塞和鼻漏，25%患者有鼻息肉需要手术治疗。

下呼吸道病变主要症状是咳嗽、咳痰，症状在稳定和急性发作中交替，肺功能逐渐减退。CF最早的特征性病原菌是流感嗜血杆菌和金黄色葡萄球菌，反复抗菌药物应用后出现铜绿假单胞菌，常以生物膜的形式长期存在，并逐渐出现耐药。

早在儿童期就可以发现肺功能减退，主要是残气和肺总量百分比增加，提示小气道损害。

早期胸部X线表现为过度充气提示小气道阻塞，后期黏液阻塞较大的支气管出现指套症、支气管扩张，右上叶通常是最早受累也是受累最严重的部位。后期出现各种肺部并发症如咯血、气胸，最后发展为呼吸衰竭和肺心病。

我国曾报道过的20余例CF患者的临床表现与国外相仿。

【特殊实验室检查】

（一）汗液内氯化钠含量检测 汗内氯含量高于60mmol/L(成人高于70mmol/L)，钠高于80mmol/L，且能排除肾上腺皮质功能不全等假阳性原因，将对诊断有重要意义。

（二）鼻黏膜电位差(nasal potential difference, NPD)试验 直接测定刺激的CFTR分泌氯离子的功能。当汗液的氯化钠检查不能确定时，NPD是最好的确认方法。主要特征性变化是静息电位相对较高，当溶液转换为含氯化钠的溶液时，鼻黏膜电位失去向负值方向的大幅度变化。

（三）遗传学试验 当CF诊断不能肯定时，DNA分析能提供CF的直接依据，目前已经有商用试剂盒，由于存在大量CF基因突变，因此DNA分析不能作为首选的初步诊断方法。

【诊断】

有1个或多个系统的临床表现(表17-16-1)并CFTR异常的实验室发现(汗液氯离子浓度增加或异常鼻电位差)或发现2个致病性CFTR突变位点，可以建立诊断。

【防治】

95%的CF患者死于肺并发症。治疗分为三个方面：①补充足够的营养和胰酶；②防止呼吸道干燥；③抗菌药物治疗慢性感染。

营养的补充至关重要，治疗包括口服胰酶改善食物和脂肪吸收不良；保证维生素供应，以免脂溶性维生素缺乏。正确的补充胰酶和营养能够减少CF相关糖尿病的发生。

痰液溶解剂α-链道酶雾化吸入对于松解黏稠痰液效果显著。鼓励成年人做体位引流或器械辅助排痰。近年来，对症处理针对稀释呼吸道黏稠分泌物方面已进行大量研究，如使用上皮钠通道抑制剂阿米洛利(氨氯吡咪)阻止气道内钠离子重吸收，雾化高渗生理盐水或甘露醇增强水分渗出稀释痰液，从而促进黏液清除并改善肺功能。

表17-16-1 CF患者的临床特征

窦肺综合征(87%的成人CF)	消化道症状(出现在47%的成人CF)
持续的气道感染(流感嗜血杆菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞菌、洋葱伯克霍尔德菌、非结核分枝杆菌和黄杆菌)	胰腺功能不全
X线或CT显示支气管扩张	复发性胰腺炎
鼻息肉或鼻窦炎	肠道梗阻[胎粪性肠梗阻，远端肠梗阻综合征(DIOS)]
阻塞性肺疾病	直肠脱垂
咯血	肝脏(肝功能异常，肝硬化)
气胸	营养缺乏(维生素缺乏，营养不良，低蛋白血症
生殖/内分泌症状	骨骼和四肢
男性不育症(输精管缺乏)	杵状指
糖耐量异常/糖尿病	白细胞破碎性血管炎

反复慢性呼吸道感染和呼吸功能衰竭是病儿死亡的主要原因，控制呼吸道感染应针对痰菌和药物敏感情况，采用抗菌药物联合治疗至关重要。根据病情可长期或间歇用药。

对婴幼儿除行麻疹、百日咳疫苗接种外，冬季应给予多价流感疫苗和肺炎链球菌疫苗接种，并及早根治慢性鼻窦炎，防治下呼吸道感染。

晚期患者可进行肺移植。有报道本病肺移植5年生存率约50%。

参考文献

1. Atkinson JJ, Rosenbluth DB. Congenital Lung Diseases of Adulthood// Dale DC, Federman DD. Respiratory Medicine. ACP Medicine Online. New York: WebMD Inc., 2008. http://www.acpmedicine.com.

2. Boucher RC. Airway Surface Dehydration in Cystic Fibrosis: Pathogenesis and Therapy. Annual Review of Medicine, 2007, 58: 157-170.

3. Ratjen F, McColley SA. Update in Cystic Fibrosis 2011. Am J Respir Crit Care Med, 2012, 185(9): 933-936.

4. Song YL, Salinas D, Nielson D, et al. Hyperacidity of secreted fluid from submucosal glands in early cystic fibrosis. Am J Physiol Cell Physiol, 2006 290(3): C741-749.

5. Derichs N, Jin BJ, Song YL, et al. Hyperviscous airway periciliary and mucus liquid layers in cystic fibrosis measured by confocal fluorescence photobleaching. FASEB J, 2011, 25(7): 2325-2332.

17

第二节　原发性纤毛不动综合征

白春学

自1901年报道鼻窦炎、支气管扩张和右位心并存的病例后，Kartagener在1933年又完整报道了4例称为Kartagener综合征(KS)的病例。随后研究发现这类患者存在呼吸道上皮细胞纤毛动力蛋白臂缺陷，且与黏膜清除力下降和纤毛及精子运动能力障碍有关，遂将其命名为"不动纤毛综合征"。到20世纪80年代中期已经清楚认识到尽管有的患者具有纤毛运动能力，但缺乏有效的纤毛黏液清除作用，建议将该综合征命名为原发性纤毛不动综合征或原发性纤毛运动障碍(primary ciliary dyskinesia，PCD)，发病率约为1∶30 000～1∶60 000，为常染色体隐性遗传。PCD泛指所有的先天性纤毛功能障碍，而KS仅用于同时有脏器转位的PCD患者。

【病因与发病机制】

纤毛上皮分布于上、下呼吸道，耳咽管，脑及脊髓的室管膜和输卵管等处，位于精子尾部者是一种特殊的纤毛。有200种以上的蛋白和多肽参与纤毛形成和构造，大多为可在电镜下观察到(如微管)特定的轴丝状结构。还有许多其他蛋白对纤毛的组装(如微管蛋白-γ)、始动、定向和活动控制起重要作用。

正常哺乳动物的纤毛固定在浆膜附近细胞质的基体上，由9个微管三聚体构成(和其他蛋白一起)，突出于基体后进入纤毛内部在纤毛内形成9个外部微管二聚体，在二聚体环的中央有一对单体微管共同形成轴丝。每根纤毛的结构都是特有的(图17-16-2)。中央有一对典型的单体微管，周围环绕着9对二聚体(9＋2模式)，整个结构由浆膜包绕着。

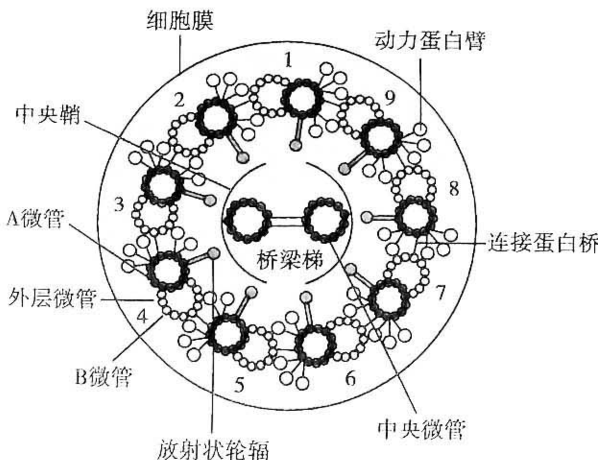


图17-16-2　正常纤毛超微结构

纤毛的运动是通过动力蛋白重链水解ATP，进而导致A微管相对于B微管进行滑动，致使纤毛在变形的微管上弯曲。外部动力蛋白臂加速外部二联体的主动滑动，但并不产生弯曲。弯曲则由内部动力蛋白臂产生。这些因素最终导致纤毛向两个不同方向运动，向前有效划动和向后回复性划动，最后产生有效的推进力。

气道黏液及其脱屑的清除有赖于黏膜纤毛运动和咳嗽清除。从鼻腔、喉至16级支气管分支的气道上皮的清除大多依赖纤毛运动。纤毛细胞覆盖在假复层柱状上皮上。每个纤毛细胞大约有200根纤毛，长度在气管内为5～7μm，在支气管的第7级分支为2～3μm。纤毛的直径为0.25～0.33μm。适当的流变学特性和正常功能的纤毛是保持黏液清除的基本要素。呼吸道内的黏液清除率分别为：鼻黏膜4.5～7mm/min，大气道3.8～4.7mm/min，大多数的气道碎屑可在6～24小时内被纤毛清除掉。

正常的纤毛摆动由3个过程组成。先是有效地向前划动，将黏液向前推进；然后是短暂恢复期，纤毛回复初始位置，但并不向相反的方向转运黏液；恢复后再行向前划动。这个周期频率为11～16Hz。所有这些需要结构和调节蛋白功能均正常的纤毛。

纤毛结构缺陷会导致纤毛活动异常和多种疾病。精子尾部也是一种特殊的纤毛，当其结构异常时会影响精子运动能力，引起不育。胚胎发育过程中，若纤毛结构异常及其缺乏正常的纤毛摆动，将随机地发生内脏旋转；在妊娠10～15天时，内脏若发生左旋转代替了正常的右旋转，即引起脏器转位。

【病理】

PCD包括纤毛结构缺陷、放射轮辐(radial spokes)缺失、微管中央二聚体缺失(一个外周的微管二聚体移位至中央)、外部或内部动力蛋白臂缺失或两者全部缺失、中央鞘管缺失(表17-16-2，图17-16-3)。KS除了上述改变外，还伴有脏器转位。

表17-16-2　原发性纤毛运动障碍的纤毛超微结构异常

缺失内部和外部动力蛋白臂	缺失中央微管和(或)中央鞘管
缺失大多数动力蛋白臂	缺失微管连接蛋白
缺失外部动力蛋白臂	二联体数目过多
动力蛋白臂异常	缺失纤毛膜轴丝
缺失内部动力蛋白臂	纤毛完全缺失
缺失轮辐	纤毛延长

【临床表现】

(一)PCD的临床特征　随发病年龄、有无脏器转位、临床症状的严重程度而存在差异。KS主要表现为支气管扩张、副鼻窦炎及内脏转位三大特征，但约半数的患者没有



图 17-16-3　PCD 电镜改变

内脏转位。作者曾经发现兄弟二人分别为 PCD 和 KS 者。

临床表现为咳嗽、脓痰、咯血、呼吸困难、肺不张、反复发生上呼吸道感染，并可伴有鼻息肉、额窦异常或副鼻窦发育不全等。中耳和耳咽管纤毛功能异常，可伴慢性复发性中耳炎、鼓膜穿孔、流脓。精子尾失去摆动能力致不育症。尽管患 PCD 的成年人亦具有正常的精液量和精子数目，但仅有 30%以下的精子有运动力。患 PCD 的女性虽可生育，但由于输卵管纤毛功能改变而致生育力下降。胚胎纤毛细胞的纤毛结构异常可致内脏完全性或部分转位。患者常有乳突、鼻甲、筛窦、增殖体扁桃体、鼻息肉或肺叶切除术等外科手术史。尽管发病的平均年龄为 16 岁，但大多数病例幼时即有鼻塞、脓痰或呼吸困难。有报道 1 例新生儿在出生时即有较多的黏痰，生后 30 分钟即出现呼吸窘迫，发现右位心后才考虑到 KS。

（二）胸部影像学检查　CT 检查可发现鼻窦炎和支气管扩张（图 17-16-4，图 17-16-5），KS 可发现右位心（图 17-16-6）。有报道 PCD 患者中 97%有肺过度充气，90%有支气管壁增厚，63%有节段性容量丧失或实变，43%有节段性支气管扩张，少数患者影像学检查正常。肺功能检查可发现中度至重度的阻塞性通气功能障碍，常与气流受限有关，或表现为阻塞性和限制性通气功能障碍。

【辅助检查】

筛选试验主要为糖精试验、纤毛运动分析和放射性核素检查，确诊需要透射电镜检查。

（一）糖精试验　正常时纤毛摆动能将黏液从鼻甲移至鼻咽部及从支气管移至口咽部。将糖精置于下鼻甲前端可被向后转运至舌部。感觉到甜味的时间在正常人为10～20 分钟，PCD 患者需 60 分钟以上。囊性纤维化和支气管扩张患者的平均鼻纤毛清除时间为 30 分钟。这个试验简单易行，价格便宜，且对 PCD 诊断敏感，但特异性不高，仅可作为筛选试验。

（二）纤毛运动分析　包括量化测定纤毛摆动频率及观察纤毛运动的摆动方式。纤毛正常的摆动频率为 12～



图 17-16-4　PCD 鼻窦炎改变

14Hz，PCD 患者纤毛摆动频率下降（平均约 8Hz）。运动障碍者为非前后弯曲运动的摆动方式，而且不协调、摇摆、旋转性运动或运动消失。

（三）放射性核素　也可通过放射性核素的清除来评价黏膜纤毛转运功能。将^{99m}Tc 标记的白蛋白置于下鼻甲上通过闪烁照相机观察，PCD 患者很难观察到标记小滴的运动。另外还可将放射性核素标记的白蛋白溶解在生理盐水中雾化吸入，通过闪烁照相机评估全肺清除力。正常转运率为 3.8～4.7mm/min，PCD 患者明显降低。也可以相同的技术，吸入^{99m}Tc 标记的特氟纶颗粒，并于 2 小时测定清除率。健康非吸烟者仅残留 29%～42%的放射性核素，然而 PCD 患者可残留 73%～99%。由于咳嗽能有效地排除这些颗粒，应在研究中避免。支气管炎、支气管扩张以及慢阻肺患者的清除功能亦受损，降低了此方法的特异性。

（四）透射电镜　用透射电镜进行轴丝超微结构的细致观察有助于确立 PCD 诊断。通过支气管镜获得的气管或支气管上皮组织均可用于该检查。通过在下鼻甲水平刷检鼻黏膜来获得纤毛上皮，将其贴于镜头纸上，经 2.5%戊二醛固定后用于透射电镜检查。需强调的是患呼吸道病毒性疾病时可发生中央和外周轴丝的增加和减少，须在 10 周以后获取标本。对内部和外部动力蛋白臂、微管连接蛋白及放射状轮辐的数目、纤毛摆动轴定向、异常微管的构造以及纤毛的聚合进行定量测定可以鉴别 PCD，然而也有纤毛超微结构正常的 PCD 病例报道。

【诊断与鉴别诊断】

对儿童或成人慢性和难治性鼻窦和肺感染应考虑 PCD。对少儿时期即开始有鼻塞、脓痰或呼吸困难现象，伴鼻窦炎、支气管扩张和右位心者，更应考虑该病。对 PCD 的完整评价需包括临床评估、筛选试验和确诊检查以排除其他鼻窦或肺疾病。

确诊须根据典型临床表现和黏膜活检透射电镜检查，

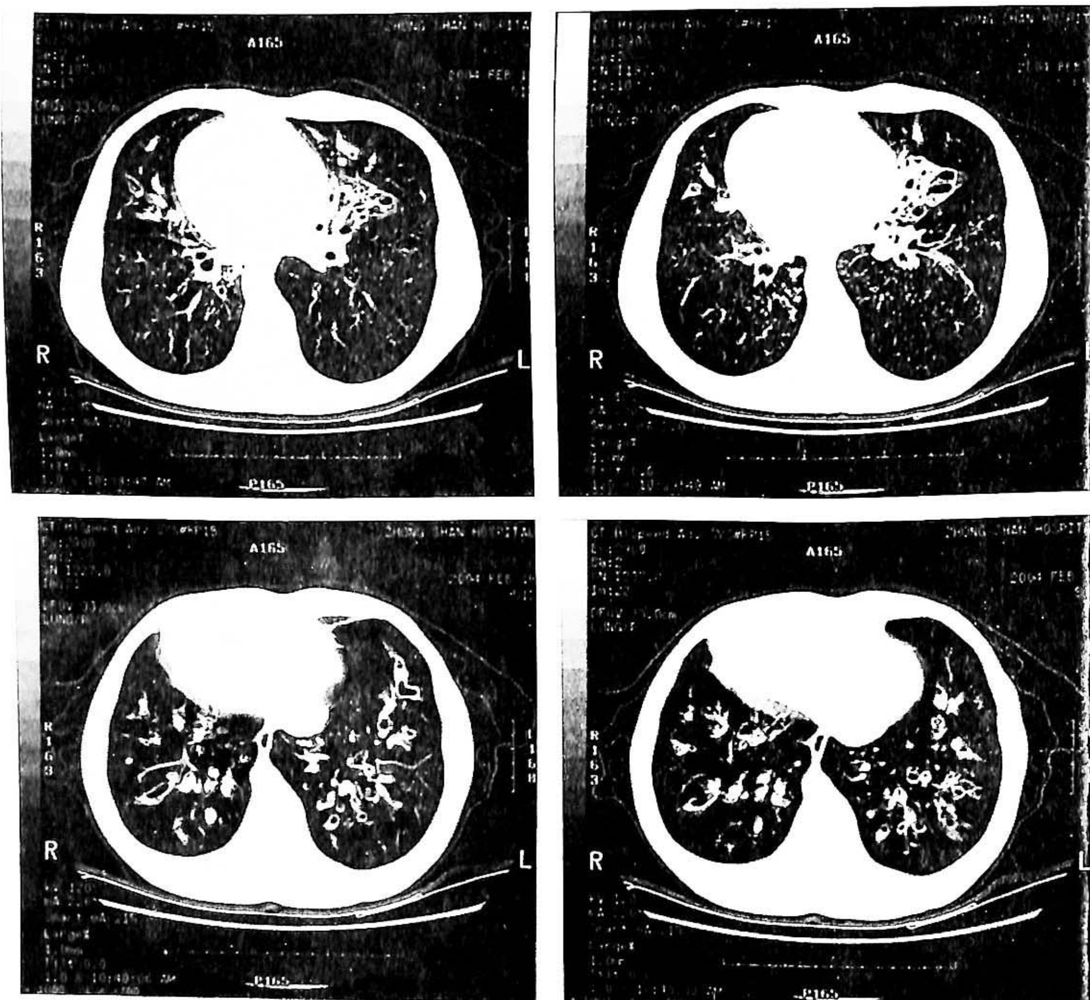


图 17-16-5　PCD 支气管扩张改变



图 17-16-6　KS 右位心改变

然而需与其他鼻窦肺综合征如囊性纤维化、常见的免疫缺陷和韦格纳肉芽肿进行鉴别诊断。因为各种免疫异常也可反复发生呼吸道感染和纤毛运动障碍，但是 PCD 患者免疫学检查一般正常。除非患者伴有脏器转位，在进行 PCD 广泛检查前应先排除上述可能的原因。

【治疗】

治疗与其他原因的支气管扩张类似，主要为抗生素抗感染以及祛痰药和肺物理治疗促进痰液排出，同时积极治疗副鼻窦炎。也可应用流感病毒、肺炎链球菌和嗜血流感疫苗等提高免疫功能。但很少有严格设计的临床试验研究抗生素和肺物理治疗对 PCD 的客观作用和预后影响。有研究给 22 例患者预防性应用抗生素和肺物理治疗时随访了高峰呼气峰流速和用力肺活量。在中位期为 3.5 年的随访过程中，高峰呼气峰流速从占正常预计值的 64％上升至 82％，用力肺活量从 79％上升至 92％。给予这种预防治疗的患者较少有支气管炎加重，然而 1 秒用力呼气量并未改变。

在 PCD 患者中，流感嗜血杆菌是最常分离到的病原体，其次为肺炎链球菌、金黄色葡萄球菌、铜绿假单胞杆菌、大肠杆菌和其他链球菌属。抗生素可周期给予、持续用药

或仅在加重期使用，但是持续用药很易产生耐药或二重感染。

病变局限，有手术适应证者可考虑手术治疗，但需要考虑个体差异。慢性鼻窦炎可考虑外科手术治疗，对于抗生素疗效好者很少需要进行肺叶切除。对晚期病例可考虑肺移植。

【预防与预后】

与囊性纤维化不同，PCD患者往往不一定持续存在呼吸道感染，较少定植铜绿假单胞菌。大半患者能过正常生活，只有少部分患者发展成致残性肺疾病。寿命受支气管扩张的严重程度左右，病变轻者可不受明显影响。对于重症患者，可像治疗囊性纤维化一样（参见本篇第六章“支气管扩张”），通过抗生素和积极的医疗护理来防止或延缓疾病进展，进而延长寿命。

参考文献

1. Bi J, Bai CX, Qiao RL. A 27-year-old Chinese man with recurrent respiratory infections. Chest, 2010, 137(4): 990-993.

2. Bush A, Chodhari R, Collins N, et al. Primary ciliary dyskinesia: current state of the art. Arch Dis Child, 2007, 92(12): 1136-1140.

第三节　肺泡微结石症

白春学

肺泡微结石症（pulmonary alveolar microlithiasis, PAM）是原因未明的两肺肺泡内存在无数微结石的罕见疾病。已报告的病例中一半以上有家族史，大多为同胞，但很少发生在双亲和子女之间。虽然这提示先天性代谢异常或环境因素可能影响其发病，但患者血清钙磷水平均正常，提示代谢异常一说难以成立。近年报道逐渐增多，年龄可从早产儿到80岁老人，性别没有明显差别。

微结石直径通常为0.02～3.0mm，大多沉积在肺泡腔，偶尔存在于肺泡腔外的支气管壁和间质或肺外。单个微结石呈圆、卵圆形或不规则形状，有同心圆性分层外观。电镜下为球状或不规则形状，外层表面为粗糙颗粒状。化学分析和能量-分散X线微分析（energy-dispersive X-ray microanalysis）表明微结石是由钙磷组成。在发生典型致密钙化前可存在非钙化期。疾病早期肺泡壁可保持完整，后期可因间质纤维化导致肺泡壁增厚，有时可合并巨细胞形成。肺尖部易发生胸膜和肺内肺大疱。

在发现微结石前大多数患者并无症状，常于体检或调查其患微结石的同胞时发现。胸部X线有时揭示两肺野几乎全部实变，呈现“暴雪”样改变，只有很少含气肺泡时还无症状，形成特有的X线和临床表现不一致现象。临床可表现为胸痛、干咳、活动后气促。随访可发现呼吸困难、发绀、咯血和杵状指（趾）。病情进行性发展时最常见症状是运动后呼吸困难，少见咳嗽、咳痰。患者可咳出微结石，病情继续进展可出现肺底呼吸音减低、氧合功能受损、发绀、杵状指（趾），甚至发生呼吸衰竭，右心室肥厚和右心功能不全。

X线表现为两肺弥漫性分布，以两肺下野及内侧带为主肺尖部较少的密集细小细砂样结石影。单个结石，边缘锐利。可伴胸膜增厚，但实质上可能是大量微结石在胸膜下肺实质内沉积的视觉作用，产生邻近胸膜的致密白线，而不是真正的胸膜增厚，疾病进展时胸片可见微结石增加。胸膜下肺大疱破裂可产生自发性气胸，肺内肺大疱破裂可产生间质肺气肿。用^{99m}Tc磷闪烁扫描法检查时，如果发现微结石摄取示踪剂，可表明有通过肺泡毛细血管膜的活动性代谢性交换。

通常根据典型的X线及其与临床表现不一致而作出诊断。咳出微结石者有助于明确诊断，也可通过支气管肺泡灌洗或经纤维支气管镜肺活检在标本中发现微结石，很少需开胸肺活检来诊断。血液实验室检查少有阳性发现。肺功能检查结果可因微结石沉积的范围和有无肺间质纤维化而异，可伴有残气量和功能残气量显著减少，肺活量、每分钟最大通气量和动态顺应性相应减少，弥散功能减退，肺泡动脉氧分压差增加和低氧血症。本病应与粟粒性肺结核、硅沉着病、特发性肺含铁血黄素沉着症等鉴别。

目前尚无特效的治疗方法，支气管肺泡灌洗无明显疗效。国外已有肺移植的报告，但其疗效还有待于严格评价。日常生活中应注意减少运动或劳动的强度，并应注意防治呼吸道和肺部感染。

参考文献

鲁沈源，白春学. 肺泡微石症的诊治进展. 中华结核和呼吸杂志，2010，33(8)：616-618.

第四节　先天性肺发育不全

白春学

先天性肺发育不全为不明原因的胚胎期肺发育障碍。可分为：①肺缺如（pulmonary agenesis），可缺少一叶肺、一侧肺，甚至双侧肺，没有支气管、血管供应或肺实质迹象。②肺发育不全（pulmonary aplasia），只残留盲端支气管而没有血管和肺实质。③肺发育不良（pulmonary hypoplasia），肺的形态变化不大，但气道、血管和肺泡的大小和数量均减少。常累及全肺，伴同侧肺动脉畸形和异常肺静脉引流，也可与其他先天性畸形同时存在，如Kartagener综合征的右位心（参见图17-16-6）。一般情况下可无明显临床症状，依其本身和其他部位的畸形程度，以及有无呼吸道感染而异。若出现胸痛、胸闷、气短等情况可能导致误诊。体检可发现两侧胸廓不对称、呼吸运动减弱、

受累肺呼吸音减弱。可根据纤维支气管镜检查、支气管碘油造影和肺血管造影诊断。胸部CT和纤维支气管镜等检查有助于鉴别诊断。肺不发育的CT检查可见肺叶团状，条状实变，发育不全表现为肺体积缩小，多囊状改变，肺叶血管纹理稀疏等。合并感染时应积极给予抗生素治疗，必要者可手术切除。

参考文献

陈云涛，朱丹，陈志凡. 成人先天肺不发育和发育不全的CT诊断. 西部医学，2009，21(3)：450-452.

第五节 单侧透明肺

白春学

单侧透明肺(unilateral hyperlucent lung)病因不明，可能与发育异常或婴幼时期感染病毒有关。一般无症状，少数患者可表现为咳嗽、咳痰、气急或咯血。胸部X线示肺透亮度增加，肺门及周围血管阴影减少。肺功能检查可发现呼气时轻至重度气道阻塞，肺总量正常或轻至中度减少，但纤支镜检查可无支气管狭窄证据。支气管碘油造影可见支气管扩张。病理活检主要为支气管或细支气管炎症。根据临床和X线特点可明确诊断，但需与单侧肺动脉发育不良和支气管腔内不完全阻塞引起的类似影像学改变鉴别。单侧肺动脉发育不良可造成一侧肺动脉灌注缺少，支气管腔内不完全阻塞性病变可引起远端肺通气减少、局部肺泡低氧和肺血管收缩，最后造成受累肺动脉灌注减少。普通影像学很难将这两种现象与不明显的单侧透明肺区分。无症状的单侧透明肺可不予处理，有严重或反复感染时，可考虑手术切除。

参考文献

侯印西，毕立军，姜荣兴，等. 特发性单侧透明肺的影像诊断. 实用放射学杂志，2006，22(10)：1207-1210.

第六节 先天性支气管囊肿

白春学

先天性支气管囊肿(congenital bronchogenic cyst)是胚胎发育时期气管支气管树分支异常的罕见畸形，分为纵隔囊肿、食管壁内囊肿和支气管囊肿。也有报道支气管囊肿偶发于前胸壁皮下、胸膜、心包内、胃壁、肾上腺区，甚至发生于椎管内者。可为单发或多发，为数毫米至占据一侧胸廓的1/3～1/2大小。病理检查可见囊肿为单房或多房，薄壁，内覆呼吸性上皮，通常充满黏液样物质。囊壁可含黏液腺、软骨、弹性组织和平滑肌。不与支气管相通，感染后可充满脓液或空气。支气管肺囊肿多见于下叶，两肺分布均等。典型X线表现为孤立的边界清楚的圆或卵圆形阴影，密度均匀。除非感染，否则不与支气管相通为其特征。75%的病例可在不同时间段发生感染。建立交通后囊肿含有空气或同时含有液体。纵隔支气管囊肿大多位于隆突附近，通过蒂与一侧支气管相连。多为孤立性和位于后纵隔，中纵隔次之，上纵隔最少。可因周围结构的压力产生症状。X线见隆突附近边缘清楚、密度均匀的圆形、卵圆形或块影，常略偏右，覆盖肺门，呼吸可引起其形状改变，但很少与气管支气管相通，囊壁少见钙化。婴幼儿时期的纵隔囊肿可压迫大气道引起呼吸困难、哮鸣或持续性咳嗽，运动时明显加重。一些成人的纵隔支气管囊肿可长到很大而没有症状。

囊肿小且无症状者可不予治疗，张力性囊肿且反复感染者可考虑手术。位于纵隔内者可用纵隔镜切除。

参考文献

1. 施谷平，胡瑞行，杨欣刚，等. 先天性支气管囊肿17例误诊分析. 临床误诊误治，2008，21(12)：58-59.

2. Goldman L，Schafer AI. Goldman's cecil medicine. 24th ed. Philadelphia：Saunders，2011.

第七节 气管-食管瘘

白春学

气管和食管之间的瘘管可为先天性或后天性，并可分为气管-食管瘘(tracheal esophageal fistula)和支气管-食管瘘。虽然先天性异常通常在新生儿即可发现，但是前一类型可直到青少年甚至成年才被明确诊断。大部分病例有长期喂奶呛咳史或咳嗽史，常咳出食物颗粒，偶尔合并支气管扩张。引起后天性气管和食管异常交通的常见原因是食管癌，某些病例可发生在放疗后，发生率可达5.3%左右。一旦出现这种并发症，预后极差，大多数病例存活时间仅为几周或几个月。后天性气管-食管瘘也可由气管导管气囊压迫气管、外科手术创伤、钝性损伤、颈部放射治疗并发症和异物引起。可依靠CT检查发现，纤维支气管镜和吞钡检查可明确诊断。治疗主要依靠外科手术，无条件耐受外科手术者，可试用医用胶封闭或支架治疗。

第八节 肺隔离症

白春学

肺隔离症(pulmonary sequestration)为先天性发育异常，表现为一部分肺组织与正常肺分离，单独发育并接受体循环血液供应。可根据解剖分为肺内和肺外隔离症两种类型。

近2/3的肺内隔离症位于左下叶后段脊柱旁沟内，其余的位于右下叶相应部位，上叶很少受累。血液供应主要来自降主动脉及其分支，部分来自腹主动脉及其分支。静

脉主要回流入肺静脉产生分流，个别进入下腔静脉或奇静脉。受累肺的形态学改变因隔离肺组织的发育程度、感染或阻塞的程度而不同。异常肺组织通常可与周围肺组织很好的分开，包含一或多个囊腔，其内充满黏液，合并感染可有脓液。显微镜下可见囊肿类似于扩张的支气管，带有呼吸道上皮，偶有软骨，合并感染时上皮通常减少或阙如。通常临床为非特异性表现，大多在合并呼吸道感染时才有症状，表现为下叶肺炎的症状和体征，通常为化脓性，偶尔为结核、诺卡菌或曲霉感染。

肺外肺隔离症少见，可合并其他先天性异常。90%发生在左半隔，可位于下叶与膈肌间、膈下、膈肌内或纵隔中。血液供应通常来自腹主动脉及其分支，静脉回流通常经由体静脉、下腔静脉、奇静脉或门静脉系统，产生左右分流。形态学可见隔离的肺组织完全包被在胸膜囊内，有很多淋巴管道。切面为棕褐色海绵状组织混有不规则排列的血管，气道数量较少，分散着软骨和浆液黏液腺，肺组织常不成熟。年长儿童和成人还可见到纤维化和炎症。由于被包裹在胸膜囊内，除非与胃肠道相通，否则很少合并感染。

肺隔离症的X线表现主要为圆形、卵圆形或三角形分叶状块影，密度均匀，与支气管或胃肠道相通合并感染后，可见囊肿含气，甚至出现液平面。应与肺炎、肺脓肿和肺囊肿鉴别。支气管碘油造影可见正常支气管受压，主动脉造影可显示异常的血供分支有助于鉴别诊断。三维动态增强磁共振血管造影可显示其异常供血动脉和引流静脉，甚至清楚显示其分支和行程，有利于确诊此病和制订手术治疗方案。治疗主要依靠手术切除。

参考文献

陈勃江，高俊，李为民，等. 成人肺隔离症16例临床病理特点及误诊分析. 中华内科杂志，2012，51(1)：42-45.

第十七章　通气调节异常

第一节　原发性肺泡低通气

张静　何礼贤

原发性肺泡低通气(primary alveolar hypoventilation，PAH)是一种原因不明的呼吸调节异常，以慢性高碳酸血症和低氧血症为特点，而不存在神经肌肉疾病或阻塞性通气功能障碍。

自主呼吸由化学感受器和呼吸中枢调节，使 $PaCO_2$ 和pH保持在狭窄的生理范围内。PAH的发病机制可能和代谢性呼吸中枢调节有关。患者的呼吸中枢对 CO_2 刺激的敏感性和反应性降低，致使肺泡通气减少，从而导致持续存在的高碳酸血症和低氧血症。动物研究以及一些家族性PAH的病例报道提示PAH的发病可能存在遗传因素。

任何年龄均可发生，多见于20～50岁的男性。典型者呈隐袭发展，首次发病常表现为应用常规剂量镇静或麻醉药物后出现严重呼吸抑制。随着疾病进展及通气不足至一定程度，逐渐出现乏力、疲倦、记忆力减退、白天嗜睡、睡眠紊乱和晨起头痛，严重者可出现发绀、红细胞增多、肺动脉高压和充血性心力衰竭。因化学感受器和中枢通气驱动障碍，即使已经出现严重的动脉血气异常，患者仍可没有明显的呼吸困难。如不治疗，通常在数月或数年内进行性加重，最终死亡。

PAH诊断的依据是患者存在慢性呼吸性酸中毒而没有呼吸肌力不足或通气机制障碍证据。由于患者检查时可能自主过度通气，$PaCO_2$ 可降至正常甚至更低水平，所以单次动脉血气分析不一定能揭示高碳酸血症，但 HCO_3^- 增加需怀疑本病。实验室检查可发现，尽管呼吸力学和呼吸肌强度无异常，但患者对高 CO_2 和低氧刺激的通气反应明显减弱或丧失。屏气时间可明显延长而没有任何呼吸困难感觉。PAH患者通气水平低于正常，但是在清醒时的呼吸节律可保持正常；睡眠时，由于呼吸主要依赖于代谢性呼吸控制系统，因此典型者通气功能进一步恶化，伴随频繁出现的中枢性呼吸浅慢或呼吸暂停。

PAH应与其他继发于脑干或化学感受器病变的中枢性低通气综合征相区别。临床包括神经系统检查可提供线索，肺功能和睡眠呼吸监测对诊断和鉴别诊断具有重要价值。临床表现、自主高通气减弱，以及最大吸气和呼气压力测定有助于和神经肌肉疾病引起的低通气疾病相鉴别。

部分PAH患者对茶碱、黄体酮、呼吸兴奋剂等具有较好的药物反应。镇静药物可导致急性呼吸衰竭，应慎用。由于许多PAH患者存在高碳酸血症和低氧血症，

因此给予合理的氧疗能防止长期低氧血症的组织损害，降低肺动脉高压，降低死亡率。大部分患者上述方法治疗效果不佳，需给予机械通气呼吸支持，常用无创正压通气。其适应证为：①具有夜间低通气症状如白天嗜睡、早晨头痛、疲乏、噩梦及遗尿；②休息时呼吸困难；③导致肺动脉高压和肺心病时的低通气；④吸氧时仍存在夜间低氧血症（动脉血氧饱和度<88%）。植入性膈神经起搏及机械通气可改善长期预后，大部分患者仅在睡眠时接受此类治疗即可。

参考文献

Chebbo A, Tfaili A, Jones SF. Hypoventilation syndromes. Med Clin North Am, 2011, 95(6): 1189-1202.

第二节　睡眠呼吸暂停低通气综合征

李善群

睡眠呼吸暂停低通气综合征（sleep apnea hypopnea syndrome, SAHS）是一种常见的睡眠呼吸紊乱疾病，睡眠呼吸暂停指睡眠过程中口鼻呼吸气流消失或明显减弱。包括阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, OSAHS）、中枢性睡眠呼吸暂停综合征（central sleep apnea syndrome, CSAS）和混合性睡眠呼吸暂停综合征（mixed sleep apnea syndrome, MSAS）。OSAHS最常见，国外资料显示成年人中男性患病率达4%～24%，女性达2%～9%，肥胖者高达50%以上。CSAS一般不超过呼吸暂停的10%，起病隐匿，可出现与OSAHS相同的临床损害，危害较大。鉴于SAHS是多种全身性疾病独立危险因素，易发生夜间猝死，需高度重视和积极应对。

【发病危险因素】

（一）性别、年龄和肥胖　OSAHS常见于男性及妇女绝经前。男性发病率显著高于女性，男女性发病比例约(2～3)：1；女性绝经后发病率明显增加，与男性相近。OSAHS好发于中老年人群，随年龄增加而加重。肥胖致口咽部黏膜下脂肪沉积，特别是在软腭水平，加剧上呼吸道阻塞。

（二）上呼吸道疾病　鼻息肉、鼻甲肥大及慢性鼻炎等致鼻腔阻塞，扁桃体肿大、慢性咽炎导致黏膜肿胀、增厚及舌肥大、舌根后坠等因素使咽腔狭窄，加重打鼾，并反复发生呼吸暂停。

（三）肌肉因素　任何因素致气道肌肉张力低下皆可致夜间发生上气道阻塞。

（四）神经、体液及内分泌因素　神经因素、绝经后妇女、肥胖、肢端肥大症及甲状腺功能减退患者等均易发生夜间呼吸暂停。

（五）先天性因素　颈短、颅面畸形、下颌畸形等均可使咽腔的正常解剖发生改变，出现上呼吸道狭窄。

（六）种族及遗传因素　年轻的非洲裔美国人与高加索人相比，发生OSAHS的危险性明显增加，且这些种族的差异随着年龄增长而下降。非肥胖OSAHS患者存在家庭聚集，有一定遗传特性。

（七）乙醇及药物　乙醇及安眠镇静药可降低上气道肌肉张力，抑制觉醒反应，抑制网状激动系统的效应，降低颏舌肌对低氧及高碳酸血症的反应，发生OSAHS。

（八）神经系统的损害　中枢神经系统疾病如肿瘤、外伤、血管栓塞、颅内感染，运动系统、脊髓灰质炎、肌强制性营养不良等病变均可能发生CSAS。

（九）低氧血症及高碳酸血症　慢性阻塞性肺疾病患者存在低氧血症或高碳酸血症时，可损害呼吸中枢功能，易合并CSAS。

【发病机制】

根据脑电活动和睡眠深浅，整个失眠时相可分为非快速眼动睡眠（non-rapid eye movement, N-REM）及快速眼动睡眠（rapid eye movement, REM）两期组成，遵循“觉醒→N-REM→REM→N-REM或觉醒”的规律周而复始。在N-REM睡眠时相，上气道肌肉张力降低，上气道口径减少，气道阻力增加，但上气道肌肉的放电时相和肋间肌的节律性收缩保持完整。在REM睡眠时相，上气道肌肉、肋间肌和大部分骨骼肌张力进一步降低导致上气道吸气时陷闭。颏舌肌张力减退致舌根后移和气道狭窄，肋间肌张力减退致吸气时胸壁不稳定，出现胸腹矛盾运动；睡眠觉醒和对外界的刺激受抑制，易发生阻塞性呼吸暂停。在神经、体液等参与下，或危险因素作用下，睡眠时上气道阻塞加重。由于中枢疾患如脑炎、脊髓灰白质炎等抑制呼吸中枢，或血中CO_2水平的变化（心衰）导致中枢通气功能的不稳定，易造成CSAS。

【临床表现】

OSAHS患者睡眠打鼾，打鼾与呼吸暂停间歇交替发作，严重者出现窒息后憋醒，心慌、胸闷或心前区不适，白天嗜睡和困倦。由于夜间出现反复的呼吸暂停及低氧血症，久之，可影响脏器功能，出现与全身各脏器功能损害有关的各种远期并发症，如肺动脉高压、肺心病、心律失常、高血压、心肌梗死、脑栓塞、红细胞增多症、肾功能损害、代谢紊乱和性欲减退。

CSAS主要为夜间无打鼾或不典型打鼾，起病隐匿，严重者夜间可出现全身发绀。夜间反复发生低氧血症、高碳酸血症、觉醒和微觉醒，出现失眠、睡眠不安和频繁觉醒，晨起头痛、困乏或白天嗜睡。长久如此，出现慢性疲劳、记忆下降以及认知功能下降，部分出现抑郁症。由于个体差异，

CSAS的临床表现各不相同，高碳酸血症型和非高碳酸血症型也存在着一定的差异。由于CSAS好发于心衰，在导致心衰临床症状加剧的同时，还会引起各种严重的发症，如脑血管意外（脑卒中）、肺动脉高压、呼吸衰竭、高血压和心律失常等。

【睡眠呼吸监护与相关检查】

（一）睡眠呼吸监护适应证　①夜间反复打鼾、睡眠不宁，清晨头痛，白天嗜睡，易疲劳者。②肥胖，睡眠时伴有明显低氧血症和心律失常者。③打鼾伴有药物难于控制的顽固性高血压或不明原因的胸闷者；打鼾伴有不明原因的蛋白尿和糖尿病者。④与脊柱后侧凸、肌肉萎缩有关的膈肌或胸廓损害者。⑤通气/血流比例和弥散严重受损的肺疾病，如患肺纤维化、囊性纤维化、纤维化性肺结核者。⑥影响呼吸中枢的疾病患者。⑦肥胖性低通气综合征者。⑧慢性高山病、夜间低氧血症者。⑨长期接受强效利尿剂，出现代谢性碱中毒影响通气功能者。

（二）监护方法　标准多导睡眠图（polysomnography，PSG）可监测脑电图、肌电图、心电图、口鼻气流及胸腹部呼吸运动。直接监测通气用咬口或面罩收集呼出气，不易耐受，且影响自然睡眠状态。间接监测通气包括定性和半定量两种方法。定性方法应用热敏电阻或快速CO_2分析仪监测呼出气体。半定量方法采用磁强计或呼吸感应性体容积描记仪。胸腹呼吸运动可用膈肌电图、经膈压测定和呼吸感应性容积描记仪监测。监测的内容主要有直接或间接测定PaO_2、$PaCO_2$和SaO_2。

（三）相关检查

1. 测量身高、体重，计算体重指数BMI＝体重(kg)/身高^2(m^2)。

2. 体格检查　颈围、血压（睡前和醒后血压），评定颌面形态，鼻腔、咽喉部的检查；心、肺、脑、神经系统检查等。

3. 血细胞计数，特别是红细胞计数、血细胞比容（HCT）、红细胞平均体积（MCV）、红细胞平均血红蛋白浓度（MCHC）。

4. 动脉血气分析。

5. 肺功能检查。

6. 影像学检查　①头颈部X线可发现下颌畸形/缺陷、舌骨下移、软腭低垂、悬腭垂粗长等所致的上气道狭窄。②多层螺旋CT气道三维重建可测量上气道的横断面积、气道周围结构，以及呼吸周期中上气道的动态变化，对狭窄部位和范围进行定位，主要用于OSAHS的辅助诊断，也可用于OSAHS与CSAS的鉴别诊断。

7. 心电图。

8. 甲状腺功能。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准　OSAHS与CSAS的主要区别在于是否存在夜间打鼾，OSAHS有典型的夜间打鼾及呼吸不规则、白天过度嗜睡、经PSG监测显示夜间7小时睡眠中呼吸暂停及低通气反复发作＞30次，或低通气指数（每小时呼吸暂停＋低通气次数）≥5次/小时。判断呼吸暂停的依据是口鼻气流较基线幅度下降≥90%，持续时间≥10秒。

（二）鉴别诊断

1. PAH　见本章第一节“原发性肺泡低通气”。

2. 低通气综合征和其他原因低通气　低通气指睡眠过程中口鼻气流较基线水平降低≥30%并伴有SaO_2下降≥4%、持续时间≥10秒；或者口鼻气流较基线水平降低≥50%并伴SaO_2下降≥3%、持续时间≥10秒。综合临床表现、神经肌肉疾病、肺功能和PSG检测等资料进行鉴别。需要注意肥胖低通气综合征常和OSAHS并存。

3. 原发性鼾症和上气道阻力综合征　严重打鼾，但无呼吸暂停和血氧饱和度降低。

（三）病情严重程度的判断　目前缺乏权威的分级标准，可依据临床症状、受累器官的多少及严重程度、睡眠呼吸暂停低通气指数（AHI）及夜间低氧血症等综合评判；现有的分级标准有AHI分级：轻度5～15次/小时，中度15～30次/小时，重度＞30次/小时；夜间最低SaO_2分级：轻度85%～90%，中度80%～85%，重度＜80%。

【治疗】

（一）一般措施　①运动和控制饮食等减肥措施对患者有益。②单纯氧疗无效，因氧疗使缺氧时外周化学感受器的刺激消失，患者觉醒减弱，应联合呼吸机治疗。③戒烟酒和避免应用镇静药。④采用合适的体位如侧卧睡眠对于减轻鼾症及OSAHS有一定帮助。

（二）呼吸机治疗　经鼻持续气道正压呼吸（CPAP）保证上气道通畅，疗效达90%～95%；自动调节CPAP呼吸机有利于提高依从性。对于重叠综合征、OSAHS病情严重且CPAP压力较高及CPAP耐受性较差的患者可以选用双相气道正压通气（BiPAP）和伺服通气。BiPAP(S/T模式）和自适应支持通气（ASV）是CSAS更好的治疗方案，伺服通气治疗复杂性CSAS效果较好。

（三）手术治疗　鼻甲肥大、鼻息肉及扁桃体和增殖体肥大等可采用激光或手术治疗。悬雍垂腭咽成型术（UPPP）对单纯性口咽部阻塞有一定疗效；UPPP手术近期疗效较好，远期（3～5年）易复发，总有效率约为50%～60%。病情严重且危及生命时如无法适应呼吸机治疗或不适宜UPPP时，可气管切开。

（四）其他　口腔正畸及矫治器可减轻打鼾，但对OSAHS的效果尚难评价，耐受性差。对于CSAS可试用茶碱、乙酰唑胺、阿米三嗪和黄体酮等呼吸中枢兴奋药物治疗，必要时可使用无创BiPAP治疗CSAS。

（五）长期管理及依从性　SAHS病程长，全身各器官及组织受累的严重程度及病程差异较大，需要医务人

员对病情及接受的治疗方法进行长程的、定期的监测和随访。

参考文献

1. 中华医学会呼吸病学会分会睡眠呼吸疾病学组. 阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征诊治指南(2011年修订版). 中华结核和呼吸杂志,2012,35(1):9-12.

2. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med,2009,5(3):263-276.

3. Somers VK,White DP,Amin R,et al. Sleep apnea and cardiovascular disease:AHA/ACCF Scientific Statement. Circulation, 2008,118(10):1080-1111.

第十八章　呼 吸 衰 竭

宋元林　钮善福

呼吸衰竭(respiratory failure,RF)是由于肺内外各种原因,引起肺通气和(或)换气功能严重障碍,以致不能进行有效气体交换,在呼吸空气(海平面大气压、静息状态下)时,产生严重缺氧(或)伴高碳酸血症,从而引起一系列生理功能和代谢紊乱的临床综合征。呼吸衰竭的发生往往是缺氧而造成的。急性呼吸窘迫综合征因其特殊性,参见本篇第十九章"急性呼吸窘迫综合征"。

【流行病学】

呼吸衰竭是临床常见危重症。根据美国的资料,各种原因导致的呼吸衰竭每年约有360 000例,其中36%的患者死于住院期间。并发症和合并症随年龄增长而增加。我国尚缺乏全面的统计资料。中国估计仅急性肺损伤和呼吸窘迫综合征的患者每年近70万例,慢阻肺年死亡128万,后者全部与呼吸衰竭有直接或者间接关系。

【病因】

1. 神经中枢及传导系统和呼吸肌疾患,呼吸道病变和胸廓、胸膜及膈肌疾患,引起呼吸动力损害、气道阻力增加和限制肺扩张所致的通气不足和通气与血流比例失调,发生缺氧伴高碳酸血症。

2. 肺炎、肺不张、急性肺损伤及肺血管疾患、心或肾功能不全所致的肺水肿和肺广泛纤维化,引起通气与血流比例失调、肺内静脉血分流和弥散功能损害等换气功能障碍,发生缺氧和 $PaCO_2$ 降低,严重者因呼吸肌疲劳伴高碳酸血症。

3. 循环系统如心衰时出现血压下降,或休克时组织器官灌流不足、或某些理化因素影响氧的携带如CO中毒等。上述这些因素主要导致组织缺氧。

4. 吸入气氧分压低或氧浓度低,包括到达高原或高海拔地区,人为接入低浓度氧气(麻醉、机械通气)等。

【分类】

呼吸衰竭可按病理生理、动脉血气及发病急缓分类,而综合这些依据并结合肺部病变分类更具临床价值(图17-18-1)。

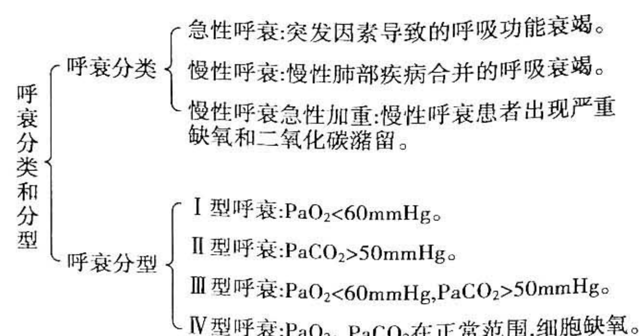


图17-18-1　呼吸衰竭的综合分类

【病理生理】

主要变化是缺氧,二氧化碳潴留。发生机制包括吸入氧浓度降低,肺泡通气不足,通气与血流比例失调,静-动脉分流,弥散障碍,以及患者氧耗增加。

(一)吸入气氧浓度/分压降低　常见于高原病和高原肺水肿患者。平均海拔每升高1000m,氧分压下降大约12mmHg,氧含量下降大约1.6%。少见的有麻醉或机械通气时意外发生吸入气氧分压过低。

（二）肺泡通气不足(alveolar hypoventilation) 根据肺泡通气量与肺泡氧分压和肺泡二氧化碳分压关系曲线(图 17-18-2)，若患者发生通气不足(<4L/min)，引起P_AO_2下降和P_ACO_2升高，尤在低肺泡通气量时，更为突出，呈陡直线性关系。缺氧和高碳酸血症的程度是相对应的。符合肺泡气方程式(参见本篇第二章)，称为Ⅱ型 RF。需要注意的是在严重通气功能受损的患者，轻度的肺泡通气量的变化可导致P_ACO_2的明显升高或降低，这在机械通气初期参数设置时需要考虑的。临床上常见的肺泡通气不足包括有效肺泡通气量不足(呼吸驱动下降，生理死腔增加)和肺泡通气量不能满足CO_2产生量。注意此情况下$P_{A-a}O_2$正常范围。临床上常见慢阻肺合并呼衰，哮喘危重状态，呼吸肌麻痹等神经病变等。

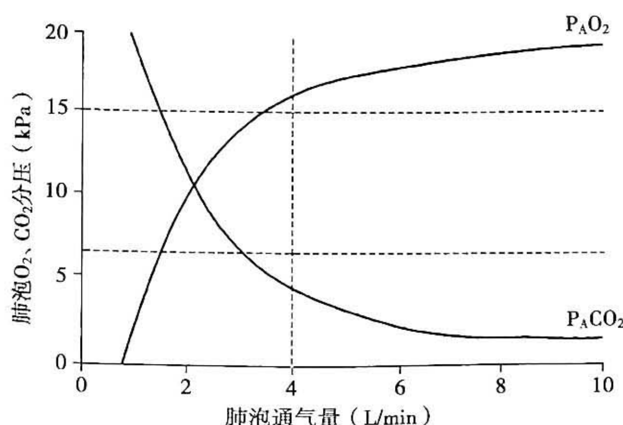


图 17-18-2 肺泡通气量对肺泡 O_2 和 CO_2 分压的影响

（三）换气功能障碍

1. 通气与血流比例失调(ventilation/ perfusion mismatch, $\dot{V}_A/\dot{Q}_A$) 肺泡通气与其周围灌注的毛细血管血流比例协调，才能保证有效的气体交换。正常肺上中下三部分通气/血流比例不完全一致，上部比值大于 0.8，中部等于 0.8，下部小于 0.8。但由于胸腔内的低压环境，肺血流受重力影响比较小，总体通气/血流比值趋向 0.8。因此正常每分钟肺泡通气量($\dot{V}_A$)4L，肺毛细血管血流量($\dot{Q}_A$)5L，两者之比为 0.8。在病理情况下，由于肺血管病变，肺泡通气量在比率上大于血流量(>0.8)，则生理死腔增加，即无效腔效应；或肺泡实变，肺微血管受重力影响，肺泡通气量在比率上小于血流量(<0.8)，使肺动脉的混合静脉血未经充分氧合进入肺静脉，则形成肺内静脉血分流。通气/血流比例失调，产生缺氧，而无高碳酸血症，属于Ⅰ型 RF。这类缺氧在增加吸氧浓度后会使血液中物理溶解的氧明显增加，组织缺氧可得到一定程度的改善。在慢阻肺中除$\dot{V}_A/\dot{Q}_A$和DL_{CO}降低所致低氧血症外，还常常合并通气不足(高碳酸血症)，此即混合型(Ⅲ型)RF。

2. 右到左的肺内分流(right to left interpulmonary shunt) 由于肺部病变如肺炎实变、肺水肿、肺不张和肺泡萎陷等因肺泡无通气所致肺毛细血管混合静脉血未经气体交换，流入肺静脉引起右至左的分流增加，引起严重低氧血症。氧疗不能提高分流的静脉血的氧分压。对这类患者需要进行原发基础肺部疾病的积极治疗，包括必要的机械通气来增高氧分压。

3. 弥散功能障碍 当呼吸面积减少，弥散距离增加，如肺间质纤维化，肺气肿导致的肺泡破坏，均可影响弥散功能。因氧的弥散能力仅为二氧化碳的 1/20，故弥散功能障碍只产生单纯缺氧。吸氧可使P_AO_2升高，提高肺泡膜两侧的氧分压差，弥散量随之增加，从而改善低氧血症。

（四）氧耗量增加 氧耗量增加是加重缺氧的原因之一，发热、寒战、呼吸困难和抽搐，以及机械通气过程中的人机对抗均将增加氧耗量。寒战耗氧量可达 500ml/min，健康者氧耗量为 250ml/min。严重哮喘，随着呼吸功增加，氧耗量增加数倍。针对这类患者的缺氧，应及时纠正造成缺氧的基础病因，提高吸氧浓度和肺泡氧分压。

（五）CO 中毒和氰化物中毒 前者主要是 CO 与血红蛋白高亲和力，占据了氧与血红蛋白结合的位点，影响了氧的携带。后者则是直接影响到了细胞线粒体的内呼吸功能，造成组织细胞不能利用氧。

【临床表现】

（一）呼吸困难 患者呼吸时感空气不足，呼吸费力，随着 RF 的加重变得更加明显，表现在呼吸频率、节律和幅度的改变，且与原发病有关。如急性肺损伤患者的呼吸频率快(30～40 次/分)，深大呼吸(VT>700ml)，伴鼻翼扇动。慢阻肺则由慢而较深的呼吸转为浅快呼吸，辅助呼吸肌参与，表现为点头或提肩呼吸，发生二氧化碳麻醉时，出现浅慢呼吸。中枢性 RF 呈潮式(Cheyne-Stokes breathing syndrome，CSBS)、叹气样、间隙或抽泣样呼吸。喉部或气道病变所致的吸气性呼吸困难，出现三凹征(three depression)，常合并吸气喘鸣。当伴有呼吸肌疲劳时，可表现胸腹部矛盾呼吸。

（二）发绀 缺氧的典型体征。当动脉血还原血红蛋白为 1.5g/dl，血氧饱和度低于 85%时，可在血流量较大的口唇、指甲(趾甲)出现发绀；另应注意红细胞增多者发绀更明显，而贫血者则发绀不明显或不出现。严重休克末梢循环差的患者，即使PaO_2正常，也可出现发绀。发绀还受皮肤色素及心功能的影响。所以要综合判断患者缺氧和组织灌流是否充分。

（三）精神神经症状 急性 RF 的精神症状较慢性为明显，急性缺氧可出现精神错乱、躁狂、昏迷、抽搐等症状。慢性缺氧多有智力或定向功能障碍。

高碳酸血症出现中枢抑制之前的兴奋状态，如失眠、烦躁、躁动，但此时切忌用镇静或安眠药，以免加重病情，发生“肺性脑病”，表现为神志淡漠、肌肉震颤、间隙抽搐、昏睡、甚至昏迷等。pH 对精神症状有重要影响，若患者吸氧时，

其 $PaCO_2$ 为 100mmHg，pH 代偿，尚能进行日常个人生活；急性高碳酸血症，pH<7.3 时，会出现精神症状。严重者可出现腱反射减弱或消失，锥体束征阳性等。但严重肺泡通气不足的患者在短期经过机械通气后原先低 pH 可能出现迅速逆转，大于 7.5 甚至更高，也会诱发惊厥。在治疗急性肺损伤中提到的容许性高碳酸血症则是为了减轻肺损伤而选用较小的潮气量进行机械通气，维持 pH 处于较低的水平，但不一定需要维持酸血症。

（四）血液循环系统症状 严重缺氧和高碳酸血症可加快心率，增加心排血量，升高血压。肺循环血管收缩引起肺动脉高压，可因右心衰竭伴有体循环淤血体征。高碳酸血症使外周体表静脉充盈，皮肤红润、温暖多汗、血氧升高、心搏量增多而致脉搏洪大；脑血管扩张，产生搏动性头痛。由于严重缺氧、酸中毒引起心肌损伤，出现周围循环衰竭、血压下降、心律失常、心脏停搏。

（五）消化和泌尿系统症状 严重 RF 可明显影响肝肾功能。重度缺氧和高碳酸血症常发生胃肠道黏膜充血，水肿，糜烂渗血，或应激性溃疡，上消化道出血。以上这些症状均可随缺氧和高碳酸血症的纠正而消失。临床上常预防性使用胃肠制酸剂和胃黏膜保护剂减少消化系统并发症的发生。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断 根据病史，缺氧或伴有高碳酸血症的上述临床表现，结合有关体征，诊断并不难。动脉血气分析能客观反映 RF 的性质及其程度，并在指导氧疗、呼吸兴奋剂应用和机械通气各种参数的调节，以及纠正酸碱失衡和电解质紊乱等方面均有重要价值，动脉血气分析为必备检测项目。

急性 RF 患者，只要动脉血气分析证实 PaO_2 < 60mmHg，伴 $PaCO_2$ 正常或偏低（<35mmHg），则诊断为Ⅰ型呼吸衰竭，若伴 $PaCO_2$ >50mmHg 即可诊断为Ⅱ型 RF。若缺氧程度超过肺泡通气不足所预期的高碳酸血症（按肺泡气方程式计算），则为混合型或Ⅲ型（Ⅰ型＋Ⅱ型）RF，但需排除解剖性右至左的静脉血性缺氧和因代谢性碱中毒致低通气引起的高碳酸血症。若氧分压和二氧化碳分压正常，而患者出现休克，组织出现缺氧，可诊断Ⅳ型 RF。

慢性 RF 患者由于机体的多种代偿和适应，组织无明显缺氧，在呼吸空气时，仍能从事日常生活，而不出现酸血症，称为代偿性慢性 RF。如一旦发生呼吸道感染或气胸等原因，出现严重缺氧和高碳酸血症，则称为失代偿性慢性 RF，其诊断的指标稍放宽些，可以 PaO_2 < 55mmHg，$PaCO_2$ >55mmHg 为诊断界定。

（二）鉴别诊断 RF 的鉴别诊断，主要是对产生缺氧和高碳酸血症病理生理机制及病因的鉴别。应根据基础疾病、临床表现、体征、X 线胸片（平片加 CT），以及呼吸功能监测和疗效，进行综合的评价和判断。

【治疗原则】

RF 的处理原则与重症急救原则类似，即 ABC 方案，包括保持呼吸道通畅，纠正缺氧和（或）高碳酸血症所致酸碱失衡和代谢功能紊乱，维持循环功能稳定，从而为急慢性 RF 的基础疾病和诱发因素的治疗争取时间和创造条件，但具体措施应结合患者 RF 病理生理的特点而定。

（一）建立通畅气道 必须采取多种措施，使呼吸道保持通畅。如用多孔导管吸出口腔、咽喉部分泌物或胃内反流物，必要时插胃管做胃肠减压排气，避免呕吐物误吸，或鼻饲营养。应用化痰药物和支气管扩张药，还可用纤维支气管镜吸出分泌物。若疗效差，必要时做（经口、鼻）气管插管或气管切开，建立人工气道。

（二）氧疗 不管是何种方式的氧疗，目的是纠正组织缺氧状态，而临床上最低目标是氧分压大于 60mmHg，或氧饱和度大于 90%。过高的氧分压时间长了会有不良反应，包括氧中毒等。

通过鼻导管或面罩吸氧，吸入氧浓度以动脉血氧饱和度> 90% 为标准。鼻导管或鼻塞（闭嘴）的吸氧浓度 $(F_iO_2)\% = [21\% + (\dot{V}O_2 \times Ti/Ttot \times 79\%)/MV]$。而常用公式 $[F_iO_2(\%) = 21\% + 4\% \times$ 吸氧流量 $(L/min)]$ 未考虑吸气与呼吸气时间比和每分钟通气量的因素，故在长 Ti 和低 MV 时，其实际 F_iO_2 比公式计算值要高，反之，实际 F_iO_2 低于计算值。

通气与血流比例失调的患者吸低浓度氧能纠正缺氧（图 17-18-3）。

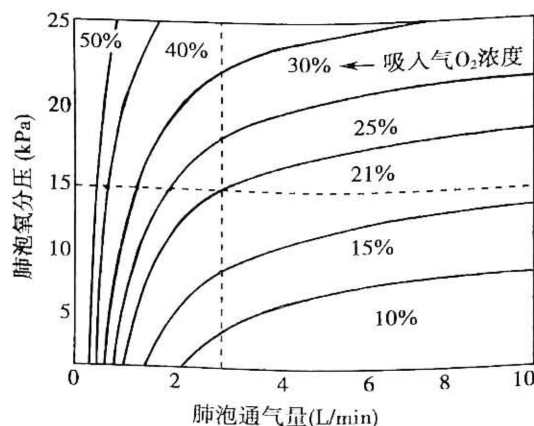


图 17-18-3 吸入不同氧浓度时，肺泡通气量与肺泡氧分压的关系（氧耗量 225ml/min）

弥散功能障碍的患者，如肺间质纤维化因氧的弥散能力比二氧化碳差 20 多倍，故应吸入较高氧浓度（>35%～45%）才能加大肺泡膜两侧氧分压差，进而增强氧的弥散能力，改善缺氧。

由于肺炎实变、肺水肿和肺不张所致的肺内静脉血分流量>30%以上，吸纯氧亦难以纠正缺氧，故需增加外源性

呼气末正压(PEEP),使肺泡扩张。慢性呼衰患者长期家庭氧疗可以明显改善患者的生活质量和延长寿命。

(三)增加有效肺泡通气量,改善高碳酸血症　高碳酸血症是由于肺泡通气不足引起,只有增加通气量,才能有效排出二氧化碳。现常采用呼吸兴奋剂和机械通气,以改善通气功能。

1. 呼吸兴奋剂的合理应用　呼吸兴奋剂包括尼可刹米(可拉明)、洛贝林等,可刺激呼吸中枢或周围化学感受器,增加呼吸频率和潮气量,改善通气。与此同时,患者氧消耗量和二氧化碳产生量亦相应增加,故在临床使用呼吸兴奋剂时,应掌握其适应证。如服用安眠药等导致呼吸抑制、睡眠呼吸暂停综合征、特发性肺泡低通气综合征等,系中枢呼吸抑制为主,呼吸兴奋剂疗效较好。但慢阻肺RF时,因支气管-肺病变、中枢反应性低下或呼吸肌疲劳致低通气,应用呼吸兴奋剂的利弊取决于其病理生理基础。而神经传导系统和呼吸肌病变,以及肺炎、肺水肿、ARDS和肺广泛间质纤维化等以换气障碍为特点的RF,呼吸兴奋剂有弊无益,应列为禁忌。在使用呼吸兴奋剂的同时,应重视减轻胸肺和气道的机械负荷,同时增加吸氧浓度。另外,呼吸兴奋剂的使用剂量接近引起惊厥的剂量,故需密切注意患者神智和精神变化。氧分压低不是呼吸兴奋剂使用的指征。

2. 机械通气　应根据各种疾病RF患者的病理、病理生理和各种通气方式的不同生理效应,合理地调节机械通气各种参数和吸入氧浓度,以达到既能改善通气和换气功能,又能减少或避免机械通气的不良反应(呼吸机相关肺损伤、对血流动力学的影响和氧中毒等)。

机械通气改善通气功能的调节必须遵循患者的P-V曲线(本篇第二章的图17-2-5)、肺泡通气量($\dot{V}_A$)与肺泡CO_2分压($P_ACO_2 \approx PaCO_2$)关系曲线(见图17-18-2)以及反映气道阻力大小的峰压与平坦压之差值。从肺的顺应性而言,慢阻肺肺气肿最大,哮喘与健康者接近,而肺水肿、肺纤维化和ARDS的顺应性随着病情进展越来越差。机械通气时,要从它们的P-V曲线所处的位置来选择适宜的潮气量(VT)。

慢阻肺和危重哮喘RF患者,主要为气道病变和支气管痉挛引起阻塞性肺气肿和严重肺过度充气,使P-V曲线趋向平坦段,且吸气峰压与平台压压差大,此时,只能采用简易呼吸器或呼吸机随患者浅快呼吸分别进行小VT人工或机械通气氧疗。严重酸中毒者,补适量碳酸氢盐。待支气管舒张,气道阻力降低,肺过度充气改善后,P-V曲线移向陡直段,慢阻肺者更为明显,允许较大VT,支持压力逐增加,低吸气流量(有利气体分布),延长呼气时间,避免肺过度充气。这样有利降低V_D/VT比值,增加肺泡通气量($\dot{V}_A$),尤在$PaCO_2$>80mmHg时,与$\dot{V}_A$处于反抛物线陡直段,当$\dot{V}_A$轻微增加,即可致$PaCO_2$明显下降,pH上升。需要注意慢阻肺慢性RF患者发生高碳酸血症时,$PaCO_2$不要短时间内下降过多,以免导致碱中毒。

慢阻肺和危重哮喘RF缺氧主要与通气血流比例失调和通气不足有关。通过机械通气增加$\dot{V}_A$后,P_AO_2明显上升;PEEP 3~5cmH_2O能扩张陷闭气道,改善气体分布和通气血流比例,减少肺内分流,提高PaO_2,另PEEP可降低内源性呼气末正压(PEEPi),减少吸气肌做功。一般只需吸低浓度O_2可纠正缺氧,除伴广泛肺炎、水肿、不张所致的肺内分流增加,才需吸较高氧浓度。

心源性肺水肿、肺栓塞急性RF,以往列为机械通气禁忌证,现为良好的适应证。合理正压机械通气能改善肺水肿和换气功能,降低心脏前后负荷,增加心排血量,舒张期心室充盈量下降,改善冠状动脉血供。一般患者神智清,尚能较好配合面罩机械通气氧疗(PSV 15~20cmH_2O、PEEP 5~10cmH_2O、F_iO_2 50%),并在强心利尿配合下,数小时后可取得较好疗效。高原性肺水肿机械通气氧疗,尤为快速有效。

肺间质纤维化发生的急性RF是低顺应性和弥散所致的缺氧,并发肺部感染时加重。给予低VT、较快呼吸频率、高氧浓度的机械通气,可改善症状,延长生命,但因原发病难治,预后不良。

近年来由于呼吸机通气模式、同步和漏气补偿,以及口鼻面罩密闭性能等不断完善,无创机械通气(NIPPV)治疗轻中度和一些重度急性RF取得肯定疗效,并为重度患者人工气道机械通气的序贯治疗创造条件。新型通气模式如压力支持通气(PSV)、压力辅助通气(PAV)、神经调节辅助通气(NAVA)等在改善肺换气,增加人机配合,提高患者舒适性等方面均较普通压力和容量控制通气有明显改善,也常用于撤机过程。

RF患者行机械通气时,需灵活掌握适应证和禁忌证。早期使用无创机械通气在大多数RF患者可取得一定疗效。无创机械通气禁忌者需及时改为气管插管或切开,进行有创通气。病情危重,常规机械通气治疗无效的患者,可以考虑使用体外膜肺(ECMO)和(或)血液透析治疗。近年来ECMO治疗急性RF有提前的趋势,而不是等到患者病情极其危重的时候。

(四)纠正酸碱平衡失调和电解质紊乱　参阅第十四篇代谢性疾病相关内容。

(五)抗感染治疗　呼吸道感染是呼吸衰竭最常见的诱因,建立人工气道机械通气和免疫功能低下的患者易反复发生感染,且不易控制。应在呼吸道分泌物引流通畅的条件下,参考痰细菌培养和药物敏感试验结果,选择有效的抗生素(参阅本篇第七章第三节医院获得性肺炎)。有创转无创机械通气的序贯治疗方法在允许拔管的前提下,缩短了有创机械通气的时间,可减少院内感染的发生。

(六)合并症的防治　RF可合并消化道出血、心功能不全、休克、肝肾功能障碍,应积极防治。具体治疗可参阅相应章节。

(七)休克　引起休克的原因很多,如酸碱平衡失调和

电解质紊乱、血容量不足、严重感染、消化道出血、循环衰竭以及机械通气使用压力过高等，应针对病因采取相应措施和合理应用血管活性药物。正压机械通气本身对静脉回流有抑制作用，对左心衰导致的缺氧可以通过降低前负荷改善心功能，但在容量不足的情况下，正压通气可诱发低血压，加重休克，减少心排血量，影响外周组织器官的血供，故需密切监测。

（八）营养支持　RF患者因摄入热量不足、呼吸功增加、发热等因素，机体处于负代谢，出现低蛋白血症，降低机体免疫功能，并使呼吸肌疲劳，以致抢救病程延长。抢救时，应常规予患者鼻饲高蛋白、高脂肪、低碳水化合物、富含多种维生素和微量元素的饮食，必要时给予静脉高营养治疗。

参考文献

1. 向平超，张鑫，杨观楠，等. 家庭无创正压机械通气对稳定期重度慢性阻塞性肺疾病患者的疗效和安全性观察. 中华结核和呼吸杂志，2007，30(10)：746-750.

2. 朱蕾，钮善福. 机械通气. 上海：上海科学技术出版社，2007：51-59，324-369.

3. 宋元林，白春学. 急性肺损伤和急性呼吸窘迫综合征. 中华急诊医学，2012，21(3)：229-234.

4. Nava S, Hill N. Non-invasive ventilation in acute respiratory failure. Lancet, 2009, 374(9685): 250-259.

5. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome-The Berlin Definition. JAMA, 2012, 307 (23): 2526-2533.

6. Phua J, Badia JR, Adhikari NK, et al. Has mortality from Acute Respiratory Distress Syndrome decreased over time? Am J Respir Crit Care Med, 2009, 179: 220-227.

7. Boldrini R, Fasano L, Nava S. Noninvasive mechanical ventilation. Curr Opin Crit Care, 2011, 38(2): 440-449.

8. Bastin AJ, Firmin R. Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory failure in adults: NICE guidance. Heart, 2011, 97(20): 1701-1703.

9. Goldman L, Schafer AI. Goldman's cecil medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders, 2011: 582-586.

第十九章　急性呼吸窘迫综合征

白春学

急性肺损伤(acute lung injury，ALI)和急性呼吸窘迫综合征(acute respiratory distress syndrome，ARDS)是指心源性以外的各种肺内、外致病因素导致的急性、进行性、缺氧性急性呼吸衰竭。该综合征最早在1967年由Ashbaugh等报道，1994年欧美共识定义ALI和ARDS，对于临床研究起了重要的推动作用。2011年欧洲急危重症医学学会组建专家小组制定了新版定义——柏林定义，重点关注其可行性、可靠性及有效性，并对其实用性进行了客观评价，同时纳入了呼气末正压这一评价参数，将ALI作为ARDS的较轻形式。

2005年的研究显示，ALI/ARDS发病率分别为每年79/10万和59/10万。近年来暴发的甲型流感(H1N1和H5N1)、严重急性呼吸综合征(SARS)等疾病均可引起ALI/ARDS。

【病因】

临床上可将ALI/ARDS相关危险因素分为9类(表17-19-1)，部分诱因易持续存在或很难控制，是引起治疗效果差，甚至患者死亡的重要原因。其中，严重感染、DIC、胰腺炎等是难治性ARDS的常见原因。

中国的两个回顾性调查表明，感染是ARDS最常见的原因。单纯菌血症引起ARDS的发病率并不高，仅为4%左右，但严重脓毒血症合并ARDS者可高达35%～45%。上海ARDS协作组的研究表明，最常见的ALI/ARDS病因为肺炎(34.3%)和脓毒血症(30.6%)。多脏器功能不全占死因的59.5%。

【病理】

从病理形态学角度，可以将ALI/ARDS分为三个连续而又重叠的时期：水肿出血期、机化修复期以及纤维化期，第一期又称为渗出期，后两期可合称为纤维增生期。

水肿出血期：病程的1～7天，两肺体积增大、重量增加，胸膜面暗红色伴有灶性出血。由于肺泡上皮屏障的

表 17-19-1 ALI/ARDS相关危险因素

1. 感染
细菌(多为革兰阴性需氧杆菌和金黄色葡萄球菌)
真菌和肺孢子菌
病毒
分枝杆菌
立克次体
2. 吸入
胃酸
溺水
碳氢化合物和腐蚀性液体
3. 创伤(通常伴有休克或多次输血)
软组织撕裂
烧伤
头部创伤
肺挫伤
脂肪栓塞
4. 药物和化学品
阿片制剂
水杨酸盐
百草枯(除草剂)
三聚乙醛(副醛,催眠药)
氯乙基戊烯炔醇(镇静药)
秋水仙碱
三环类抗抑郁药
5. 弥散性血管内凝血(DIC)
血栓性血小板减少性紫癜(TTP)
溶血性尿毒症综合征
其他血管炎性综合征
热射病
6. 胰腺炎
7. 吸入
来自易燃物的烟雾
气体(NO_2,NH_3,Cl_2,镉,光气,氧气)
8. 代谢性疾病
酮症酸中毒
尿毒症
9. 其他
羊水栓塞
妊娠物滞留体内
子痫
蛛网膜或颅内出血
白细胞凝集反应
反复输血
心肺分流

丧失,液体自由进出肺泡间隔和肺泡腔,形成肺实质水肿、出血和透明膜。肺泡壁毛细血管内皮细胞的损伤相对较轻,电镜下表现为细胞肿胀、细胞间连接增宽、胞饮泡增多。严重时亦可出现内皮细胞坏死、基膜裸露和断裂,管腔内可伴有纤维蛋白性微血栓形成。肺透明膜形成是此期最具特征性的病理改变,存在于肺小气道腔内表面,尤以扩张的肺泡道最为显著,在镜下呈伊红色致密片状结构。

机化修复期:病程的3~10天。初为Ⅱ型上皮细胞增生,增生的上皮细胞沿肺泡间隔分布,细胞核大,呈空泡状,核仁明显,电镜可见增生细胞胞质中的板层小体和细胞表面的微绒毛。增生的上皮细胞角蛋白表达增强而活性物质表达下降,胞质中出现玻璃样物质。

纤维化期:机化和修复期肺内间质成分比例逐渐增多。发病10天后肺泡内胶原纤维迅速增加,细胞数量减少。在病程的第3~4周,由于纤维组织的增生,两肺脏层胸膜呈粗结节状,切面肺实质呈弥漫性纤维化或不规则瘢痕,其中相间有1mm大小的微囊。

此外,ARDS病理中还包括肺血管改建和肺动脉高压形成。在其早期即可有肺血管收缩、血栓栓塞,间质水肿也可导致肺动脉压升高。数周后,纤维化使微循环阻力进一步增加,动脉管壁肌层增厚使肺动脉压持续增高。

【发病机制】

(一)炎性细胞、炎性介质及其作用

1. 中性粒细胞 中性粒细胞是ARDS发病过程中重要的效应细胞,在发病早期即在肺泡内大量募集。中性粒细胞可通过许多机制介导肺损伤,蛋白酶/抗蛋白酶平衡在中性粒细胞诱发的蛋白溶解性损伤中具有重要作用。

2. 细胞因子 ALI/ARDS患者体液中有多种细胞因子升高,并有研究发现细胞因子之间的平衡是炎症反应程度和持续时间的决定因素。患者体内的细胞因子反应相当复杂,包括促炎因子、抗炎因子以及内源性促炎因子抑制剂等相互作用。

3. 氧化/抗氧化平衡 ALI/ARDS患者肺部的氧化和抗氧化反应严重失衡。研究发现ALI/ARDS患者体内氧化剂增加和抗氧化剂降低几乎同时发生。

4. 凝血机制 ALI/ARDS患者凝血因子异常导致凝血与抗凝失衡,最终造成肺泡内纤维蛋白沉积。ALI/ARDS患者BAL中凝血活性增强,纤溶活性降低,包括纤溶酶原活化物抑制剂-1(PAI-1)上升,活化的蛋白C(APC)水平下降,而PAI-1的上升和APC的下降与患者的预后相关,表现为患者的死亡率升高。凝血纤溶功能的紊乱不仅与肺损伤交互作用,也是ARDS后期纤维化的重要原因。

(二)肺泡毛细血管膜损害

1. 肺毛细血管内皮细胞 肺毛细血管内皮细胞损伤是ALI/ARDS发病过程中的一个重要环节,并有超微结构变化。早期患者中水肿液/血浆蛋白比大于0.75,相反,压力性肺水肿患者的水肿液/血浆蛋白比小于0.65。

2. 肺泡上皮细胞 肺泡上皮细胞损伤在ALI/ARDS的形成过程中发挥了重要作用。正常时肺泡上皮细胞是防

止肺水肿的屏障。肺泡Ⅱ型上皮细胞损伤造成表面活性物质生成减少及细胞代谢障碍，导致肺泡萎陷及低氧血症。

肺水肿时肺泡上皮细胞有主动转运肺泡腔中水、盐的作用。肺泡Ⅱ型上皮细胞通过 Na^+ 的主动运输来驱动液体的转运。早期 ALI/ARDS 患者肺泡液体主动清除能力与预后相关，清除能力强者预后较好。

上述这些结果提示肺泡上皮的完整性及正常的功能在维持肺水液体转运中有重要的作用，与肺损伤严重程度相关，也与预后相关。

【临床表现】

ALI/ARDS 临床表现差异很大，取决于潜在疾病和受累器官的数目与类型。常具有以下特征：①发病迅速；②呼吸窘迫；③难以纠正的低氧血症；④死腔/潮气比值增加；⑤重力依赖性影像学改变。

ALI/ARDS 多发病迅速，通常在受到发病因素攻击（如严重创伤、休克、败血症，误吸有毒气体或胃内容物）后 12～48 小时发病，偶有长达 5 天者。在此期间的症状、体征多为原发病的表现，特别是基础病为呼吸系统疾患时，但与肺炎或其他非肺损伤性疾患不同，ALI/ARDS 一旦发病后，很难在短时间内缓解。

呼吸窘迫是 ALI/ARDS 最常见的症状，表现为气急和呼吸次数增快。呼吸频率大多在 25～50 次/分之间，其严重程度与基础呼吸频率和肺损伤的严重度有关。肺损伤越严重，气急和呼吸次数增加越明显。ALI/ARDS 患者也常见到呼吸类型改变，表现为呼吸加快或潮气量变化。病变越重这一改变越明显，甚至伴有吸气时鼻翼扇动、锁骨上窝及胸骨上窝和肋间隙凹陷等呼吸困难体征。在早期自主呼吸能力强时，常表现为深快呼吸，出现呼吸肌疲劳后，也可表现为浅快呼吸。

ALI/ARDS 可引起呼吸力学、呼吸驱动和气体交换等多种呼吸功能变化，特征性改变为严重氧合功能障碍。在潜伏期即可由于肺毛细血管内皮和（或）肺泡上皮损害，形成间质肺水肿引起肺毛细血管膜弥散距离加大，影响弥散功能。但由于 CO_2 弥散力较大（为氧的 21 倍），另外，两者的肺泡和血液分压差不同（CO_2 为 6mmHg，氧为 60mmHg），所以主要影响氧合功能，表现为动脉血氧分压降低。到肺损伤期后，随着肺泡上皮和毛细血管内皮损伤加重，肺间质特别是肺泡渗出引起的动-静脉分流效应，肺微血管血栓的形成导致死腔通气增加，这些将导致难以纠正的低氧血症。其变化幅度与肺泡渗出和不张形成的低通气或无通气肺区与全部肺区的比值有关，比值越大，低氧血症越明显。

ALI/ARDS 时肺死腔/潮气（V_D/VT）比值不断增加，而且 V_D/VT 比值增加是 ARDS 早期的特征。这一比值大于或等于 0.60 时可能与更严重的肺损伤相关。多因素分析显示 ARDS 患者无效通气量增加，是预测死亡率的独立危险因素。尽管还不能确定无效通气的病因（毛细血管毁损、毛细血管可逆性或非可逆性阻塞），但为毛细血管损伤在 ALI/ARDS 发病机制及预后中的重要作用提供了参考。

在 ALI/ARDS 早期，由于肺毛细血管膜通透性增高，可引起血管内液体甚至有形成分渗出到血管外，呈非重力依赖性影像学变化。HRCT 对于检测这一变化具有很高的灵敏性，甚至可发现局限于肺间质时的渗出。随着病程进展，当渗出突破肺泡上皮防线进入肺泡内后，会引起双肺斑片状阴影（图 17-19-1，图 17-19-2）。由于重力依赖性作用，渗出液易坠积在下垂的肺区域（仰卧时主要在背部，图 17-19-3A、B）。为提高鉴别诊断的精确性，还可分别进行仰卧和俯卧位比较性 CT 扫描。无肺毛细血管膜损伤时，两肺斑片状阴影均匀分布，既不出现重力依赖性现象，也无变换体位后的重力依赖性变化。这一特点有助于与肺部感染



图 17-19-1　ARDS 胸片改变

轻度双肺斑片状阴影

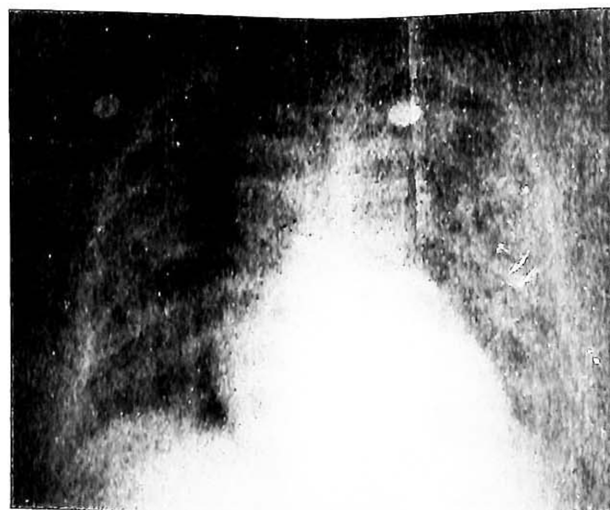


图 17-19-2　ARDS 胸片改变

严重双肺斑片状阴影

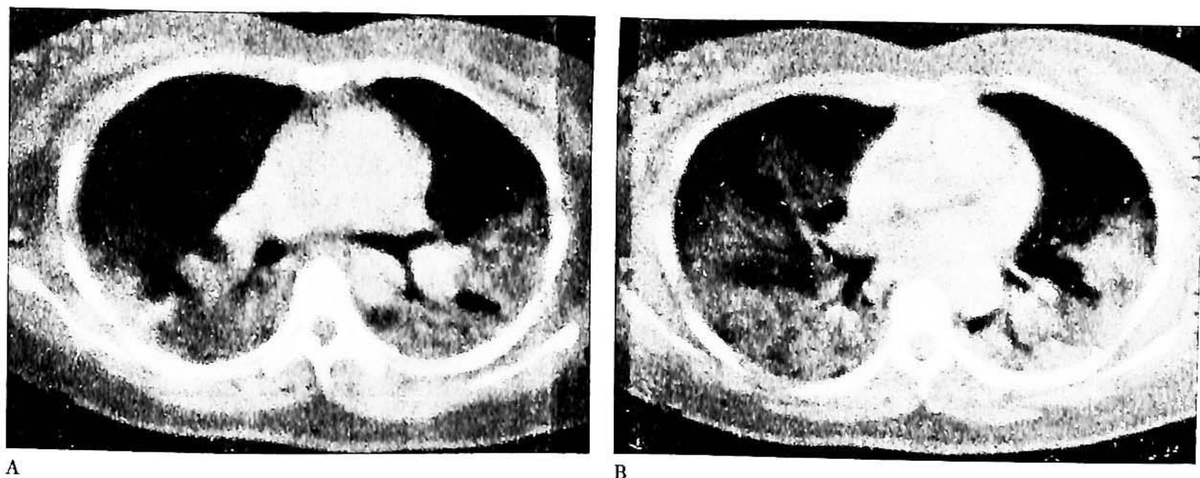


图 17-19-3　ARDS 发病后 HRCT 改变

A. ARDS 发病后第 1 天 HRCT 改变，渗出液坠积在下垂肺区域　B. ARDS 发病后第 3 天 HRCT 改变，渗出液坠积在下垂肺区域明显加重

性疾患相鉴别，但很难与心源性肺水肿区分，因为充血性心衰引起的高静水压性肺水肿可完全模仿 ALI/ARDS 的体位性影像学变化。

【辅助检查】

（一）氧合指数　氧合指数（PaO_2/FiO_2）是诊断 ALI/ARDS 的主要根据之一。对于已经建立人工气道的患者，容易测定。但对于未建立人工气道者，有一定难度。应用面罩给纯氧测定结果也常有一定误差，分析时均应注意。在机械通气患者，氧合指数的判定要结合呼气末正压水平。

（二）吸纯氧时动脉血氧分压　可令患者通过连有三通单向活瓣的咬口或面罩呼吸纯氧，或经人工气道机械通气吸纯氧 15 分钟以后测定动脉血气，$PaO_2<300mmHg$ 时，可诊断为急性肺损伤，$PaO_2<200mmHg$ 时，考虑 ARDS。其原理是吸纯氧后可去除弥散、通气/血流比值失调等因素对 PaO_2 的影响，主要反映静动脉分流现象，与 ARDS 的病理改变密切相关，甚至可据其计算分流量（Qs/Qt）。2011 年欧洲急危重症医学会提出的柏林定义中，取消了 ALI 这一概念，将 ARDS 根据 PaO_2/FiO_2 分为轻、中、重度（表 17-19-2）。

$$\frac{Qs}{Qt}=\frac{0.0031\times PaO_2}{0.0031\times PaO_2+5}$$

在 Qs/Qt>30%时，吸入纯氧也难以纠正低氧血症，对诊断 ARDS 具有重要意义。然而，这一结果高于经典方法测定的 Qs/Qt，因为吸纯氧 15 分钟后部分低通气肺泡可因氮气被冲洗后氧气完全吸收，形成新的肺不张，放大了 Qs/Qt。

（三）测定肺毛细血管屏障功能　ALI/ARDS 最重要的特征是肺毛细血管内皮、肺泡上皮通透性增高导致血浆蛋白甚至细胞漏至肺泡腔。检测肺血管通透性（PVP）是发现肺损伤的可靠方法。检测血管内液外流量即可定性甚至半定量地推测肺毛细血管屏障的完整性，为诊断和鉴别诊断提供重要帮助。

表 17-19-2　急性呼吸窘迫综合征的柏林定义

	急性呼吸窘迫综合征
时程	已知临床发病或呼吸症状新发或加重后 1 周内
胸部影像学[a]	双肺斑片影——不能完全用渗出、小叶/肺塌陷或结节解释
水肿起源	无法用心力衰竭或体液超负荷完全解释的呼吸衰竭。如果不存在危险因素，则需要进行客观评估（例如超声心动图）以排除流体静力型水肿
氧合[b]	
轻度	$200mmHg<PaO_2/FiO_2\leqslant 300mmHg$ 伴 PEEP 或 $CPAP\geqslant 5cmH_2O$[c]
中度	$100mmHg<PaO_2/FiO_2\leqslant 200mmHg$ 伴 $PEEP\geqslant 5cmH_2O$
重度	$PaO_2/FiO_2\leqslant 100mmHg$ 伴 $PEEP\geqslant 5cmH_2O$

注：CPAP：持续性气道正压；FiO_2：吸入氧浓度；PaO_2：动脉氧分压；PEEP：呼气末正压。

a. 胸片或 CT 扫描；b. 如果海拔大于 1000m，需通过以下方式校正：[PaO_2/FiO_2（大气压/760）]；c. 在轻度急性呼吸窘迫综合征患者，可通过非侵入性方式传送 PEEP

1. 非侵入性的核医学技术　PET 可检测蛋白在肺血管内、外的流动，有助于发现患者 PVP 改变，可试用于 ALI/ARDS 的诊断，并用于与充血性心衰和肺炎的鉴别。尽管与充血性心衰比较，ALI/ARDS 的 PVP 显著升高，但

与肺炎相比无明显差异，提示将其引入ALI/ARDS的诊断尚不成熟。

2. 肺水肿液和血浆蛋白浓度比值　盲法将14～18F导管楔入到肺的段或亚段支气管内，顶住管壁后用尽可能低的负压[通常为50cmH_2O(1cmH_2O=10.2mPa)左右]吸引肺水肿液体至集液器内，必要时慢慢转动患者卧位姿势，靠重力帮助液体流出。标本含有气道分泌物时，如黏液和脓液，应用纱布滤过丢弃。同时需采取血液标本，分别测定肺水肿液体和血浆中蛋白浓度及计算两者比值。

肺损伤后，由于微血管屏障功能受损不能有效地限制血浆蛋白流到血管外，可使水肿液蛋白与血浆蛋白比值>0.7。此外，动态随访中肺水肿液蛋白浓度进行性升高提示肺泡液体主动清除功能改善。分析测定结果应密切结合临床表现，因为系列测定时水肿液蛋白浓度进行降低时，也可能是肺损伤性肺水肿合并心源性肺水肿，或肺毛细血管膜损伤得相当严重和广泛。

（四）损伤标志物

1. 内皮细胞损伤的标志物　一些反映ALI/ARDS患者内皮细胞损伤的标志物相继被研究，其中内皮素(ET)是一种由损伤内皮细胞释放的缩血管多肽，患者血浆ET-1升高与肺血管床增生及代谢减少有关。但目前对于ET-1是否能够作为反映内皮细胞损伤的标志物、是否有致炎作用以及是否能够增加ALI/ARDS患者肺血管阻力尚不完全清楚。

vW因子抗原(vWf-Ag)是内皮细胞产生的高分子量抗原，极少由血小板产生。当内皮细胞激活或损伤时，vWf-Ag释放入血液循环。对51例早期ARDS患者的研究发现，血浆vWf-Ag水平在死亡者中明显升高。多因素分析结果显示该标志物水平是预测住院死亡率的独立指标，且与患者不需使用机械通气的时间明显相关。尽管vWf-Ag因子在败血症患者中较高，但在无败血症的ARDS患者中对死亡仍有预测价值，甚至还可预测高危患者发展成为ARDS的风险。

2. 上皮细胞损伤的标志物　涎液化糖链抗原(KL-6)是Kohno等在1986年发现的一种肺腺癌相关抗原，它是一种大分子量的黏蛋白样糖蛋白。在正常肺组织中，KL-6在Ⅱ型肺泡上皮细胞、呼吸性细支气管上皮细胞表达，但主要表达于Ⅱ型肺泡上皮细胞。Ⅱ型肺泡上皮细胞在损伤、增生以及再生时，KL-6表达增加。Ishizaka等发现ARDS患者血清和肺泡液中KL-6水平较对照组明显升高，死亡者其浓度更高，但尚不明确其临床意义。

【诊断与鉴别诊断】

国内中华医学会呼吸病分会提出的ALI/ARDS的诊断标准为：

1. 有发病的高危因素。

2. 急性起病，呼吸频数和(或)呼吸窘迫。

3. 低氧血症　ALI时动脉血氧分压(PaO_2)/吸氧浓度(FiO_2)≤300mmHg(1mmHg=0.133kPa)；ARDS时PaO_2/FiO_2≤200mmHg。

4. 胸部X线检查两肺浸润阴影。

5. 肺毛细血管楔压(PCWP)≤18mmHg或临床上能除外心源性肺水肿。

凡符合以上5项可以诊断为ALI或ARDS。与1994年美国-欧洲共识会提出的AECC诊断标准比较，进一步强调了发病的高危因素和临床症状，但是对于AECC诊断标准中的争论，尤其是第4和第5项的局限性，并没有解决。如果既往存在呼吸系统疾病或ARDS的病因为肺炎，吸入毒性气体或胃内容物，即可明显存在上述的影像学变化，或与上述表现重叠而影响诊断。此外，PCWP<18mmHg确实可排除心源性肺水肿，但PCWP>18mmHg，却不能只诊断为心源性肺水肿，而除外ARDS，因为两者可同时存在，特别在ARDS输液过多或原有心功能失代偿时，可出现两者并存。如果只诊断为心源性肺水肿，势必漏诊ARDS，进而影响其治疗和预后。另外，还缺乏ALI与ARDS的鉴别标准。

为解决这些问题，2011欧洲危重症医学会发起专家小组，制定了柏林新定义(参见表17-19-2)。柏林定义指出了AECC定义的不足，并对其作出修正(表17-19-3)。

表17-19-3　柏林定义指出AECC定义的局限性及修正方法

	AECC定义	AECC局限性	柏林定义修正
时间	急性起病	缺乏“急性”定义	指定的急性时限
ALI分类	PaO_2/FiO_2<300mmHg	当PaO_2/FiO_2=201～300mmHg时，容易混淆AIL和ARDS	通过严重程度分为3个不同的亚型，并去除ALI
氧合	PaO_2/FiO_2≤300mmHg(无论PEEP)	由于PEEP和(或)FiO_2的影响，PaO_2/FiO_2常与实际不一致	各亚型中考虑最小的PEEP；在重度ARDS患者中，FiO_2的影响较小
胸部影像学	胸片示双侧弥漫性浸润	在不同观察者之间，胸片的结果缺乏可靠性	明确胸片标准，并进行相应的举例

续表

	AECC 定义	AECC 局限性	柏林定义修正
PAWP	测量 PAWP≤18mmHg，或无临床证据提示左心房高压	高 PAWP 与 ARDS 可能同时存在 PAWP 和左心房高压的评价在不同观察者之间缺乏一致性	去除 PAWP；定义为非流体静力型肺水肿引起的呼吸衰竭；进行客观评估（例如超声心动图）[a] 以排除流体静力型水肿
危险因素	无	没有列入正式定义	有危险因素，但无法识别时，需要客观评估以排除流体静力性水肿

注：AECC：美国-欧洲共识会议；ALI：急性肺损伤；ARDS：急性呼吸窘迫综合征；FiO_2：吸入氧浓度；PaO_2：动脉氧分压；PAWP：肺动脉楔压；PEEP：呼吸末正压

a：根据要求提供

【治疗】

目前尚无有效的方法能中止 ARDS 的炎症性肺损伤，也无修复肺损伤的药物应用于临床，治疗原则主要为去除病因、抗感染、改善氧合和组织氧供，纠正水、电解质紊乱和酸碱失衡以及支持治疗，为肺损伤的自然修复争取时间（图 17-19-4）。

（一）去除病因　病因治疗在 ARDS 的防治中占有重要地位，主要为治疗 ARDS 涉及的基础疾病。如果其基础疾病为脓毒血症，除了清除感染灶外，应及早经验性抗生素治疗，然后根据治疗反应和药敏试验调整。对于病毒感染，针对 H1N1 感染应使用抗病毒药物。鉴于细菌耐药和病毒不断变异，单纯控制微生物感染也并不能阻止细胞因子的释放。有研究提示皮质激素和大剂量氨溴索或可一定程度上降低炎症反应。对于建立人工气道患者，还需加强呼吸道卫生，减少院内感染率，如有效地进行呼吸道湿化、物理排痰，鼓励患者咳嗽等。此外，还有部分直接和间接的肺损伤原因是可以治疗和避免的，如避免大量输血、输液和积极早期诊断和治疗原发病，避免高浓度吸氧，保护性机械通气也有助于预防机械通气相关性肺损伤。

（二）防治肺水肿，维持心排血量　在 ARDS 治疗中应采取有效措施防治血管内静水压力升高，以减少肺水肿和改善肺功能，并采取积极措施加速肺水肿消散。合理的策略是在保持适当系统灌注的前提下保持低水平的血管内容量。具体措施包括减少总的液体入量，或根据血压和尿量应用利尿剂。限制液体入量可以改善肺水肿，缩短机械通气时间，但对死亡率尚无明显的影响。在保留右心导管的情况下，维持中心静脉压不超过 8～12mmHg 即可。高渗生理盐水替代普通生理盐水可以减少液体的容积，但对 ARDS 的总体改善尚不明确。对于白蛋白的使用，目前倾向于保守。ARDS 存在内皮和上皮通透性的增加，增加胶体渗压在上皮和内皮完整的时候可以将间质内水分拉出，但通透性增加时胶体渗出反而可以增加间质水肿，除非存在严重的低蛋白血症，目前并不主张单独使用白蛋白。如果在恢复血管内容量后不能保持系统灌注，如脓毒血症休克时应该用血管加压药物治疗来恢复最终的器官灌注并保持氧运输正常化。详见本篇第十一章第一节“肺水肿”。此外，维持心排血量对于 ARDS 患者氧气的传输极其重要，尤其是使用机械通气或 PEEP 的患者，因为后两者可以抑制心排血量。可通过置入肺动脉导管监测心排血量及充盈压，但与未置管的病例相比，不一定能改善存活率。

（三）改善气体交换

1. 提高吸氧浓度　提高 FiO_2 可以纠正低通气-血流比值所致的中度缺氧，也可改善低氧血症。但当分流量较大时，单纯增加 FiO_2 是不够的。因为 ALI/ARDS 患者的低氧血症是肺泡内渗出和肺不张所引起的分流样效应，仅仅提高吸氧浓度起到的作用有限，需应用机械通气加 PEEP 治疗。已往的研究充分证明 PEEP 改善肺功能的机制是增加功能残气量，使萎陷的肺泡重新启用。

2. 机械通气　虽然正常人的潮气量多为 6～7ml/kg，但既往多推荐用 12～15ml/kg 潮气量进行机械通气，但由于 ARDS 时，肺实变不均一，进而造成实际的肺总容积下降，因此这一相对大的潮气量在原先肺损伤的基础上可进一步引起肺损伤。小潮气量（6ml/kg）机械通气与常规潮气量（12ml/kg）相比较，在保持平台压（在吸气末 0.5 秒时测定气道压）不超过 30cmH_2O 的情况下调整 FiO_2 和 PEEP，可以减少 ARDS 患者的死亡率。但是，小潮气量机械通气也存在着人机不配、氧合改善不满意和 CO_2 排除困难等问题。

Amato 等应用开放-肺机械通气策略给 ALI 和 ARDS 患者机械通气。除了低潮气量和压力控制反比通气之外，这个方案还包括对每个患者增加的 PEEP 水平均在压力-容量曲线下部的较低拐点之上，以保证使不张肺泡达到适当的复张。目前对 PEEP 的理想水平尚无公认标准，其合理应用建立在萎陷的肺泡复张，氧分压升高，并保持一定心排血量的基础上。开放肺通气应用这一方案后减少了死亡率，但在推广之前，还需要多中心的循证医学结果。

3. 膜氧合和血液净化　早在 1970 年即认识到了呼吸

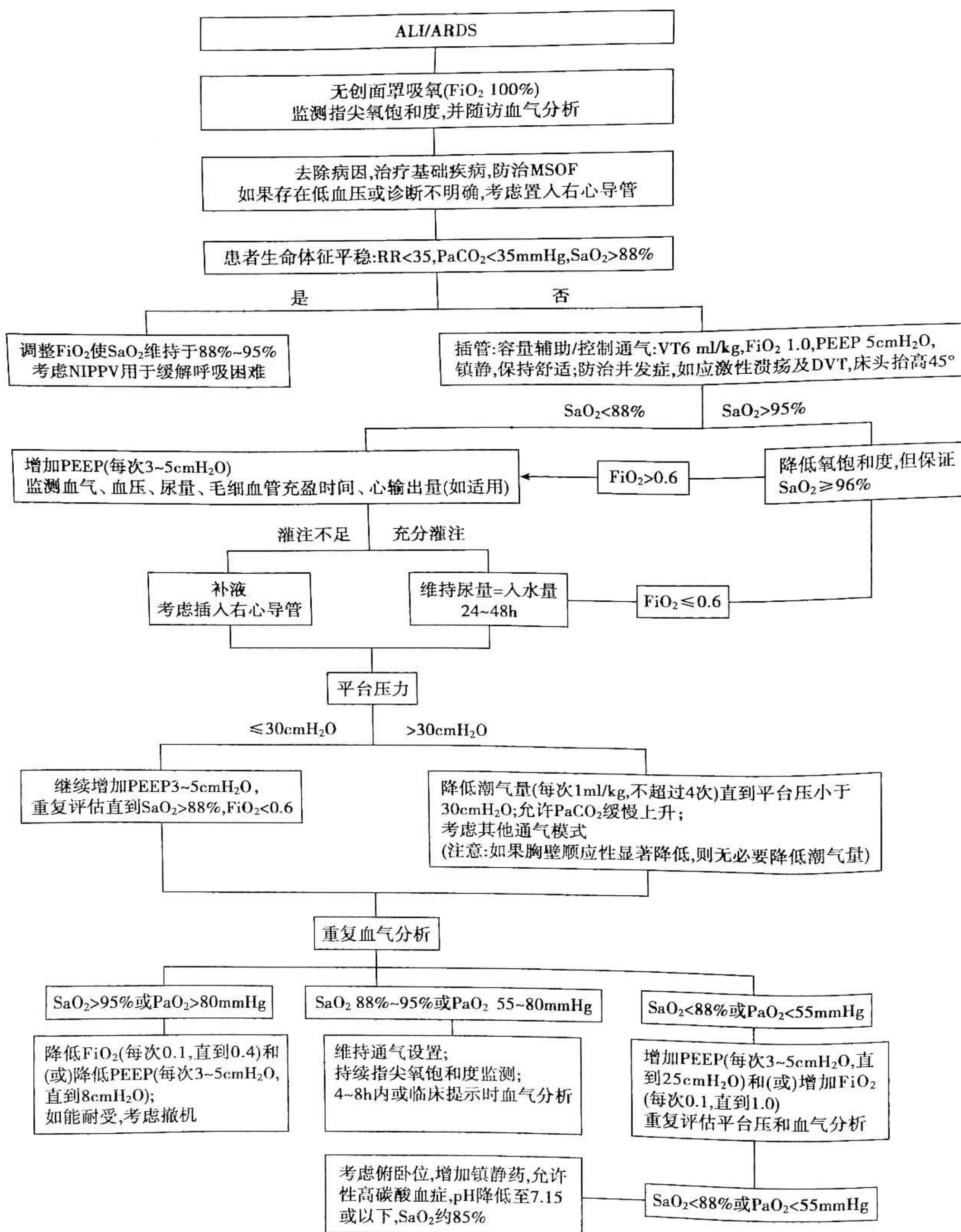


图 17-19-4　ALI/ARDS 治疗流程图

机相关肺损伤的可能性,并启动了体外膜肺(ECMO)合并应用较小潮气量机械通气的试验。然而,如同体外移除CO_2的研究一样,并没有减少死亡率,而且可产生炎症因子而导致肺及其他器官的损害。近年,随着新英格兰杂志发表了ECMO治疗甲流的经验,其治疗肺损伤的意义又重新得到了重视。对于严重ARDS患者,如果对标准治疗无效,采用ECMO,6个月存活率可以从47%上升至63%。

(四)改善酸碱平衡紊乱　过去的观点提倡维持动脉血pH正常,但近几年发现,许多严重的ARDS患者仍能很好的耐受呼吸性酸中毒,因此,pH≥7.15并不需要碳酸氢

钠治疗。但如果患者酸血症同时合并心律失常或意识水平下降，如无其他可纠正的引起酸血症的原因，则需进行积极治疗。治疗的目标是减少或缓解酸血症所致的并发症，但常常不需要将 pH 恢复至正常范围。

（五）防治肺损伤

1. 抗炎治疗　ALI/ARDS 肺损伤的本质是炎症，因此抗炎成为该病治疗的一大方向。低剂量激素可减少脓毒性休克，可能降低 ARDS 的发生率，而大剂量激素治疗可增加感染危险性。通过对以往多项研究进行综合分析后，推荐在 ARDS 起病 14 天以前开始应用甲强龙[起始剂量为 1mg/(kg・d)，如 7～9 天后无改善，可增加至 2mg/(kg・d)]。目前认为激素对病毒感染导致某些患者的急性肺损伤有一定效果。

2. 防治继发性肺损伤　大量临床研究已经证实呼吸机相关性肺损伤促进了患者的死亡。损伤性机械通气可能通过加重已存在的肺损伤、延长需要机械通气的时间、增加并发症，进而增加患者死亡率。损伤性通气也可以增加炎症介质释放入全身血流，直接介导 MODS。现在临床上采用的小潮气量通气策略可能无法完全预防机械通气相关肺损伤的发生，需要发展新的治疗方法改善这一现状。

（六）防治并发症

1. 预防呼吸机相关肺炎　除了积极治疗原发病、选择合适的抗生素外，也应采取积极措施缩短病程和机械通气时间、加强物理治疗和营养支持。应尽可能采用无创通气、缩短有创机械通气治疗时间。肺部物理治疗，包括体位、翻身、拍背、主动或被动性咳嗽、排痰和气道湿化，有利于充分发挥人体呼吸道非特异性防御功能的作用。

2. 防治气压伤　气压伤是影响 ARDS 机械通气患者预后的重要因素之一。预防包括积极治疗基础病、调整呼吸机尽量减少气道压力，同时建立引流通道，排除积气。气胸是气压伤中最常见的形式，一旦发现即应立即切开插管闭式引流。肺复张不满意时，可用－10～－20cmH_2O负压引流。如果连续吸引 24 小时后还有大量气泡逸出，提示存在支气管胸膜瘘，需行明视或胸腔镜手术修补。有条件者也可考虑分侧通气，但技术复杂，护理困难。如果出现纵隔气肿，机械通气加重气肿的发生，可考虑非机械通气治疗，包括 ECMO 治疗等。如果出现纵隔气肿，机械通气加重气肿的发生，可考虑非机械通气治疗，包括 ECMO 治疗等。

3. 防治应激性溃疡　应针对病因，积极纠正低氧、CO_2潴留、低血压，改善微循环和纠正酸中毒。对应激性溃疡和上消化道出血的预防性治疗对高危人群也具有重要意义。可应用抗酸药物或减少胃酸分泌的药，如西咪替丁、雷尼替丁或奥美拉唑（洛赛克）。但胃液 pH 升高后胃部细菌定植也增多，随之增加呼吸机相关肺炎的发病率。为此，有作者建议选用硫糖铝，既不减少胃酸或胃蛋白酶水平，又有助于预防应激性溃疡。胃肠营养也有助于预防应激性溃疡，其机制尚不清楚。发现应激性溃疡出血后应积极给予有效的抗酸药物，同时还可经鼻胃管给予去甲肾上腺素加冰盐水或凝血酶治疗。

4. 防治多脏器功能不全/衰竭综合征（MODS/MSOF）　能引起 MODS/MSOF 的病因很多，但缺氧和休克导致的组织器官灌注不良和感染是主要因素。因此应格外重视缺氧、休克和感染的治疗。

5. 防治深静脉及肺动脉血栓形成　ARDS 为深静脉血栓及肺栓塞的高危患者。对于无出血高危因素的患者，应予预防性抗凝治疗；此外，对于高危患者可予下肢加压绷带。

6. 防治误吸　床头抬高至 45°能够显著减少重症患者误吸发生。此外，需定期改变患者体位，如可能，可予坐位或短程行走。该项措施能够促进气道分泌物排出，保持骨骼肌功能，降低深静脉血栓形成，改善生活质量。

（七）支持治疗

1. 营养治疗　ARDS 和 MODS 的营养衰竭不同于饥饿状态的营养不良，它是机体高代谢与营养缺乏共同作用的结果。经胃肠道补充营养能更好地保持胃肠黏膜的正常功能，避免肠道黏膜细胞萎缩，支持胃肠道保持正常的菌落分布和组成，维护胃肠屏障，防止外来细菌生长和肠道细菌移位。

2. 使用镇静药　充分但又不过分使用镇静药是保证有效和良好机械通气的措施，可以减少机械通气的并发症。使用镇静药时应当进行充分的监测，防止药物过量造成气道分泌物潴留、低血压等并发症。近代机械通气治疗已经很少长期或频繁使用肌肉松弛药。盲目使用大量镇静药或肌松药不仅会造成药物性损伤，还可能掩盖病情的发展或不恰当的呼吸机设置所造成的问题。

（八）其他治疗　抗凝治疗，包括肝素、tPA、APC、TFPI(tissue factor pathway inhibitor)目前均未在大规模临床试验中得到公认的改善生存率的效果，但这并不否认特殊类型患者的适用。β受体激动药可以促进肺泡液体的清除，但静脉应用未能显示出对生存率的改善。此外，也无证据支持肺泡表面活性物质及 NO 能够改善生存率。生长因子和干细胞的治疗仍处在研究阶段。

【预防与预后】

如果能及时治疗 ARDS 所涉及的危险因素，将会起到事半功倍的预防效果。一旦发现有肺损伤的可能性，即应该立即采取有效的治疗策略。

预后与病因、有无多脏器功能不全/衰竭综合征以及并发症有关，目前其预后尚不理想，欧美死亡率为 40%～50%，国内的死亡率为 50%～70%。此外，尚有部分存活患者遗留各种问题：①呼吸困难：大部分患者经治疗，肺功能能在 3 个月内改善，6 个月内恢复正常，但少数患者遗留肺纤维化，呼吸困难将持续终身。②乏力和肌肉无力：长期

机械通气能够导致肌肉失用性萎缩，引起呼吸无力。早期康复训练有一定疗效。③抑郁。④智力：如记忆力及思考能力下降，可能与某些药物或低氧有关。



参考文献

1. 朱晓丹，白春学. ALI/ARDS发病机制及治疗研究进展. 中华急诊医学杂志，2010，19(10)：1111-1113.

2. 朱晓丹，宋元林，白春学. 急性呼吸窘迫综合征——从共识到定义解读. 国际呼吸杂志，2012，32：1041-1044.

3. Ranieri VM，Rubenfeld GD，Thompson BT，et al. Acute Respiratory Distress Syndrome-The Berlin Definition of ARDS. JAMA，2012，307(23)：2526-2533.

4. Marik PE，Meduri GU，Rocco PR，et al. Glucocorticoid treatment in acute lung injury and acute respiratory distress syndrome. Crit Care Clin，2011，27(3)：589-607.

5. Lee JW，Fang X，Gupta N，et al. Allogeneic human mesenchymal stem cells for treatment of E. coli endotoxin2-induced acute lung injury in the ex vivo perfused human lung. Proc Natl Acad Sci USA，2009，106(38)：16357-16362.

6. Mei SH，McCarter SD，Deng Y，et al. Prevention of LPS2-induced acute lung injury in mice by mesenchymal stem cells overexpressing angiopoietin 1. PLoS Med，2007，4：e269.

7. Goldman L，Schafer AI. Goldman's cecil medicine. 24th ed. Philadelphia：Saunders，2011：582-586.

第二十章　机械通气的应用

朱　蕾

机械通气（mechanical ventilation，MV）是利用呼吸机的机械装置产生气流和提供不同氧浓度，建立气道口与肺泡间的压力差，增加通气量、改善换气和减少呼吸功，最终改善或纠正低氧血症、CO_2潴留及酸碱失衡。它主要起生命支持作用，为原发病和诱发因素的治疗创造条件。

第一节　机械通气的基础理论

机械通气的基本工作原理是建立气道口与肺泡间的压力差。根据呼吸机的设计特点，加压方式分为胸腔外加压和呼吸道直接加压。前者称为负压呼吸机，后者称为正压呼吸机，简称呼吸机（ventilator），本章讨论后者。呼吸机主要包括动力、联接和主机三部分。动力部分的作用是驱动呼吸机管路内的气流流动，主要分电动或气动两种基本类型，前者为机械动力驱动密闭容器送气，后者多由高压氧和高压空气共同驱动。联接部分主要由通气管路、呼气阀和传感器等构成。主机包括通气模式选择、通气参数调节、监测和报警装置等，是实现通气调节的核心。

一、机械通气的基本特性

（一）压力变化

1．间歇正压通气（IPPV）　即吸气期正压，呼气期压力降为零，从而引起肺泡周期性扩张和回缩，产生吸气和呼气。IPPV是MV的直接动力。

2．呼气末正压（PEEP）　指MV时呼气末气道内压大于零，与IPPV组合称为持续正压通气（CPPV）。PEEP的主要用途：①治疗急性肺损伤或其他原因的肺水肿。其作用机制为：a. 扩张陷闭肺泡，改善或消除静动脉分流和切变力损伤，改善陷闭区肺循环；b. 改善肺泡和肺间质水肿。从而保持适当的功能残气量（RFC），增加肺组织顺应性和提高动脉血氧分压（PaO_2）。②改善气道阻塞。其作用机制是对抗气道陷闭和内源性PEEP（PEEPi），降低呼吸肌做功，改善人机的同步性。③预防性应用：低水平PEEP可降低气道阻力和防止肺泡陷闭。

3．吸气末正压（Pplat）　指吸气达峰压（Ppeak）后，维持肺泡充盈的压力。适度Pplat符合呼吸生理，可用于各种类型的呼吸衰竭，改善气体分布，特别是气道或肺实质病变不均匀时，气体可有充足的时间进入通气不畅的肺泡。在送气中止的情况下，气体可由压力较高的肺泡进入压力较低的肺泡，引起气体的重新分布。

（二）自变量的确定　分为两类：压力或容积，两者一般不能同时存在，在压力确定的情况下，容积变化，反之亦然。但间歇指令通气"例外"，因为两次MV之间是不受呼吸机支配的自主呼吸，其中可加用任何自主通气模式。

（三）流量波形　有方波、递减波、递增波、正弦波等，

常用前两者。吸气时方波维持固定高流量，故吸气时间(I)短，峰压高，平均气道压(Pmean)低，比较适合用于循环功能障碍或低血压的患者。用递减波时，I 长，Pmean 高，峰压低，比较适合于有气压伤的患者。后者更符合呼吸生理，应用明显增多。

（四）吸气向呼气转换

1. 压力转换　吸气相气道压力达预设压力转为呼气，已基本淘汰。

2. 容积转换　吸气相气道压力达预设潮气量(VT)转为呼气，也基本淘汰。

3. 时间转换　吸气时间达预设值时转换为呼气，是现代呼吸机定容型模式和定压型模式的基本转换方式。定容型模式的特点是 VT 稳定，可保证有效通气量，但设置不当会出现通气不足或通气过度，气道压力随通气阻力而变化。定压型模式的特点是气道压力恒定，对循环功能影响较小，但 VT 随通气阻力的变化而变化。

4. 流量转换　吸气流量降至峰值流量的一定比例(多为 25%)或一定流量值转为呼气。

5. 复合转换　同时存在 2 种或 2 种以上的转换方式，可保障更好的同步性。

（五）呼气向吸气转换

1. 时间转换　由预设的 I 和呼气时间(E)决定，在控制通气时发挥作用。

2. 自主转换　自主呼吸触发，使气道压力或流量(容积)达一定数值触发呼吸机送气。触发水平多可自主调节，有时固定。基本触发机制为压力触发，但流量触发稳定，应用逐渐增多。现代呼吸机也出现其他转换方式(如形态)和复合型方式。

二、通　气　模　式

1. 控制通气(C、CV)　通气量及通气方式全部由呼吸机决定，与自主呼吸无关，分以下两种基本形式。

(1) 容积控制通气(VC、VCV)：VT、呼吸频率(RR)、吸呼气时间比(I∶E)完全由呼吸机控制。其压力变化为 IPPV，多加用 Pplat，时间转换。

(2) 压力控制通气(PC、PCV)：其压力变化为 IPPV，时间转换，压力为方波或梯形波，流量为递减波。

2. 辅助通气(A、AV)　通气量(或压力)、I 由呼吸机决定，自主呼吸触发，RR 和 I∶E 随自主呼吸变化，可理解为控制通气模式同步化，也分为容积辅助通气(VA、VAV)和压力辅助通气(PA、PAV)。

3. 辅助/控制通气(A/C)　是上述两种通气模式的组合。自主呼吸能力超过预设 RR 为辅助通气，等于预设 RR 则为控制通气。预设 RR 起“安全阀”作用。

上述模式通称为持续指令通气(CMV)，有自主呼吸触发的也称为同步持续指令通气(SCMV)。

4. 间歇指令通气(IMV)　无论自主呼吸次数多少和强弱，呼吸机按预设 RR 和 I 给予通气辅助。每两次 MV 之间是自主呼吸，此时呼吸机只提供气量。IMV 分容积控制间歇指令通气(VC-IMV、IMV)和压力控制间歇指令通气(PC-IMV)。若呼吸机送气与自主呼吸同步，则称为同步间歇指令通气(SIMV)。现代呼吸机皆有同步功能，IMV 和 SIMV 有相同的含义。

5. 压力支持通气(PSV)　自主呼吸触发和维持吸气过程，呼吸机给予一定的支持压力(PS)辅助。压力为方波，流量为递减波，流量转换。VT、RR 受自主呼吸能力的影响，是目前最常用的通气模式之一。

6. 持续气道内正压(CPAP)　呼吸机在整个呼吸周期中只提供一恒定的压力，整个通气过程由自主呼吸完成。

7. 指令分钟通气(MMV)　呼吸机按预设每分钟通气量(VE)送气，若患者自主吸气量低于预设值，不足部分由呼吸机提供；若自主呼吸气量已大于或等于预设值，呼吸机则停止呼吸辅助。

8. 反比通气(IRV)　常规通气时，Ti<Te；若设置 Ti≥Te 则为 IRV。因完全背离自然呼吸的特点，需在控制通气模式下设置，且多需要应用镇静-肌松药，临床上常用压力控制反比通气(FC-IRV)。主要用于改善换气功能。

9. 气道压力释放通气(APRV)　以周期性气道压力释放来增加通气，属定压型通气模式，实质是 CPAP 的周期性降低。主要用于改善换气。

10. 压力调节容积控制通气(PRVCV)　压力控制通气时，呼吸机自动测定压力-容积(P-V)曲线和自动调节压力水平，使 VT 不低于一设定的最低水平，实质是 PCV 模式由人工调节改为电脑自动调节。

11. 容积支持通气(VSV)　在 PSV 基础上，呼吸机自动测定 P-V 曲线和自动调整 PS 水平，以保证 VT 不低于一设定的最低水平。随着自主呼吸能力的增强，PS 自动降低，直至转换为自然呼吸。

12. 容积调节压力支持通气(VRPSV)　也称为压力放大(VA)，实质是 VAV 和 PSV 的组合。在自主呼吸足够强的情况下，单纯由 PSV 完成通气过程，否则由辅助通气补充气量完成。

13. 双相气道正压通气(BIPAP)　属定压型方式，有高压、高压时间，低压、低压时间 4 个参数，通过调节参数可设计出 PCV、SIMV、CPAP 等模式，属全能型通气方式。该模式可允许自主呼吸在两个压力水平上间断随意发生，改善人机配合。

14. 自适应支持通气(ASV)　根据患者的胸肺顺应性、气道阻力和呼吸功，设置合适的初始通气参数，呼吸机自动测定呼吸力学变化，并自动调节通气参数。若病情加重，改为 PCV 为主；病情好转，则逐渐转为 PSV 为主，直至撤机。

15. 成比例通气(PAV)　是指被通气者控制呼吸机，而呼吸机对人的呼吸能力进行不同比例的放大，是通气模式

的发展方向之一。

16. 神经调节通气辅助(NAVA)　较PAV有更进一步的发展。其特点完全模拟自主呼吸，选择膈肌电活动(Edi)作为调节呼吸机通气的信号，以Edi的开始上升点、开始下降点分别作为吸气触发和吸呼气转换的标准，以Edi的发放频率为呼吸机的送气频率，按照Edi大小的一定比例给予通气辅助，故理论上“完全”符合呼吸生理特点，但发展时间短，需积累更多的临床经验。

第二节　机械通气的生理学基础与通气策略

传统MV强调改善气体交换和维持正常的动脉血气，这在重症患者常需要较高的通气压力和VT，容易导致呼吸机相关性肺损伤(VALI，简称气压伤)和循环功能的抑制，特别是前者将显著增加病死率，因此近年来强调在尽可能不增加或减少VALI和循环功能抑制的基础上改善气体交换，维持组织的氧供，即使达不到理想的动脉血气水平也可以接受，称为肺保护性通气策略，如定压通气(pressure target ventilation，PTV)、容许性高碳酸血症(permissive hypercapnia，PHC)。

现代肺通气的主要生理学基础是胸肺组织的P-V曲线。正常P-V曲线分为二段一点，即陡直段和高位平坦段，二段交点为高位拐点(upper inflection point，UIP)。在陡直段，压力和容积的变化呈线性关系，较小的压力差即能引起较大的VT变化，是自主呼吸和MV的适宜部位，其中在FRC通气可保障最佳的力学关系、最小的呼吸肌做功和正常的动脉血气水平。在高位平坦段，较小的容积变化即可导致压力的显著升高，增加VALI的机会，并加剧MV对循环功能的抑制，故UIP是VALI发生机会多少的转折点。MV时强调高压低于UIP。一般情况下，UIP相当于肺容积占肺总量(TLC)的85%～90%和跨肺压35～50cmH₂O的位置。对常规控制通气而言，UIP的容积水平相当于吸气末肺容积(Vei)=20ml/kg，压力水平大约相当于35cmH₂O的平台压，但若存在自主呼吸时，该压力反映的跨肺压将超过UIP时的水平，此时的平台压以不超过30cmH₂O为宜。

一、正常容积肺的通气

从FRC至UIP，正常肺的容积变化大约在2000ml以上，因此理论上可用较小VT，也可使用较大VT通气。通常情况下，由于重力作用，下肺区血流量多，肺泡有陷闭倾向；上肺区肺泡含气多，毛细血管有陷闭倾向，但自主呼吸时，通过神经调节和膈肌收缩的代偿作用，上肺区血流增加，下肺区通气增加，从而防止血管和肺泡的陷闭。MV时，由于自主呼吸被部分或全部取代，代偿作用减弱或消失，MV本身有加重肺泡陷闭和降低肺顺应性的作用，因此在神经-肌肉疾病、药物中毒、外科手术及麻醉等导致的呼吸衰竭，必须使用较大VT和较慢RR进行MV；若采用常规VT时，则应合用一定水平的PEEP。

二、小容积肺的通气

以急性肺损伤/急性呼吸窘迫综合征(ALI/ARDS)为代表。在ALI/ARDS患者，P-V曲线出现低位平坦段和低位拐点(lower inflection point，LIP)，且FRC下降，TLC仅约为正常值的1/3，与ARDS的病理改变有关。典型ARDS的病变具有重力依赖性，大体分为高位“正常”肺区30%～40%、低位实变肺区30%～40%，中间陷闭肺区20%～30%，陷闭肺区导致LIP的出现。陷闭肺区的存在可发生以下不良效应：切变力损伤；呼气期分流和严重低氧血症；局部肺血管收缩和肺循环阻力(PVR)增加。单纯MV可加重这些不良反应。ARDS患者P-V曲线的低位平坦段为相对“正常”肺泡随压力变化的结果，LIP则为陷闭肺泡同时开放点，故ARDS患者P-V曲线的特点可总结为二段一点，陡直段的容积显著减少，MV时，不仅强调控制高压，也强调选择适当的低压。PEEP位于或略高于LIP的水平时，可消除陷闭区，使呼气末肺泡容积增大至50%以上，从而最大幅度地改善氧合，同时减轻肺损伤和改善肺循环。PEEP的经验数值为8～12cmH₂O。高压的控制与正常肺相似。高低压力的控制称为PTV，在大部分患者可保障VT在大约8～12ml/kg的水平，在少部分患者可能导致低VT和PHC。研究显示小潮气量通气(6ml/kg)可以降低ARDS患者的死亡率。为保障PTV实施，应适当控制RR(20～25次/分，尽量不要超过30次/分)和I∶E(1∶1.5左右)。

三、大容积肺的通气

以慢阻肺和危重支气管哮喘为代表。由于呼出气流严重受限，出现FRC增大和PEEPi的存在，其P-V曲线的特点是二段一点，但基点上移，陡直段缩短。采用适度PEEP，通过对抗PEEPi，扩张气道，减少呼吸功，改善人机配合。慢阻肺患者PEEPi的主要形成因素为气道的动态陷闭，气道黏膜充血水肿、管壁增厚等也有不同程度的影响。但在支气管哮喘患者，其主要形成因素为气道黏膜充血、水肿和气道平滑肌痉挛，PEEP可完全对抗气道陷闭，对其他因素的影响很小，故在慢阻肺患者，适当PEEP(约为PEEPi的50%～85%)可对抗PEEPi，又不影响呼吸力学和血流动力学；但对哮喘患者，则应严格控制，PEEP水平一般不超过3～5cmH₂O。原则上慢阻肺或支气管哮喘的高压的控制与ARDS相似，实际应用时更倾向于选择Vie。因慢阻肺的顺应性增加，可容许的VT也相应增大，

故除非通气早期或有明显的碳酸氢根离子增加，通气压力可适度增加，并在 RR 较慢时，允许较大的 VT；若 RR 过快，将导致 PEEPi 增大，显著限制 VT 的增加，因此严格来讲，保护性肺通气并不完全适合慢阻肺患者。在支气管哮喘患者，肺组织的基础顺应性基本不变，呼气末和吸气末的肺容积增加是发生气压伤和循环功能抑制的基础，其 FRC 至 UIP 的容积常缩小至 300～400ml 以下，因此限制肺过度充气是 MV 的核心，主要措施包括减慢 RR，延长呼气时间，降低 VT，采取 PHC。

综上所述，MV 的主要原则应为控制高压，不超过 UIP；选择合适的 PEEP，对抗气道或肺泡的陷闭；为改善气道或肺泡的陷闭和降低 PEEPi，还应选择适当的 RR 和 I∶E。定压通气的核心是控制高、低压力。高、低压力的控制在部分患者可能导致 VT 和通气量不足，从而出现 PaO_2 降低、$PaCO_2$ 升高和一定程度酸血症；而增加通气量又必然导致通气压力显著升高和肺过度充气。在维持适当气体交换和降低通气压力不能兼顾时，选择允许 $PaCO_2$ 适度升高和一定程度的酸血症，称之为 PHC。在部分重症 ARDS 和哮喘患者多采用此种策略。

第三节　人工气道的建立与管理

人工气道是将气管导管直接放入气管或经上呼吸道插入气管所建立的气体通道，主要有气管插管和气管切开两种基本形式。

（一）人工气道的建立　既往认为神志清、烦躁不安的患者，气管插管会引起反射性心脏停搏，因而倾向于患者神志不清后再插管。实际上昏迷患者常有严重的缺氧和酸中毒，风险更大，故目前强调具备气管插管指征者，应及早插管。

经口气管插管：用于心肺复苏、严重呼吸衰竭、外科手术；也可作为气管切开的过渡措施。保留时间一般不超过 1 周。

经鼻气管插管：用于需建立人工气道，且又允许一定时间操作的患者；或经口插管短期内不能拔管的患者。与经口插管相比，患者较易耐受，便于固定和护理，一般 2 周换管 1 次。缺点是导管较细，分泌物引流稍差；可能影响鼻窦引流。

气管切开：主要用于肺功能损害严重，需要较长时间 MV 的患者。

（二）呼吸道湿化　人工气道建立后，呼吸道的加温湿化功能丧失，水分丢失增多，导致呼吸道分泌物干结，纤毛活动减弱，容易发生气道阻塞、肺不张或支气管肺感染，故需加强湿化。每日湿化液的需要量约 350～500ml，湿化温度约32～35℃。

（三）分泌物的引流　原则是有痰即吸，痰量不多时可 2～3 小时吸痰 1 次。需强调吸痰前应先吸高浓度氧数分钟，吸痰管插入时阻断负压，并超过导管远端，刺激呼吸道黏膜，使患者将痰咳至气管，释放负压，将吸痰管左右旋转，并逐渐拔出，吸痰时观察患者的面色、心律及血氧饱和度，吸痰时间以不超过 15 秒为宜。

（四）拔管指征　一般指征是感染基本控制；患者有一定的自主呼吸能力，吸气肌力量足以克服气道和胸肺的阻力（如最大吸气压≤－25cmH_2O）；有一定储备肺功能（如 VT＞5/kg，肺活量＞15ml/kg）；经鼻导管低流量吸氧的情况下，动脉血 pH＞7.3，PaO_2＞60mmHg。

第四节　经面罩无创正压通气

经面罩无创正压通气（NPPV）一般用于肺功能损害轻、神志清醒的患者，随着对呼吸生理认识的深入和通气设备的改善，适应证有所扩大。

（一）对呼吸生理认识的深化　如上述，正常肺陡直段的肺容积超过 2000ml，在严格控制压力的情况下可允许较大 VT；慢阻肺和危重支气管哮喘的陡直段容积显著减小和出现 PEEPi，初始通气时应采取小 VT、长呼气时间和适当 PEEP。ARDS 出现肺容积的显著缩小，且病变分布不均，选择 VT 应避免其所产生的平台压超过 UIP，并采用稍高于 LIP 的 PEEP。上述这些要求是 NIPPV 能够达到的。

（二）呼吸机性能的改善和功能的增加　呼吸机的同步性能是影响患者依从性的关键。同步性主要取决于呼吸机的反应时间和触发水平。目前大部分高档和简易呼吸机的反应时间仅数十毫秒。触发灵敏度可人为调节，其中流量触发较压力触发稳定，敏感度高，非常适合 NPPV。现代呼吸机也有较大通气容量和足够的通气模式，至少包括指令性和自主行模式，可完成绝大部分 NPPV。

（三）面罩性能的改善和固定方法的改良　面罩的密闭性和舒适性是影响疗效的重要因素之一。我们早期用组织相容性差的橡胶气垫面罩，密闭性虽好，但有 27.3%的患者发生鼻梁部和下齿龈部糜烂。其后改用塑料气垫面罩，气垫充盈压维持在 20～30mmHg；固定方式也从扣拉式改为粘拉式；固定压力也尽量不超过 30cmH_2O，糜烂的发生率降至 6.9%。现在用硅胶面膜面罩，采用头罩进行三点固定，效果更好。鼻罩较面罩方便、舒适，轻症患者可首选。

（四）通气技术的提高　初始 NPPV，多数患者会感到不适，做好解释工作可取得患者的配合。在模式和参数的选择上应掌握更好的人机关系和符合呼吸生理，不能强求动脉血气的正常。必要时用简易呼吸器过渡，先随患者呼吸做小 VT 通气，待患者适应后，逐渐增大 VT，随着低氧

血症的改善和 pH 的回升，RR 减慢，患者自然会接受 NPPV。

NPPV 主要用于阻塞性睡眠呼吸暂停（OSAS）、慢阻肺慢性呼吸衰竭、左心功能不全肺水肿患者，也用于神经-肌肉疾病、ARDS、肺功能较差的术后患者，肺炎、肺囊性纤维化合并呼吸衰竭患者。不少研究显示成功率达 60%～90%，气管插管率和院内感染的发生率显著降低，住院时间缩短，病死率下降或不变。参见本篇第四章“慢性阻塞性肺疾病”。

第五节　机械通气的临床应用

（一）心肺复苏　需迅速气管插管 MV。参见第十六篇第四章“心脏骤停和心脏性猝死”。

（二）肺外疾病　气道、肺组织结构和呼吸力学基本正常或仅有轻度改变，用简易 BiPAP 呼吸机，选用 PSV 模式（S 键），用常规通气压力即可，呼吸驱动较弱的患者可选用 PSV/PCV 模式（S/T 键）或 PCV 模式（T 键），多数患者用鼻罩，漏气较多时选择面罩。咳嗽反射较差或痰多有窒息倾向的患者需及早建立人工气道。

（三）慢阻肺　轻中度患者可选用 BiPAP 呼吸机经鼻（面）罩 MV。重度患者多需人工气道；也可应用经面罩 MV，如果正确使用 1～2 小时，RR、$PaCO_2$ 和 pH 无改善，应及早气管插管。治疗有效者 3～6 天可逐渐撤停，倘若复发，可再用。首选 PSV+PEEP 模式，从低压力开始，待患者适应后，逐渐过渡至高压力，使呼吸变深变慢。明显呼吸肌疲劳、RR 显著减缓的患者，应改用 PCV 模式。平时有高碳酸血症的患者，其残存肺功能有限，建立人工气道后易发生呼吸机依赖，应首选经面罩 MV。

（四）危重支气管哮喘　应首选简易呼吸器经面罩 MV，随患者自主呼吸行小 VT 通气，可取得较好的人机配合，使 $PaCO_2$ 迅速下降；通过联接储气袋，开大氧流量可获得 100%的氧浓度，迅速改善致死性低氧血症；通过向呼吸器的气囊内喷入气道扩张药可迅速改善气道痉挛，从而使病情得以缓解。但多数患者经简易呼吸器过渡后需尽早建立人工气道，采取 PHC 通气。

（五）ARDS　原则上应尽早建立人工气道进行 MV，但对于非感染因素诱发的 ARDS，如手术等致病因素多为一次性，短时通气后可迅速改善低氧血症，并较快脱离呼吸机，可选择 NPPV；而感染因素诱发者，病情重，多需连续较长时间 MV，并发症多，应及早建立人工气道。通气原则为 PTV 和 PHC，危重的早期患者也可选择肺开放通气策略。

肺水肿、肺间质纤维化等导致的呼吸衰竭与 ARDS 有近似的病理生理改变，但程度较轻，也可用相似的方法进行 MV，多数情况下可首选 NPPV。

（六）其他　胸部或上腹部手术患者，若有明显呼吸功能损害、70 岁以上，或肥胖，可应用 NPPV，进行术前适应、术后支持。对慢性呼吸衰竭缓解期的患者，NPPV 可改善呼吸肌疲劳，提高生命质量。

参考文献

朱蕾. 机械通气. 第 3 版. 上海：上海科学技术出版社，2012：65-82.

第二十一章　肺移植相关内科问题

李华茵

随着有效的免疫抑制治疗和外科手术技术的进步，肺移植（lung transplantation）术后生存率明显延长，对于患有进展性肺部疾病的患者而言，肺移植为其提供了重要的治疗方法，但术后出现的并发症严重影响患者生活质量及生存期，相对于其他实体器官移植，肺移植总体生存率较低。最近国际心肺移植协会统计显示，肺移植后一年、两年、五年的生存率分别为 79%、63%和 52%，而十年生存率只有 29%。除了同种异体移植物排异反应外，术后还会出现多种内科并发症。

【排异反应】

急性排斥反应是一个由受者识别供者细胞表面的组织相容性抗原引发的复杂免疫反应，在移植后最初几个月风险最大，随着时间的延长逐渐下降，一般认为是淋巴细胞介

导的变态反应，诊断和治疗都是以T淋巴细胞介导的组织病理学改变为基础。临床表现为发热、咳嗽、呼吸困难、胸腔积液、肺部啰音、低氧血症等，缺乏特异性。各移植中心均通过对肺功能随访，早期发现排斥反应。用力肺活量或第1秒用力呼气量下降大于10%，用力呼气中段流量下降10%～15%，可能意味着有急性排斥、感染或其他并发症发生。监测排斥反应最可靠的手段是经纤维支气管镜活检（transbronchial biopsy，TBB）和支气管肺泡灌洗（bronchoalveolar lavage，BAL）。急性排斥反应组织学分级标准，分为5级：A0～A4。一旦诊断为急性排斥反应即应予大剂量糖皮质激素冲击治疗。急性排斥反应（≥A2）常采用静脉甲泼尼龙10mg/kg，每次500～1000mg，每日1次，连续应用3～5天；此后泼尼松1.0～0.5mg/(kg·d)，2～3周后逐渐减量。对于糖皮质激素治疗无效的顽固性排斥反应，目前他克莫司方案替代环孢素A方案成为首选。

闭塞性细支气管炎综合征（bronchiolitis obliterans syndrome，BOS）被认为是慢性排异反应的表现。发病的高危因素包括急性排异反应次数、巨细胞病毒感染等。临床主要表现为急性呼吸困难，肺功能表现为阻塞性通气功能障碍。诊断依赖于临床表现和组织学检查。目前缺乏有效的治疗方法。

【感染问题】

感染是造成移植术后早期和后期死亡的原因之一。肺移植患者感染率高于其他实体器官移植人群，可能与移植肺是唯一暴露于外环境中的器官并且需要使用更大剂量的免疫抑制药物有关。

（一）细菌　下呼吸道细菌感染是主要的感染并发症，存在时间分布双峰效应，细菌性肺炎在移植术后第一个月内最为常见，移植术后6个月感染风险降低。常见的病原体为铜绿假单胞菌、鲍曼不动杆菌、金黄色葡萄球菌、肺炎克雷伯菌等。早期细菌性肺炎多来源于供体，近年来对供体肺微生物筛选及应用抗生素预防其发展，其发生率有所下降。肺部细菌性感染可以化脓性支气管炎、支气管扩张以及肺炎等形式作为后期并发症再次出现，并进展为BOS。

（二）巨细胞病毒　巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）是移植术后最常见的病毒性感染，在没有预防的情况下，移植后CMV感染的发生率在38%～75%之间，相关的死亡率在2%～12%之间。感染高危因素包括供体潜伏CMV感染，受体先前感染过CMV、采用抗淋巴细胞诱导治疗，合并疱疹病毒感染等。

CMV感染通常出现在移植术后1～3个月，而接受预防性抗病毒治疗的患者出现感染的时间可能延后。感染常无症状，仅能通过血液、呼吸道或尿液标本的相关检查发现病毒而获得证据。CMV肺炎确诊需要依靠肺活检获得的组织，或支气管肺泡灌洗获得的细胞中存在特征性病毒导致的细胞病理性改变而作出诊断。有效的预防和治疗CMV感染对于提高患者预后非常重要。

（三）曲霉　由于移植肺持续接触环境中的微生物，移植患者呼吸道真菌定植感染风险很高，据估计，约86%的患者有念珠菌定植，23%的患者有曲霉定植，约15%～35%的患者发展为侵袭性真菌感染，病死率高达80%。肺移植患者许多条件性和地方性真菌可以引起肺部感染，曲霉最常见，其次为念珠菌、隐球菌、卡氏肺孢子菌等。曲霉感染分为支气管吻合口感染、气管支气管树感染、侵袭性肺炎及播散性感染。侵袭性肺曲霉病是困扰肺移植患者最为严重且又危及生命的曲霉感染。现有资料显示其发病率为5%，大多数出现在肺移植后第一年内。其临床及影像学详见本篇第八章第二节“肺曲霉病”。

很多肺移植中心应用不同的药物来预防真菌感染，目前尚未达成一致，最常见的是两性霉素B雾化吸入单用或联合应用伊曲康唑，近年来有人采用口服伏立康唑3个月预防。肺移植受者侵袭性肺曲霉病的治疗参见本篇第八章第二节“肺曲霉病”。

【肾脏问题】

肾功能不全是导致移植后死亡的重要原因之一。移植后一年发生率约为25.5%，5年约为37.8%，约3%～10%的患者最终发展为终末期肾病，需要肾脏替代治疗，移植后一年和五年需要透析的患者分别占1.7%和3.2%。

（一）钙调素拮抗剂的肾毒性　钙调素拮抗剂环孢素A的肾毒性已得到广泛研究，有急、慢性两种损伤形式。急性是由于肾小球前动脉（入球微动脉）强烈收缩导致肾血流量和肾小球滤过率减少所致，此效应呈剂量依赖性，停药后可逆转，在环孢素A达到峰浓度的2～4小时内，肾毒性最大，在浓度降到最低时，肾功能回到基线水平。慢性肾毒性机制目前不是很清楚，组织学检查发现肾组织结构的改变，包括肾小管萎缩、小管间质纤维化以及肾小球硬化，约50%的患者组织学检查提示局灶性阶段性肾小球肾炎。

（二）溶血性尿毒症综合征　在移植患者中一种罕见而又有潜在破坏性的肾脏并发症是溶血性尿毒症综合征（haemolytic uraemic syndrome，HUS）。HUS被认为是钙调素拮抗剂的不良反应，在使用环孢素A或他克莫司的患者中已有报道。

【并发肿瘤问题】

（一）移植后淋巴细胞增多症　移植后淋巴细胞增多症（post-transplant lymphoproliferative disease，PTLD）是指B细胞异常增殖性反应，包括良性的多克隆增殖及更为常见的恶性淋巴瘤。肺移植人群并发PTLD发病率为1.8%～7.9%。

PTLD在移植后的第一年发病率最高，早发病例出现的模式不同于晚发病例。绝大多数早发病例病变累及同种

异体移植物，典型改变为肺内出现单个或多个结节且可能合并纵隔内淋巴结肿大。腹腔内病变及播散形式的病变多在一年后发病的病例中出现。PTLD的诊断主要依赖活组织检查，通过原位杂交或免疫组化染色的方式证实感染EB病毒的细胞的存在。PTLD的死亡率为37%～50%。早发病变和局限于同种异体移植物的病变具有相对较好的预后。

（二）肺癌　慢性阻塞性肺疾病和肺纤维化患者本身易于诱发肺癌且大多数有着显著的吸烟史。即使不是慢性阻塞性肺疾病和肺纤维化的肺移植患者中也有发生肺癌的报道。在行肺移植的慢性阻塞性肺疾病患者中肺癌的发病率为2.0%～3.7%，而在肺纤维化的患者中为3.4%～4.0%。在有关肺移植是否会增加肺癌的可能性以及肺癌发病率是否类似于具有相似危险因素的普通人群方面，目前存在争议。

【神经系统问题】

（一）脑白质病　神经系统并发症发生在1/4以上的肺移植患者中，在治疗性药物浓度时就可以出现。除了中枢神经系统感染外，绝大多数并发症的出现与钙调素拮抗剂的不良反应相关。这些并发症主要为震颤、头痛和感觉异常。

（二）高氨血症　有报道在肺移植术后早期，严重的特发性高氨血症是造成昏迷的罕见病因之一。腹部并发症（如肠穿孔），完全运用肠外营养以及潜在的原发性肺动脉高压等促进了该并发症的危险性。肺移植后出现高氨血症不是由于暴发性肝功能衰竭所造成的。嗜睡、精神激动和癫痫发作预示着高氨血症的发生。

（三）脑卒中　脑卒中的发病率约为5%。其发病机制除了常见的动脉粥样硬化外，还必须考虑针对这部分人群的两种特殊栓塞机制。在血管完全吻合后，肺血管树和心腔内未能完全去除的气体在术后不久即可形成气栓。此外，在左心房吻合口处或肺静脉内血栓形成可在术后数天至数周内导致脑栓塞。

【内分泌问题】

（一）骨质疏松　肺移植后常见骨量减少和骨质疏松，糖皮质激素和免疫抑制剂的使用在肺移植中发挥重要作用。预防和治疗骨质疏松对于改善患者的生活质量是非常重要的，要求每天至少补充1000mg钙和800IU维生素D。对于肺移植患者来说，双膦酸盐是减少骨吸收最好的方法，移植前应用可有效减少骨丢失。指南推荐实体器官移植患者，移植前不管有何种程度的骨量减少/骨质疏松即开始应用，至少持续到移植后6～2个月，甚至终生应用。

（二）糖尿病　糖尿病可影响大约1/3的肺移植存活一年以上的受者。其机制为皮质激素通过胰岛素抵抗导致了移植后的糖尿病，此作用与剂量相关。因此，通过减少剂量可以得到改善。钙调神经磷酸酶抑制剂（他克莫司致糖尿病的作用比环孢素的作用强5倍多）可以造成直接的胰岛毒性，在移植后糖尿病发病机制中起关键作用。糖尿病是移植长期并发症中最严重的一种，是移植患者发生移植物排斥、移植物丢失、感染、微血管和大血管并发症的高危因素。指南推荐实体器官移植患者，血糖大于126mg/dl和（或）糖化血红蛋白超过6.5%即需要治疗。

【血液系统问题】

最常见的血液系统问题是贫血和白细胞减少。通常由免疫抑制药物（吗替麦考酚酯比其他药物更常见）、慢性疾病、铁元素缺乏（大部分是由于实验室检查抽血过多所致）或者肾功能不全引起。一些患者会发生血小板减少，但是通常比较轻微。少数患者（<1%）将发生血栓性血小板减少性紫癜/溶血性尿毒症综合征。

【血栓栓塞性疾病】

肺移植后血栓栓塞性疾病发生率上升，例如深静脉血栓形成、肺动脉栓塞，据报道发生率约为8.6%～29%。危险因素包括：高龄、糖尿病、合并肺炎、活动能力下降、中心静脉置管等，从而导致高凝状态。治疗包括标准肝素治疗序贯华法林长期抗凝。肺栓塞使患者死亡率成倍上升，由于移植肺支气管动脉血供较差，溶栓可作为初始治疗方法，并且考虑放置下腔静脉滤器。

参考文献

1. Remund KF, Best M, Egan JJ. Infections relevant to lung transplantation. Proc Am Thorac Soc, 2009, 6(1): 94-100.

2. Lease ED, Zaas DW. Update on infectious complications following lung transplantation. Curr Opin Pulm Med, 2011, 17(3): 206-209.

3. Lyu DM, Zamora MR. Medical complications of lung transplantation. Proc Am Thorac Soc, 2009, 6(1): 101-107.

4. Christie JD, Edwards LB, Kucheryavaya AY, et al. The Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Twenty-seventh Official Adult Lung and Heart-Lung Transplant Report—2010. J Heart Lung Transplant, 2010, 29: 1104-1118.

5. Zafar SY, Howell DN, Gockerman JP. Malignancy after solid organ transplantation: an overview. Oncologist, 2008, 13(7): 769-778.

第十八篇　消化系统疾病

18

第一章　总　论

王吉耀　刘厚钰　朱无难

消化系统疾病包括食管、胃、肠、肝、胆、胰等脏器的器质性和功能性疾病，临床上十分常见。据统计胃肠病和肝病引起的疾病负担占所有疾病的十分之一，在我国胃癌和肝癌分别是引起恶性肿瘤患者死因的第二位和第三位疾病。掌握消化系统的主要结构和功能特点以及与疾病的关系，对于疾病的诊断和为患者提供有效的防治手段是十分重要的。

【消化系统结构功能特点与疾病的关系】

胃肠道的主要生理功能是摄取、转运和消化食物，吸收营养和排泄废物。食物在胃肠道内经过一系列复杂的消化分解过程，成为小分子物质，被肠道吸收、肝脏加工，变为体内物质，供全身组织利用；其余未被吸收和无营养价值的残渣构成粪便，被排出体外。食物成分在胃肠道内的消化分解需要依靠胰腺、胃肠腺分泌的水解酶、肝脏分泌的胆汁以及肠菌酶等的酶促反应参与。而已消化的营养成分的吸收则必须有结构和功能完整的肠黏膜上皮细胞，肠黏膜上皮吸收功能不全和平滑肌收缩功能异常是引起胃肠道疾病的主要病理过程。先天性和后天性酶缺乏、肠黏膜炎性和肿瘤性病变、小肠内细菌生长（盲袢综合征）使胆盐分解而失去消化脂肪的作用、肠段切除过多（短肠综合征）丧失大量黏膜吸收面积等是造成消化和吸收不良的主要原因。

消化道的活动受自主神经支配，交感兴奋或抑制可导致胃肠动力的变化。迷走神经受损可引起胃十二指肠对扩张的异常敏感性。丘脑下部是自主神经的皮层下中枢，也是联络大脑与低位中枢的重要环节。消化道并不只是一条有上皮内衬的肌肉管道，它具有肠神经系统（enteric nervous system，ENS），可以不依赖中枢神经系统（CNS）独立行使功能，被称为“肠之脑”。ENS可直接接受胃肠道腔内各种信号，被激活后分泌的神经递质为多肽分子，如P物质、阿片类多肽、生长抑素、肠血管活性肽（VIP）等。ENS有许多反射通路同时也受中枢神经的调节（脑-肠轴），它在调控胃肠道的运动、分泌、血液和水及电解质转运上都有重要作用。中枢神经系统、自主神经系统和ENS的完整性以及它们之间的协调对于胃肠道动力的调节起重要作用。

各种精神因素，尤其是长期高度紧张可以干扰高级神经的正常活动，造成脑-肠轴的紊乱，引起内脏感觉过敏，进而引起胃肠道功能的紊乱。

胃肠道激素（来源于胃肠道内分泌细胞和神经细胞的小分子活性物质和多肽，作为神经信息的传递物质，称为脑肠肽）对于维持消化道正常生理功能是不可缺少的，胃肠激素相互之间以及胃肠激素与胃肠各种细胞、组织、器官之间相互协调才能维持生理功能，一旦这种平衡被打破，就可以引起疾病。例如胃泌素分泌过多可产生卓-艾综合征；VIP分泌过多可造成“胰性霍乱”，胃动素能强烈刺激上消化道电活动和机械活动，主要影响消化间期的胃肠运动，可能与胃结肠反射的调节有关。因此胃肠道神经分泌的失衡有可能是导致一些症状综合征如功能性消化不良、肠易激综合征等功能性疾病的病因。此外，肠免疫系统可能在系统性自身免疫性疾病和免疫耐受的发展中起重要作用，胃肠道相关淋巴组织是常见的黏膜相关淋巴组织的一部分，可识别进入胃肠道的抗原，鉴别哪些抗原应忽视（如营养物质和共生菌落的蛋白）、哪些应引起免疫反应（如致病菌的蛋白）。由于消化道直接开口于体外，接纳体外的各种物质，其黏膜接触病原体、致癌物质、毒性物质的机会较多，在免疫及其他防御功能减弱的情况下，容易发生感染、炎症、损伤。消化系统肿瘤的发病率较高也可能与此有关。胃癌、食管癌、肝癌、结肠癌、胰腺癌均是常见的恶性肿瘤，在全身恶性肿瘤中占很大的比例。胃肠道与肝脏含有大量单核巨

噬细胞，构成消化道的免疫保护屏障，保护胃肠道不受外来致病因子的侵袭，当这种功能受损时即出现相应的疾病。正常的肠道微生态环境对维持人的健康状况、抵御外来微生物的侵害、防止疾病的发生具有重要的意义。近期提出的"微生态-肠-脑轴"(microbiota-gut-brain-axis)的概念，认为肠道微生态的破坏与多种疾病的发病有关。

肝脏是体内碳水化合物、蛋白质、脂质、维生素合成代谢的重要器官，通过各种复杂的酶促反应而运转，一旦肝细胞受损停止工作或由于酶的缺乏均可引起疾病。例如肝脏通过糖原分解及异生供给葡萄糖，又通过糖酵解、糖原合成、贮藏摄取葡萄糖，在调节血糖浓度、维持其稳态中起重要作用，其功能被干扰时，例如酒精中毒，就可产生低血糖；又如肝脏是合成白蛋白和某些凝血因子的唯一场所，肝细胞坏死或肝脏储备功能下降时，蛋白合成功能障碍，可出现凝血酶原时间延长以及低白蛋白血症。中性脂肪的合成、释放，胆固醇的合成，磷脂脂蛋白合成以及脂肪运输，都在肝脏内进行。病理情况如肝脏缺少 α_1-抗胰蛋白酶时，可发生肺气肿和肝硬化；缺乏铜蓝蛋白时可出现肝豆状核变性。酒精性肝病、糖尿病患者脂质在肝内积聚形成脂肪肝均是影响肝脏脂质代谢的结果。

肝脏又是体内主要解毒器官，肝脏摄取、结合、转运、分泌、排泄胆红素，任何一环的障碍均可引起黄疸。肝脏是胆汁生成的场所，各种原因引起胆汁酸合成、转运、分泌、排泄的障碍均可引起胆汁淤积性肝病和脂溶性维生素缺乏。药物在肝脏内的代谢主要是通过肝细胞光面内质网上的微粒体内以细胞色素 P_{450} 为主的一系列药酶作用。肝脏在药物药代动力学中起重要作用。反过来药物及其代谢产物也可引起肝脏损害，导致药物性肝病。

【分类】

按病变器官分类，主要临床症状和常见疾病有：

（一）食管疾病 主要症状为咽下困难、胸骨后烧灼感、食管反流。常见疾病有胃食管反流病、食管癌、食管贲门失弛缓症。

（二）胃、十二指肠疾病 主要症状为上腹部不适、疼痛、厌食、恶心、呕吐、嗳气、反酸等。常见疾病有胃炎、消化性溃疡、胃癌、十二指肠炎等。

（三）小肠疾病 主要表现为脐周腹痛、腹胀和腹泻，粪便呈糊状或水样，当发生消化或吸收障碍时，则含消化不完全的食物成分，可伴有全身性营养缺乏的表现。常见疾病有急性肠炎（包括病毒性肠炎）、肠结核、急性出血性坏死性肠炎、克罗恩病、吸收不良综合征等。

（四）结肠疾病 主要症状有下腹部一侧或双侧疼痛，腹泻或便秘，黏液、脓血便，累及直肠时有里急后重。常见疾病有痢疾和各种结肠炎、肠易激综合征、溃疡性结肠炎、结肠癌、直肠癌等。

（五）肝脏疾病 主要临床表现为肝区不适或疼痛、乏力，体征为肝大、肝区压痛、黄疸、门静脉高压征和营养代谢障碍等。常见疾病有病毒性肝炎、非酒精性脂肪性肝病、酒精性肝病、自身免疫性肝病、遗传性肝病、药物性肝病、肝脓肿、各种病因引起的肝硬化、原发性肝癌等。

（六）胆道疾病 主要临床表现有右上腹疼痛（胆绞痛）和黄疸。常见疾病有胆石症、胆囊炎、胆管炎、胆道蛔虫症等。

（七）胰腺疾病 主要临床表现有上腹部疼痛（可向腰背部放射）和胰腺分泌障碍所引起的小肠吸收不良和代谢紊乱。常见疾病有急、慢性胰腺炎和胰腺癌。

（八）腹膜、肠系膜疾病 腹膜与消化器官有紧密的关系。脏腹膜形成一些消化器官的浆膜层。腹膜疾病的主要表现为腹痛与压痛、腹部抵抗感和腹水等。常见疾病有各种急、慢性腹膜炎，肠系膜淋巴结结核，腹膜转移癌等。

【诊断与鉴别诊断】

任何诊断的确立都应包括以下四方面：①疾病的诊断（病名）；②估计疾病的严重程度（轻、中、重）；③疾病的分期（早/晚期、急性/慢性）；④明确基础病变或病因。

消化系统疾病的主要临床表现是消化系统症状，但许多症状如恶心、呕吐、腹痛、腹块等也见于其他系统疾病。因此，正确的诊断必须建立在认真收集临床资料包括病史、体征、常规化验及其他特殊检查结果，并进行全面与综合分析的基础上，而医生须有较广博的临床基础知识，包括生化、免疫、内镜、影像诊断等方面的知识和技能。

（一）病史 病史是诊断疾病的基本资料，在诊断消化系统疾病中往往是诊断的主要依据，例如典型的消化性溃疡常能根据病史作出正确的诊断。完整病史的采集对于肝脏病的诊断尤为重要，包括家族史、用药史、饮酒史、毒品接触史、月经史、性接触史、职业环境因素、旅游史、过去手术史（包括麻醉记录）、输血史等。

（二）症状 典型的消化系统疾病多有消化系统的症状，但也有病变在消化系统而症状却是全身性的或属于其他系统的疾病。询问症状时应了解症状的演变情况。

1. 厌食或食欲缺乏 多见于消化系统疾病如胃癌、胰腺癌、慢性胃炎、病毒性肝炎等，但也常见于全身性感染和其他系统疾病如肺结核、尿毒症、精神神经障碍等。厌食与惧食必须分辨清楚。

2. 恶心与呕吐 两者可单独发生，但在多数情况下相继出现，先恶心后呕吐。胃部器质性病变如胃癌、胃炎、幽门痉挛与梗阻，最易引起恶心与呕吐。其他消化器官包括肝、胆囊、胆管、胰腺、腹膜的急性炎症均可引起恶心与呕吐，而炎症合并梗阻的管腔疾病如胆总管炎、肠梗阻几乎无例外地发生呕吐。在其他系统疾病中，必须鉴别心因性呕吐、颅内压增高、迷路炎、尿毒症、酮症酸中毒、心力衰竭、早期妊娠等易致呕吐的情况。

3. 嗳气 是进入胃内的空气过多而自口腔溢出的现

象。频繁嗳气多因精神因素、饮食习惯不良(如进食、饮水过急)、吞咽动作过多(如口涎过多或过少时)等引起,也可由于消化道特别是胃、十二指肠、胆道疾病所致。

4. 咽下困难 多见于咽、食管或食管周围的器质性疾病如咽部脓肿、食管炎、食管癌、食管裂孔疝、纵隔肿瘤、主动脉瘤等,也可由于食管运动功能障碍所引起(如贲门失弛缓症)。

5. 灼热感或胃灼热(heartburn) 是一种胸骨和剑突后的烧灼感,主要由于炎症或化学刺激物作用于食管黏膜而引起,有时伴有酸性胃液反流至口腔。常见于胃食管反流病。

6. 腹胀 腹胀的原因有胃肠积气、积食或积粪,腹水,腹内肿物,胃肠运动功能失调等。

7. 腹痛 腹痛是胃肠道功能性疾病较常见的症状,可表现为不同性质的疼痛和不适感,由各种疾病所致,要深入了解腹痛的诱因、发作时间、持续性或阵发性、疼痛的部位、性质和程度、是否放射至其他部位、有无伴随症状以及加重或缓解因素等。(参见本篇第三章第一节"腹痛")

8. 腹块 要了解患者最初觉察腹块的日期,当时的感觉,腹块出现后发展情况,是经常还是偶尔存在,出现、消失的时间和条件以及有无伴随症状。

9. 腹泻 腹泻是由于肠蠕动加速、肠分泌增多和吸收障碍所致,见于肠道疾病,亦可由精神因素和其他器官疾病所引起。腹泻伴水样或糊状粪便提示小肠病变。结肠有炎症、溃疡或肿瘤病变时,粪便可含脓、血和黏液。

10. 里急后重 里急后重是直肠激惹症状,多因炎症或直肠癌引起。

11. 便秘 多数反映结肠平滑肌、腹肌、膈肌及肛提肌张力减低,肠梗阻,直肠反射减弱或消失,也可由于结肠缺乏驱动性蠕动或出口梗阻所致。常见于全身性疾病、身体虚弱、不良排便习惯、功能性便秘等情况,以及结肠、直肠、肛门疾病。

12. 呕血、黑便和便血 呕血和黑便提示上消化道包括食管、胃、十二指肠和胆道系统出血。每日出血量超过60ml才会产生黑便。上消化道出血量过大且胃肠排空加速时,也可排出鲜血。便血来源于下消化道包括小肠、结肠等,往往呈暗红色,出血部位越近肛门,便出血液越新鲜。

13. 黄疸 黄疸的鉴别很重要。肝细胞性黄疸和阻塞性黄疸主要见于消化系统疾病,如肝炎、肝硬化、胆道阻塞,亦可由于先天性胆红素代谢异常引起。溶血性黄疸见于各种原因引起的溶血,属于血液系统疾病。

(三)体征 全面系统的体格检查对于消化系统疾病的诊断和鉴别诊断非常重要,肝大腹水的患者不一定由肝硬化引起,如有奇脉和颈静脉扩张,则提示腹水由缩窄性心包炎所致。观察面部表情常能测定疼痛是否存在及其严重性。检查口腔时要注意观察舌象,这对中医辨证不可缺。慢性萎缩性胃炎、肠吸收不良等症常伴有舌炎。口腔小溃疡和大关节炎常提示炎症性肠病。皮肤表现是诊断肝病的重要线索,蜘蛛痣、肝掌、肝病面容、黄疸、腹壁静脉曲张都是存在慢性肝病的标志。腹部检查对消化系统疾病的诊断尤为重要。检查时应注意腹部的轮廓、蠕动波、腹壁静脉曲张及其分布与血流方向、压痛点(固定压痛点更有意义)、反跳痛、腹肌强直、移动性浊音、振水音、鼓音、肠鸣音、肝脾肿大等。急性腹痛时应判断有无外科情况,疝出口的检查可排除嵌顿疝,对于急腹症患者是必要的。当触到腹块时,应了解其部位、深浅、大小、形状和表面情况、硬度、有无移动性、压痛和搏动等,以判断病变的性质和所累及的器官。在有便秘、慢性腹泻、便血、下腹痛的病例,直肠指检是必要的常规检查,常可及时地诊断或排除直肠癌等重要病变,决不可省略。发现体征还应注意其动态变化。

(四)辅助检查

1. 化验检查 血常规和血液生化检查对胃肠道疾病缺乏特异性诊断价值。但这些检查对估计某些疾病的严重度和活动性有一定作用,例如胃肠道出血患者常有小细胞性贫血;克罗恩病影响回肠末端,可引起叶酸和维生素 B_{12} 缺乏而有大细胞性贫血;消化道急性炎症或缺血性腹痛时可有白细胞升高。小肠炎症性疾病(如克罗恩病或肠结核)可有血沉增快和C反应蛋白升高,低白蛋白血症见于严重的吸收不良、活动性炎症性肠病和蛋白丢失性肠病。粪便检查对胃肠道疾病是一种简便易行的诊断手段,对肠道感染、寄生虫病、腹泻、便秘和消化道出血尤其重要,必要时还须作细菌检查或培养。粪便的肉眼观察、隐血试验、镜检红白细胞、找脂肪滴及虫卵往往可提供有诊断性的第一手资料,不可忽视。血清胆红素、尿液胆红素和尿胆原、肝功能试验包括反映肝胆细胞损伤的血清酶学测定和反映肝细胞合成功能的指标,如血清蛋白(A)、凝血酶原时间(PT)测定对于黄疸和肝胆疾病的诊断和病情严重度的确定有价值。血清、胸腹水淀粉酶测定对急性胰腺炎有诊断价值;胰液泌素和胰酶泌素刺激,以及苯甲酰-酪氨酰-对氨苯甲酸(BT-PABA)试验、粪脂肪和粪糜蛋白酶量可反映胰腺外分泌功能;脂肪平衡试验、木糖试验、维生素 B_{12} 吸收试验、氢呼吸试验等可测定小肠吸收功能,对慢性胰腺炎和吸收不良综合征有诊断和鉴别诊断价值,后两种尚可用于测定小肠细菌过度生长。腹水检查对鉴别腹腔结核、癌瘤、肝硬化等有实用价值。乙型及丙型肝炎病毒抗原和抗体检测对乙型、丙型肝炎,自身抗体测定对自身免疫性疾病,甲胎蛋白、癌胚抗原、CA19-9等肿瘤标志对于原发性肝癌、结肠癌和胰腺癌是有价值的辅助诊断、估计疗效和预后的方法。放射免疫测定(RIA)、酶联免疫测定(EIA)、聚合酶链反应(PCR)等已广泛应用于各种抗原、抗体、病毒等的检测。基因芯片的应用有助于对某些疾病的诊断。

2. 超声显像 是消化系统疾病诊断上首选的非创伤性检查。可显示肝、脾、胆囊的大小和轮廓,对肝病特别是肝癌、肝脓肿的诊断帮助较大,对梗阻性黄疸患者可以迅速

鉴别是由于肝内还是肝外原因引起，并能测定梗阻部位（在肝门区、胰头还是胆总管）和梗阻性质（肿瘤或结石）。对腹水和腹腔内实质性肿块的诊断也有一定价值。实时灰阶B型超声显像，显著地提高了诊断胆囊结石、胆总管扩张、门静脉扩张、胰腺肿大、肝胰占位性病变的正确性，并能监视或导引各种经皮穿刺，例如穿刺肝脓肿抽脓、穿刺肝或胰腺肿瘤进行活组织检查等。

3. X线检查　腹部平片对于诊断胃肠穿孔、胃肠梗阻、不透X线的胆结石等有帮助。X线钡餐检查适用于怀疑有食管胃疾病，但胃镜检查阴性病例，如弥漫浸润型胃癌、贲门失弛缓症等。由于小肠CT和小肠镜在小肠疾病诊断上的应用，小肠插管注钡造影已很少应用。标准试餐加服固体小钡条可在X线下进行胃排空试验。数字减影血管造影术有助于评价血管的解剖和病变；选择性腹腔动脉、肠系膜动脉造影对于消化道出血的定位诊断很有帮助。经皮肝穿刺或经动脉、静脉导管门静脉造影术则有助于判断门静脉阻塞的部位、侧支开放的程度、外科门腔分流术和肝移植的术前评估。借助X线进行介入如血管成形术、支架成为治疗动、静脉和胆道阻塞的重要手段。

计算机化断层显像（CT）和磁共振成像（MRI）的影像学诊断，尤其是CT在消化系统疾病的诊断上越来越重要。CT对腹内脏器病变，尤其是肝、胰、胆占位性病变如囊肿、脓肿、肿瘤、结石等的诊断有重要作用，也是诊断急性重型胰腺炎最可靠的方法。对弥漫性病变如脂肪肝、肝硬化、胰腺炎的诊断也有重要价值。CT和MRI能够显示消化系统肿瘤边缘及周围组织的病变，进行肿瘤术前TNM分期。应用螺旋CT导航三维腔内成像的图像后处理还能进行仿真式胃镜、小肠镜、结肠镜的检查。磁共振胰胆管造影术（MRCP）是诊断胆道、胰腺疾病的一项很有前途的无创伤性检查。磁共振血管造影术（MRA）可以清楚地显示门静脉及其分支和腹腔内动脉血管情况，在诊断上可取代上述创伤性血管造影。

4. 内窥镜检查　消化内镜包括食管镜、胃镜、十二指肠镜、胆道镜、小肠镜、结肠镜、腹腔镜。应用内镜可以直接观察消化道腔内病变和拍照录像记录，急诊胃镜检查对急性上消化道出血原因及部位的诊断起确诊作用。通过十二指肠镜镜身的活检通道将导管插入十二指肠乳头，进行逆行胰胆管造影（ERCP）已成为诊断和治疗胰腺、胆道疾病的重要手段。结肠镜可插过回盲部，观察回肠末端和整个结肠。双气囊推进式小肠镜可到达小肠任何部位，是大多数小肠疾病最理想的诊断手段。胶囊内镜可以无创展现小肠全貌，对于小肠出血有较高诊断价值。某些困难病例还可作术中内镜。胃镜、结肠镜结合黏膜染色、细胞病理学检查能对早期胃癌及早期肠癌作出诊断。放大内镜能将局部病变黏膜放大10~100倍，可观察到胃小凹和结肠黏膜腺管开口的形态特征。放大内镜结合色素内镜技术，更有助于提高小癌灶、微小癌灶及异型增生的检出率。窄带成像（narrow band imaging，NBI）内镜是利用窄带（415nm及540nm的窄带光）成像技术完成影像处理的电子内镜系统。该NBI内镜系统提高了对食管、胃、肠道病变表面的细微构造、毛细血管的观察，是消化道癌症早期诊断的一大进步。共聚焦内镜（confocal endoscope）是将激光扫描共聚焦显微镜整合于传统电子内镜的头端生成共聚焦显微图像。每一个合成图像大致可以代表组织标本的一个光学切面，可获得消化道实时组织病理学图像，被称为"光活检"。在诊断Barrett食管、上皮内瘤样变和早期癌、胶原性肠炎等疾病时，共聚焦内镜可以对可疑病变进行靶向活检，提高病变检出率。内镜光相干成像技术（optical coherence tomography，OCT）是一种对消化道腔内深层显微结构进行快速实时显影的无创成像术。发射光波照射到组织表面，通过收集反射回来的光线，测量其延迟时间成像，分辨率极高。OCT成像又称为光学活检。目前多用于Barrett食管的诊断以及克罗恩病与溃疡性结肠炎的鉴别诊断。

超声内镜对于胃肠道隆起性病变的性质与起源，尤其是膜下病变诊断有很大帮助，还可了解病变侵犯管壁深度。配合经超声内镜细针穿刺，行病变部位活组织检查有确诊作用。可用于诊断食管癌、胃癌、壶腹癌（定位和分期）。对胰腺癌的诊断和能否切除的评价以及胰腺内分泌肿瘤的术前定位很有帮助。还能诊断慢性胰腺炎、胆石症、纵隔肿瘤和腹腔内其他肿瘤如淋巴瘤、肾上腺肿瘤，并有助于直肠癌和肺癌的分期。

微型腹腔镜检查创伤小，安全性高，对了解腹腔块物的性质，确定腹水的病因，尤其是对肝胆疾病、结核性腹膜炎及腹膜间皮瘤的诊断与鉴别诊断有一定帮助。超声腹腔镜（laparoscopic ultrasonography）的应用，可以更清楚地观察腹膜、肝及血管结构，对于消化系统恶性肿瘤的分级起到重要作用。带有多普勒超声的腹腔镜可以看到肿瘤对于血管的浸润程度。

5. 活组织检查　肝穿刺活组织检查是确诊慢性肝病最有价值的方法之一。用于建立肝病的临床诊断；确定已知肝病的活动性、严重性或目前状况；评价肝病治疗的效果；对异常的肝功能进行评价；不明原因发热、黄疸、肝大的鉴别。凝血功能障碍者可行经颈静脉肝活检。此外，在内镜直视下，可用活检针、钳或刷，采取食管、胃或肠道黏膜病变组织作病理检查；在超声或CT导引下，用细针经皮穿刺实质性肿块或经超声内镜经胃穿刺胰腺作组织学和细胞学检查；经腹腔镜行腹膜活检；还可通过外科手术进行活组织检查。

6. 脱落细胞检查　冲洗或刷擦消化管腔黏膜（特别是在内镜直视下操作），收集脱落细胞作病理检查，有助于癌瘤的诊断，对食管癌和胃癌的确诊率较高。通过内镜胰腺插管收集胰腺脱落细胞对胰腺癌的诊断有较高的阳性率。

7. 胃肠动力学检查　测定食管腔24小时pH和食管下端括约肌水平的腔内压力，对诊断胃食管反流病很有价值；并可了解食管各段的活动力，对诊断和鉴别食管运动障

碍性疾病如食管痉挛、食管贲门失弛缓症等有帮助。胃pH、胃排空时间、胃张力测定及胃电图等可了解胃的功能变化。结肠动力测定可用于诊断或随访肠易激惹综合征等。肛门直肠测压、直肠电和盆底肌电描记、排便流速测定等检查方法有助于诊断功能性排便异常。

8. 放射性核素检查　①^{13}C-或^{14}C-尿素呼气试验：是诊断 *H. pylori* 感染的非侵入性试验，具有较高的敏感性和特异性。②单克隆抗体在靶特异性影像方法的发展中起重要作用。如放射性核素标记的单克隆抗体^{111}In CyT103在临床上已用于结直肠癌的成像诊断。

9. 正电子发射断层显像术　正电子发射断层显像术(positron emission tomography，PET)是用正电子核素标记的生物活性物质作为探针在活体上观察生物体内代谢过程的一种影像技术——分子影像技术(也称活体生化成像)。PET能反映生理功能而非解剖结构，有助于阐明体内器官正常功能及功能失调，将生理过程形象化和数量化，PET结合CT可大大提高肿瘤诊断和鉴别诊断；对肿瘤的分期、治疗方案、预后及治疗后随访也具有很大优势。已广泛用于结直肠、肝脏、胰腺、神经内分泌系统和其他胃肠病的分析与评估。

【防治原则】

要指导慢性病患者掌握疾病的规律，并采取积极措施，预防复发，防止并发症和后遗症。消化系统疾病的治疗一般分为一般治疗、药物治疗、手术或介入治疗三大方面。一般治疗中，生活方式的改变如调整饮食结构、加强运动、戒烟、节制饮酒对于消化系统慢性病如脂肪肝、胃食管反流病等是重要的。药物治疗中，针对病因或发病环节的治疗，改变了疾病的自然史，例如根除幽门螺杆菌作为消化性溃疡的常规治疗，降低了溃疡的复发率；乙型肝炎的抗病毒治疗可以阻止肝硬化的进展和减少肝癌的发生。内镜下微创技术的开展如早期胃癌和早期食管癌黏膜切除术、十二指肠乳头括约肌切开术、胆道碎石和取石术、胆管内、外引流术、经皮内镜下胃造瘘术等，令以往需要外科手术的多种消化系疾病可用创伤较小的内镜治疗所替代。肝移植大大改善了肝硬化及其并发症的预后。消化系统疾病可源于其他系统，也可影响其他系统，因此治疗不宜只针对某一症状或局部病灶，而应进行整体和局部相结合的疗法。首先要使患者对本身疾病有正确的认识，树立治疗信心，消除紧张心理，与医务人员密切合作，才能收到最佳疗效。

参考文献

1. Hasler W, Owyang C. Approach to the patient with Gastrointestinal disease//Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill company Inc. ,2012:2402-2408.

2. Boyer TD, Manns MP, Sanyal AJ. Zakim and Boyer's Hepatology. 6th ed. Elsevier, Philadephia, PA, 2012.

3. Ghany M, Hoofnagle J. Approach to the patients with liver disease//Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine 18th ed. New York: McGraw-Hill company Inc. ,2012:2520-2526.

第二章　内镜在消化系统疾病中的应用

钟良　邱冬妮　孙大裕

第一节　消化内镜的种类和发展史

内镜技术的更新，经历了由硬式内镜、纤维内镜到目前电子内镜的三大阶段。与超声、染色、放大等技术的结合，使内镜在消化系统疾病的诊治中越来越显示出其特定优势。

消化内镜(gastrointestinal endoscopy)常见种类有食管镜、胃镜、十二指肠镜、小肠镜、结肠镜、乙状结肠镜、直肠镜、腹腔镜、经口胆道子母镜、胰管镜等。近年来随着科学技术的迅速发展与交叉渗透，各类新型内镜不断出现。

(一) 超声内镜　即经内镜超声扫描(endoscopic ultrasonography，EUS)，超声内镜插入消化道后既可通过内镜直接观察腔内和黏膜表面的情况，又可进行实时超声扫描获得消化道管壁各层次的组织学特征及邻近重要脏器的

超声影像，从而提高对病变性质和累及深度的判断能力。经内镜超声小探头可进行胰、胆管内超声检查(IDUS)，彩色多普勒超声内镜用于探测血管病变、血流量和血流速度，凸面线阵超声内镜用于引导细针穿刺活检(FNA)，三维立体超声内镜及弹性成像技术也已进入临床应用。

(二) 染色内镜 染色内镜分为化学染色和电子染色。化学染色是将某些染料(如碘及靛胭脂等)配制成一定浓度的溶液，通过口服、直视下喷洒或静脉注射后再进行内镜检查(endoscopic examination)，从而提高消化道早期肿瘤、癌前病变的检出率。智能分光电子染色(Fujinon intelligent chromo endoscopy，FICE)、窄谱成像(Narrow band imaging，NBI)、i-scan技术都是目前临床上常用的电子染色手段。电子染色省却了色素染色的烦琐，加强了对食管、胃、肠道之"病变表面"的细微构造和毛细血管的观察，大大方便了消化道早期肿瘤的诊断。

放大内镜通过高像素的CCD和先进的电子图像后处理系统，能将内镜检查的图像放大10～100倍，可观察到胃小凹和结肠黏膜腺管开口的形态特征，实现对胃肠道局部细微形态结构的观察和分类。放大内镜结合电子染色技术，更有助于提高小癌灶、微小癌灶及异型增生的检出率。

(三) 无线内镜 又称胶囊内镜。在吞服后通过整个消化道的过程中，所拍摄的图像经腹部的遥控接收器储存，然后加以分析。无线内镜则随粪便排出。无线内镜对小肠检查价值较大，患者痛苦较少。目前已有专用于食管及结肠的无线内镜。

(四) 激光共聚焦内镜 将激光扫描共聚焦显微镜整合于传统电子内镜的头端诞生了激光共聚焦内镜(laser confocal endoscope，LCM)，除能完成标准电子内镜的检查外，还能同时生成共聚焦显微图像，每一个合成图像大致可以代表组织标本的一个光学切面。尤其在诊断Barrett食管、上皮内瘤变和早期癌、胶原性肠炎等疾病时，LCM可以对可疑病变进行靶向活检——"光活检"，从而提高病变检出率。

(五) 固有荧光激发内镜 在放大内镜直视下，对微小或可疑病变，经内镜钳道插入荧光探头，激发并收集局部被激发的固有荧光，对提示恶变或可疑恶变部位有目的地作多块和多方向活检，可大大提高胃肠道早期肿瘤的检出率。

第二节 内镜检查对消化系统疾病的诊断

内镜对消化系统疾病的诊断具有其他传统检查手段不可比拟的优势，结合超声、染色、放大等技术，大大提高了对病变性质和范围诊断的正确率。但内镜是一种侵入性检查，严重的心肺功能不全、处于休克等危重状态者、不合作者、内镜插入途径有严重急性炎症和内脏穿孔者等应视为内镜检查的禁忌证。相对禁忌证为心肺功能不全、消化道出血伴血压不稳、出血倾向伴血红蛋白低于50g/L、高度脊柱畸形、食管或十二指肠巨大憩室等。

一、胃镜与上消化道疾病

胃镜检查可清晰地观察食管、胃、十二指肠球部和降部的黏膜，用以诊断或排除上消化道炎症、溃疡、肿瘤、息肉、憩室、食管胃底静脉曲张、消化道狭窄、畸形或异物等。临床上对胸骨后疼痛、烧灼感、咽下困难、中上腹胀痛、呕吐和上消化道出血的定性定位诊断、上消化道病变的术后随访都应行胃镜检查。尤其对于上消化道出血者，有条件的应在出血后24～48小时内作紧急胃镜检查，否则急性胃黏膜病变等易被漏诊。另外，由于胃镜只能观察上消化道黏膜，对上消化道大体形态和动力性疾病，如胃下垂、贲门失弛缓症、食管裂孔疝难以诊断，对皮革胃也易漏诊。因而内镜仍不能完全取代传统X线影像学检查，两者应互为补充。

二、小肠镜与空肠、回肠疾病

小肠镜检查的适应证为原因不明的腹痛、腹泻、小肠梗阻和消化道出血等经各种其他检查未能确诊而高度怀疑小肠病变者。小肠镜检查可明确小肠良恶性肿瘤、原发性小肠淋巴瘤、小肠结核、克罗恩病、吸收不良综合征等。

新型的套管辅助电子小肠镜的问世为小肠病变的诊断和治疗提供了可靠的手段，分为单气囊、双气囊和螺旋套管小肠镜。插入途径可根据临床表现或无线内镜检查结果选择经口或经肛门，也可分别插入并在标记处汇合以完成全小肠检查；或可经肠切口插镜检查。对小肠肿瘤、血管瘤、血管病变、Meckel憩室、节段性肠炎等有重要诊断价值。尽管如此，小肠镜检查耗时较长，患者较不易耐受，一般应在小肠CT或胶囊内镜检查的基础上有选择性地进行。

三、结肠镜与结肠、直肠疾病

结肠镜可观察包括直肠、乙状结肠、降结肠、横结肠、升结肠、盲肠直至回肠末端的肠黏膜，用于诊断结、直肠炎症、良恶性肿瘤、息肉、憩室等疾病。其适应证为：腹痛、腹泻、便秘、便血等可疑结、直肠疾病；钡剂灌肠发现可疑病变不能定性；回盲部病变需行回肠末端活检等。由于结肠肿瘤发病日益增高，结肠镜亦越来越多地作为常规体检项目之一。结肠镜术前需禁食及肠道准备，目前多用聚乙二醇电解质散或甘露醇、硫酸镁溶液口服清洁肠道。需注意如果要做高频、氩气刀等治疗的患者不可用甘露醇做肠道准备，因治疗时可能会引起肠道气体爆炸。结肠镜术后应尽量吸尽肠道残气，减少患者腹胀、腹痛感，并注意观察有否穿孔、

出血等并发症。

四、十二指肠镜与胆道胰腺疾病

十二指肠镜均为侧视镜。可清楚显示十二指肠降段病变并活检。经内镜逆行胰胆管造影（ERCP），分为经内镜逆行胰管造影（ERP）和经内镜逆行胆管造影（ERC），对胆、胰疾病有较高的诊断价值。ERCP可诊断各种胆管疾病如结石、肿瘤以及胰腺肿瘤、慢性胰腺炎、胰管先天畸形等。ERCP的适应证为：①原因不明的阻塞性黄疸疑有肝外胆道梗阻者；②疑有各种胆道疾病如结石、肿瘤、硬化性胆管炎等诊断不明者；③疑有先天性胆道异常或胆囊术后症状再发者；④胰腺疾病：胰腺肿瘤、慢性胰腺炎、胰腺囊肿等。并发症主要为出血、穿孔、胰腺炎、胆道感染、心肺并发症、网篮嵌顿、肝脓肿等，术后应注意监护、观察，出现并发症及时处理。随着磁共振胰胆管造影（MRCP）技术的成熟与推广应用，单纯的诊断性ERCP已经减少，ERCP主要用于治疗性操作。

五、胆道镜与胆管疾病

临床应用的胆道镜包括经口胆道子母镜（peroral cholangioscopy，PCS）、经皮穿肝胆道镜和术中、术后胆道镜，是诊断胆管疾病的理想方法。PCS通过较粗的十二指肠镜（母镜）活检孔置入细径前视式胆道镜（子镜），可直接看清胆总管病变。经皮穿肝胆道镜用于阻塞性黄疸，经PTC、ERCP、B超、CT等检查提示有肝内胆管扩张而不能确诊的病例。术中胆道镜用于术中胆总管探查，术后胆道镜可通过T形管进行。

六、超声内镜对常见消化道疾病的诊断

（一）消化道肿瘤的分期 已有的研究显示，EUS对食管癌、胃癌以及结、直肠癌等消化道腔内肿瘤术前分期的敏感性和特异性均优于CT和其他影像学检查，甚至较外科手术中的肉眼判断更为准确，是消化道腔内肿瘤术前分期最佳的影像诊断技术。

EUS可用于消化道肿瘤分期中对局部或远处淋巴结转移的诊断。EUS判断恶性转移性淋巴结的影像特征包括：>1cm、低回声、圆形、边界清晰。符合上述多项特征提示转移性可能大，EUS引导下细针穿刺活检（FNA）可提高诊断率。

将超声探头置于胃、十二指肠的合适部位，即可清晰探测到壶腹部、胰腺、肝外胆道和周围血管情况。超声小探头更可经十二指肠直接插入主胰管和胆总管检查（IDUS）。对于CT检查阴性的可疑胰腺癌患者，EUS及FNA仍有其价值。EUS对胰腺癌的术前分期准确率为90%以上，优于其他影像学技术包括螺旋CT、MRI及血管造影，并能较准确判断是否存在周围血管侵犯，由此决定能否进行根治性手术。

（二）黏膜下肿瘤（submucosal tumor，SMT） EUS对于隆起性病变具有较好的鉴别诊断价值。EUS可鉴别来源于消化道壁内或来源于腔外的实质性、囊性或血管性的压迫性隆起，并可根据病灶所处的层次和内部回声情况推测病灶性质。

（三）慢性胰腺炎 EUS能发现传统影像学技术如US、CT、MRI、ERCP、外分泌检测等无法检出的早期病变，对慢性胰腺炎作出较为准确的诊断。如EUS可显示高回声光点（钙化）、小叶状分隔（纤维化）、小囊性空腔（水肿）、胰腺实质不均质改变、胰管壁的扩张或不规则、回声增强（纤维化）、强回声影（胰石）等。

（四）食管、胃底静脉曲张 EUS能根据食管、胃底黏膜或黏膜下层出现低回声血管腔影的影像学特征作出准确的静脉曲张诊断，尤其适用于胃底静脉曲张的诊断。另外，EUS凭借血管腔的影像学特征，尤其是彩色多普勒超声内镜（ECDUS），能进一步评价血流方向、血流速度及流量，为内镜下各种曲张静脉治疗后的疗效提供了可靠的判断依据。

（五）超声内镜引导下细针吸取检查（EUS-guided fine needle aspiration，EUS-FNA） 使用凸型线阵扫描超声内镜能在实时超声引导下对消化管壁外的可疑病灶进行细针吸取细胞学检查，是目前较为成熟的EUS介入诊断技术，联合运用彩色多普勒超声可测定距离和选择穿刺方向，并有助于在穿刺途径中避让血管减少并发症。

第三节 消化系统疾病的内镜治疗

由于内镜技术的介入，消化道疾病的治疗进入“内镜外科”和“微创手术”的新时代。

一、消化道出血

（一）内镜下局部喷洒药物 如5%孟氏液、8mg/dl去甲肾上腺素、凝血酶、血凝酶等。对各种病因引起的出血，均有一定的疗效。

（二）内镜下出血部位局部注射药物 ①无水乙醇（酒精）局部注射；②1∶10 000肾上腺素局部注射；③高渗盐水局部注射。

（三）内镜下高频电凝、激光、热探针、氩气刀及微波、射频治疗等

（四）内镜下金属钛夹止血治疗

二、食管胃底静脉曲张的治疗

（一）硬化剂治疗　可选用5%鱼肝油酸钠、1%乙氧硬化醇、1%～1.5%十四烷基磺酸钠、5%油酸氨基乙醇或无水乙醇。硬化剂治疗食管静脉曲张急性出血疗效确切，择期硬化治疗也可有效消除曲张静脉，防止再出血。

（二）食管静脉曲张套扎术（EVL）　有单圈和多圈。食管静脉曲张套扎后，结扎的静脉纤维化、管腔闭塞，主要用于预防出血和再出血。研究表明，EVL术治疗后静脉曲张的消退较硬化剂治疗更为明显和迅速，疗程数少，再出血率低，皮圈结扎法并发症明显低于硬化剂。

（三）组织黏合剂（histoacryl）注射治疗　histoacryl可有效控制急性胃底食管静脉曲张出血，并发症少，尤其适用于胃底静脉曲张急性出血。

（四）金属夹内镜治疗　金属夹止血治疗主要适用于血管直径<2～3mm病灶的出血，止血疗效确切可靠。金属夹可有效控制急性胃底食管静脉曲张出血。

三、消化道息肉和黏膜下肿瘤

（一）息肉

1. 药物注射法　用特制注射针经活检通道，先在息肉底部，后在其顶部注射无水乙醇，使息肉坏死而脱落。可多次注射。

2. 高频电凝、电切、微波固化、激光气化、氩气刀、射频等治疗。

3. 钛夹　对有蒂息肉可用钛夹夹住息肉蒂部，使息肉缺血、坏死、脱落，而达到治疗目的。

4. 皮圈或尼龙丝结扎　主要用于广基息肉，通过负压吸引后，皮圈或尼龙丝结扎，使息肉缺血、坏死、脱落，以达到治疗目的。

（二）黏膜下肿瘤　内镜治疗同息肉类似，黏膜下肿瘤多为广基，且在黏膜下有的还可滑动，故多用黏膜吸套装置进行圈套，再用高频圈套器圈套后电凝切除。在内镜小探头超声协助下，黏膜下注射生理盐水使病灶隆起，并与肌层分离，再做圈套电凝切除，疗效更为理想。

四、消化道狭窄内镜下扩张与支架治疗

（一）食管贲门狭窄的扩张　晚期食管癌、食管贲门癌术后复发、食管贲门术后瘢痕狭窄、反流性食管炎伴狭窄、贲门失弛缓症、腐蚀性食管炎瘢痕期等均可引起食管、贲门部狭窄，治疗可采取内镜直视下水囊扩张。与以往X线透视下锥形探条扩张相比，内镜直视下水囊扩张并发症少，较少产生严重撕裂伤、穿孔或局部纤维组织增生。

（二）消化道狭窄和内瘘的支架治疗　用于食管贲门狭窄，食管-气管瘘、食管-支气管瘘，直肠、乙状结肠、降结肠狭窄，结肠-膀胱瘘、结肠-阴道瘘的治疗。现多用自膨式金属支架（EMS），植入方便，柔软性好，稳定性强，患者痛苦少。全被膜新型支架可防止肿瘤向内生长阻塞管腔或阻断瘘管。单向阀门的食管支架还有防止胃食管反流的功能。

（三）消化道狭窄的高频电切开/激光治疗　一般用于外科术后吻合口狭窄、水肿的治疗，近期疗效良好，但维持期短，易复发。

五、经内镜取胃肠道异物

胃肠道异物以食管及胃多见，肠道少见。可根据异物的形状采用圈套器、三爪钳、网兜形取物器取出异物，操作时应注意勿损伤黏膜。

六、经十二指肠镜治疗胆道、胰腺疾病

（一）胆管结石　一般需行乳头括约肌切开或扩张术，然后进行排石。

1. 内镜下乳头括约肌切开术（endoscopic sphinctero-papillotomy，EST）适应证有：

（1）胆总管结石。

（2）胆囊结石合并下列情况：①合并胆总管结石的腹腔镜胆囊切除术（LC）术前；②反复发作的胆囊炎、胆绞痛伴胆总管扩张且下端狭窄者；③胆囊结石伴反复发作的胰腺炎。

（3）胆总管下端良性狭窄。

（4）胆道蛔虫病。

（5）急性梗阻化脓性胆管炎。

（6）急性胆源性胰腺炎。

（7）慢性胰腺炎合并胰管狭窄或胰管结石。

（8）壶腹周围肿瘤引起的梗阻性黄疸。

（9）Oddi括约肌狭窄或功能障碍。

类似的还有内镜下胰管括约肌切开术（EPT）。

2. 内镜下乳头括约肌气囊扩张术（endoscopic papillo-sphincter balloon dilatation，EPBD）　主要用于<8mm胆总管结石的即刻取石，或有十二指肠憩室、扁平样乳头、凝血障碍等不宜行EST的情况。EPBD保留了乳头括约肌的完整和生理功能，且避免了EST术后出血、穿孔的并发症。

3. 排石方法

（1）自然排石法：乳头完全切开后，直径<1cm的结石可自行排出，同时使用促胆汁分泌药物则效果更好。

(2) 取石术：①网篮取石：直径<1.5cm的结石均可通过切开的乳头取出，直径1.5～2cm的结石在乳头切开足够大后也可取出；②气囊取石：主要用于较小的结石和泥沙样结石。

(3) 碎石术：直径>2cm的结石最好经碎石后再取出，以减少出血和穿孔的可能。方法有：①机械网篮碎石器；②子母镜直视下激光和高压液电碎石术（eletrohydraulic lithotripsy，EHL）。

（二）肝外梗阻性黄疸　可行内镜下胆管引流术，分为鼻胆管引流和支架引流。

1. **内镜下鼻胆管外引流术（endoscopic naso-biliary drainage，ENBD）**　能将胆汁充分引流，一旦引流不畅能及时发现，并能进行胆管冲洗、胆管造影。但长期外引流易使胆汁大量丢失，导致电解质紊乱及诱发感染，故一般仅作为短期暂时的治疗手段。有食管静脉曲张者慎用。

2. **内镜下胆管支架引流术（endoscopic retrograde biliary drainage，ERBD）**　作为梗阻性黄疸的一项内镜治疗基本手段已被确认，在很大程度上取代了PTCD。与ENBD相比，ERBD不丢失胆汁，更符合生理要求，术后无须特殊护理。ERBD对于手术风险极大的高龄胆道疾病患者及无法外科手术的恶性胆道梗阻患者是一种较好的姑息性治疗手段。

类似的还有内镜下鼻胰管引流术（ENPD）和内镜下胰管内引流术（ERPD）。

（三）急性胆源性胰腺炎　2000年美国肯定了急症ERCP在急性胆源性胰腺炎治疗中的地位，即对于急性胆源性胰腺炎应尽早行ERCP和EST（24小时内），并尽可能在内镜下完全清除胆总管结石，放置鼻胆管引流。取石失败和ERCP或EST失败者应立即手术治疗。

七、消化道早期癌的内镜下治疗

消化道早期癌的概念是指局限于黏膜层和黏膜下层的肿瘤。消化道早期肿瘤淋巴结远处转移率很低，且病灶往往很小，这就为其在内镜下切除并根治提供了可能。

（一）内镜下黏膜切除术（endoscopic mucosal resection，EMR）　最早治疗早期胃癌的新技术，现又用于早期食管癌和结肠癌的内镜下治疗，都取得了较好的临床疗效。

日本胃癌学会编写的《胃癌治疗指南》（2004年4月版）规定EMR手术适应证为：①病理类型为分化型腺癌；②内镜下判断癌细胞的浸润深度限于黏膜层（m）；③病灶直径<2cm；④病变局部不合并溃疡。食管癌行EMR的适应证为：肿瘤浸润深度为M_1或M_2且病灶表面累及食管腔半圈以下。早期结、直肠癌行EMR的适应证为：<20mm的平坦隆起型或<10mm的凹陷型癌。

（二）内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection，ESD）　ESD的手术适应证为：①分化型腺癌，浸润深度限于黏膜层（m），不合并溃疡，不论病灶大小；②分化型腺癌，浸润深度限于黏膜层（m），虽合并溃疡，但病灶直径<3cm；③分化型腺癌，浸润深度已达黏膜下层浅层（sm1），但不合并溃疡，病灶直径<3cm；④低分化型腺癌，不合并溃疡，但病灶直径<2cm。

与EMR相比，ESD的优点为：①可一次性切除较大范围的病灶；②可以取得完整标本，有利于病理医生对病变是否完全切除、局部淋巴结或脉管有无转移等情况进行评价；③降低肿瘤局部残留率及复发率。目前已将ESD技术推广应用于早期肠癌（以及结肠侧向发育型肿瘤）、早期食管癌、早期十二指肠癌的内镜下治疗。ESD对操作者要求高、手术时间较长；穿孔、出血并发症发生率较高。

（三）经口内镜下肌切开术（peroral endoscopic myotomy，POEM）　可治疗贲门失弛缓症。POEM的主要步骤包括：食管黏膜层切开；分离黏膜下层，建立黏膜下“隧道”；胃镜直视下切开环形肌；金属夹关闭黏膜层切口。作为一种ESD技术的全新变种，隧道技术的应用包括以下方面：①对黏膜层广基病变及早癌的治疗；②对固有肌层的治疗：如贲门失弛缓、固有肌层肿瘤；③对腔外疾病的诊断与治疗：如淋巴结切除、肿瘤切除等。POEM的相关技术与理论还需不断完善才能使其成为一项普及技术，造福于民。

（四）其他　对消化道早期癌的治疗还有内镜下微波、氩气刀、激光局部治疗；腔内放疗；内镜下局部注射5-Fu、MMC等油脂悬浮液，有局部药物浓度高、作用时间长、全身副作用小的优点。

八、内镜下经皮胃造瘘、小肠造瘘术

（一）经皮内镜下胃造瘘术（percutaneous endoscopic gastrostomy，PEG）　借助胃镜经腹壁在胃内置入造瘘管的一种方法，主要目的是胃肠减压和肠内营养，并可防止胃食管反流和吸入性肺炎。适应证为：各种原因导致的长期经口进食困难引起的营养不良，而胃肠道动力及功能正常的患者。部分胃造瘘术后患者因有呕吐或十二指肠压迫，常需在胃造瘘基础上行空肠插管营养治疗，可利用小肠镜钳道通过特殊活检钳将导管送入空肠。

（二）经皮内镜下小肠造瘘术（percutaneous endoscopic jejunostomy，PEJ）　是目前长期非经口胃肠内营养的首选方法。适应证为需要长期营养供给且伴有以下情况的患者：严重上消化道反流；胃张力缺乏或胃麻痹者；反复呼吸道吸入；全胃切除术或食管-空肠吻合术后而肠功能正常者。在不能或不适应经皮胃造瘘直接胃内营养供给时，PEJ是一种代替PEG的有效营养供给方法，使不能直接PEG而又需要造瘘的患者避免手术造瘘。

九、超声内镜引导下的治疗

（一）超声内镜下注射技术（fine needle injection，FNI） 在超声引导下，可以将药物通过穿刺针插入病灶内进行局部注射，以达到治疗目的。目前主要应用于：①超声内镜引导下的腹腔神经丛阻滞术（EUS-CPN），通过细针将药物注射于腹腔神经节使之麻痹或慢性坏死，用于胰腺癌、慢性胰腺炎的止痛；②EUS引导下注射肉毒杆菌毒素治疗贲门失弛缓和Oddi括约肌功能失调；③EUS引导下肿瘤的局部注射，主要针对于失去根治手术机会或术后复发的上消化道及其周围的恶性肿瘤，如某些纵隔肿瘤、胰腺肿瘤等；④EUS引导下静脉曲张硬化剂注射治疗；⑤EUS引导下胶体注射治疗反流性食管炎，实现食管下段黏膜隆起，减少反流。

（二）超声内镜引导下胰胆管造影和胆管引流术 超声内镜引导下胰胆管造影技术（endosonography-guided cholangiography，EGCP），主要是在ERCP插管不成功的情况下，直接对胆管穿刺造影，以了解患者胰胆管病变情况的一种技术。在胰胆管穿刺造影的基础上还可以进行胆管引流。EGCP引导下的胆管引流在某种意义上讲是在超声监视下进行的乳头预切或开窗术，较之ERCP的盲开窗引流，无疑更安全可靠。

（三）超声内镜下胰腺假性囊肿穿刺和引流术 胰腺假性囊肿过去一直以外科手术为主，并发症的发生率较高。EUS引导下穿刺引流是一种新的方法，穿刺成功后放置塑料或金属支架可在囊肿和胃肠道腔内形成内瘘，进行持续性内引流，具有较好临床疗效，是胰腺假性囊肿重要的非手术治疗方法。

（四）超声内镜下肿瘤射频消蚀术 对于较小的胰腺内分泌肿瘤和无法切除的胰腺癌，可在EUS引导下将带有射频发生器的穿刺针通过胃壁插入胰腺内肿瘤组织，利用射频使目标肿瘤坏死，达到治疗目的。

参考文献

1. Longcroft-Wheaton G，Bhandari P. Endoscopic methods. Recent Results Cancer Res，2011，185：185-199.

2. Varadarajulu S，Banerjee S，Barth BA，et al. GI endoscopes. ASGE Technology Committee. Gastrointest Endosc，2011，74（1）：1-6. e6.

3. Buchner AM，Wallace MB. Future expectations in digestive endoscopy：competition with other novel imaging techniques. Best Pract Res Clin Gastroenterol，2008，22（5）：971-987.

第三章　消化系统主要症状和体征

第一节　腹　　痛

石虹　杨秉辉

腹痛（abdominal pain）为临床常见症状，病因复杂，多为器质性病变所引起，但也可为功能性腹痛。病变多来自腹腔或盆腔内器官，但腹腔或盆腔外器官病变亦可引起腹痛。按病程可将腹痛分为急性腹痛和慢性腹痛。

【病因】

（一）引起腹痛的腹腔与盆腔脏器的病变 常见的有：

1. 炎症　胃炎、肠炎、胆囊炎、胰腺炎、腹膜炎、肝脓肿、盆腔炎等。

2. 溃疡　胃十二指肠溃疡、溃疡性结肠炎等。

3. 肿瘤　胃癌、肝癌、肠癌、胰腺癌等。

4. 阻塞和扭转　肠梗阻、胆道结石、输尿管结石、肠粘连、嵌顿疝、肠扭转、卵巢囊肿扭转等。

5. 破裂　异位妊娠破裂、黄体破裂、脾破裂、肝癌结节破裂、腹主动脉瘤破裂等。

6. 穿孔　胃穿孔、肠穿孔等。

7. 血管病变　肠系膜动脉血栓形成、脾梗死等。

8. 其他　肠痉挛、急性胃扩张等。

（二）引起腹痛的腹腔或盆腔外脏器与全身性的疾病 较常见的有：

1. 胸部疾病　心肌梗死、心包炎、大叶性肺炎、胸膜炎、肺梗死、带状疱疹等。

2. 变态反应性疾病　腹型紫癜症、腹型风湿热等。

3. 中毒及代谢性疾病　铅中毒、血紫质病等。

4. 神经、精神系统疾病　腹型癫痫、神经症、经前紧张症等。

【发病机制】

内脏的感觉通过自主神经传导,腹壁的感觉通过脊神经传导,两者均汇集于脊髓背根。根据发生机制的不同,可将腹痛分为三类。

(一)内脏性腹痛 痛觉冲动主要经内脏神经传入,因空腔脏器的平滑肌过度收缩、扩张、牵拉,或实质脏器的包膜张力增高或炎症而引起。疼痛弥漫、定位不明确,前者多为阵发性绞痛,而后者多为钝性疼痛。

(二)躯体性腹痛 痛觉冲动经脊神经传入。疼痛来源于腹壁、腹膜壁层、肠系膜根部或膈肌。与内脏性腹痛相比,疼痛更强烈和局限。

(三)感应性腹痛 是内脏神经与脊神经共同参与引起的疼痛。感觉疼痛的部位与疼痛的来源部位不同,但为同一脊髓节段背根神经所支配的皮肤感觉区。疼痛剧烈,定位明确,与躯体性腹痛特点相似。

【诊断与鉴别诊断】

腹痛是一个非常常见的临床症状,在进行诊断时应充分注意病史、症状、体征及实验室检查结果等各方面的资料,进行综合分析。

(一)诊断

1. 病史采集

(1)一般资料:首先应了解患者的年龄、性别和职业。儿童腹痛常见的病因是蛔虫症、肠系膜淋巴结炎与肠套叠等。青壮年则多见于溃疡病、胰腺炎。中老年则多见于胆囊炎、胆结石、癌症与心肌梗死。宫外孕、卵巢囊肿扭转、黄体破裂则是妇女急腹症的常见病因。有长期铅接触史的患者要考虑铅中毒性腹痛。

(2)现病史

1)腹痛的诱因:饮酒和进油腻食物可诱发急性胰腺炎或胆道疾病;饮食不洁可导致急性胃肠炎;近期有外伤史者应考虑内脏破裂。

2)起病方式:起病隐袭的多见于溃疡病、慢性胆囊炎、肠系膜淋巴结炎等。起病急骤的则多见于胃肠道穿孔、胆道结石、输尿管结石、肠系膜动脉栓塞、卵巢囊肿扭转、肝癌结节破裂、异位妊娠破裂等。

3)腹痛的部位:应了解腹痛是局限性的还是弥漫性的、腹痛的具体部位、最痛的部位以及疼痛开始的部位。

4)腹痛的性质和节律:胀痛常为器官包膜张力增加、系膜牵拉或肠管胀气扩张等所致。空腔脏器的梗阻常引发急性绞痛,如肠梗阻、胆管结石或输尿管结石等,常有阵发性加重;消化性溃疡穿孔则引发烧灼样或刀割样的持续性锐痛,可迅速扩散到全腹。空腔脏器慢性病变引起的腹痛多呈阵发性,程度较轻。实质脏器慢性病变引起的腹痛多为持续性隐痛或钝痛。溃疡病引起的中上腹痛常有节律性和周期性。

5)腹痛的程度:腹痛程度在一定意义上反映了病情的轻重。但老年人、应用过镇痛药物、反应差或意识模糊的患者有时病变虽重,腹痛表现却不明显。

6)腹痛的放射:由于神经分布的关系,某些部位病变引起的疼痛常放射至固定的区域,如胆道病变右上腹痛伴右肩或肩胛下疼痛;肾盂、输尿管病变引起的疼痛多向腹股沟方向放射;子宫和直肠痛常放射至腰骶部等。

7)腹痛的伴随症状:伴发热的提示为炎症性病变。伴便血的可能是肠套叠、肠系膜血栓形成或肿瘤性疾病等。伴血尿的多为输尿管结石。伴休克的多为内脏破裂出血、胃肠道穿孔并发腹膜炎。

8)与腹痛有关的因素:应了解是否存在加重或缓解腹痛的因素,腹痛与体位和运动有无关系等。

(3)既往史:胆绞痛与肾绞痛者以往多曾有类似发作史。有腹腔手术史者有肠粘连的可能,有心房纤颤史的则要考虑肠系膜血管栓塞等。

(4)月经史:应了解末次月经日期、有无停经及停经后再出血、经血量等。

2. 体格检查

(1)一般情况:应观察神志、呼吸、脉搏、血压、体温、体位、腹痛程度及有无贫血、黄疸等。

(2)腹部检查:腹部检查的顺序以视诊-听诊-触诊-叩诊顺序为宜,以免触诊和叩诊影响肠鸣音的听诊。

1)视诊:观察腹壁有无疱疹和静脉曲张,腹部外形是否对称,有无膨隆、弥漫性胀气、胃型、肠型和蠕动波等,腹式呼吸是否受限。

2)听诊:应注意肠鸣音是否增强或减弱,有无腹部血管杂音。

3)触诊:检查腹部有无压痛、反跳痛和肌紧张,有无肿块,肝脾有无肿大或触痛,能否触及胆囊,有无 Murphy 征,麦氏点是否有压痛等。

4)叩诊:检查肝浊音界,移动性浊音,肝脾有无叩痛。

(3)直肠、阴道检查:疑为下腹部或盆腔的疾病者作直肠检查,有时可以触及深部的压痛、摸到炎性肿块或肿瘤转移。对已婚妇女作阴道检查有助于盆腔病变的诊断。

(4)腹外情况:锁骨上淋巴结和心肺检查不可忽略。腹股沟部位是疝好发部位,检查中应加以注意。

3. 辅助检查

(1)血常规检查:血白细胞计数及中性粒细胞增高提示存在炎症,嗜酸性粒细胞增高应考虑寄生虫感染、腹型过敏性紫癜或嗜酸性粒细胞性胃肠炎。

(2)尿常规和其他尿液检查:尿常规检查发现脓尿和蛋白尿提示泌尿系统感染,血尿提示泌尿系统结石、肿瘤或外伤,血红蛋白尿提示急性溶血,发现糖尿和尿酮体提示糖

尿病酮症，胆红素尿提示肝胆疾病，怀疑卟啉病应查尿卟啉，怀疑铅中毒应查尿铅，怀疑异位妊娠破裂应作尿妊娠试验。

(3) 粪常规检查和隐血试验：粪便的肉眼观察、隐血试验、光镜下常规细胞、脂滴检查亦可为临床诊断提供重要的资料。

(4) 血液生化检查：血清淀粉酶增高提示为胰腺炎。血糖、血酮、肝功能等检查也有助于诊断和鉴别诊断。

(5) 肿瘤标志物检查：怀疑肝癌应查甲胎蛋白(α-fetoprotein，AFP)；怀疑胃肠道肿瘤应查癌胚抗原(carcinoembryonic antigen，CEA)等。

(6) 腹腔穿刺液的常规及生化检查：腹痛诊断未明而发现腹腔积液时，必须做腹腔穿刺检查。肉眼观察穿刺物即可初步判断是否有腹腔内出血或感染，然后应立即作常规检查、生化检查，必要时可作涂片及细菌培养、找病理细胞等。

(7) X线检查：腹部X线平片如发现膈下游离气体有助于诊断胃肠道穿孔。肠腔积气扩张和多个液平面有助于诊断肠梗阻。X线钡餐造影或钡灌肠检查可以发现胃肠溃疡、肿瘤等。

(8) 实时超声检查：可以发现胆道结石、胆管扩张和胰腺、肝脾的肿大，腹内的肿瘤、囊肿和炎性肿物，腹腔积液；在宫外孕的诊断中，有时可看到子宫外侧的胚胎或输卵管内的积液。

(9) CT和MRI检查：对腹内实质脏器的外伤、炎症、脓肿、肿瘤等均有较高的诊断价值。

(10) 内镜检查：应用内镜可以直接观察消化道内腔和黏膜病变；内镜逆行胰胆管造影(ERCP)、经皮肝穿刺胆道造影(PTC)检查有助于胆道和胰腺病变的诊断；膀胱镜可用于诊断膀胱炎症、结石或肿瘤；对诊断困难的慢性腹痛，必要时可行腹腔镜检查。

(11) 其他检查：心电图检查有助于鉴别因心绞痛、心肌梗死引起的腹痛。脑电图检查可用于诊断腹型癫痫。阴道后穹隆穿刺，有助于诊断异位妊娠破裂或黄体破裂出血。选择性肠系膜血管造影可用于诊断慢性肠系膜上静脉血栓形成等内脏血管病变等。

(12) 手术探查：当急性腹痛的病因诊断不能确定，保守治疗无效、病情转危的紧急情况下，为挽救生命可考虑剖腹手术探查。

(二) 鉴别诊断　引起腹痛的疾病甚多，兹列举较有代表性的常见疾病和危重病，分述如下：

1. 胃、十二指肠溃疡　好发于中青年。腹痛以中上腹部为主，大多为持续性隐痛，并有节律性和周期性。体格检查可有中上腹压痛，但无肌紧张亦无反跳痛。内镜检查可以确立诊断。

2. 急性阑尾炎　中上腹隐痛经数小时后转右下腹痛为急性阑尾炎疼痛的特点。可有麦氏点压痛，并可有肌紧张和反跳痛，是阑尾炎的典型体征。

3. 胆囊炎、胆结石　慢性胆囊炎者常感右上腹部隐痛、进食脂肪餐后加剧，并向右肩及肩胛部放射。急性胆囊炎常在脂肪餐后发作，呈右上腹持续性剧痛，向右肩及肩胛部放射，多伴有发热、恶心、呕吐。体格检查时在右上腹有明显压痛和肌紧张，Murphy征阳性是胆囊炎的特征。急性胆囊炎发作时白细胞总数及中性粒细胞明显增高。超声检查与X线检查可以确诊。

4. 急性胰腺炎　多在饱餐后突然发作，中上腹持续性剧痛，常伴恶心、呕吐及发热。上腹部深压痛，肌紧张及反跳痛不甚明显。血清淀粉酶和腹部CT检查有助于诊断。

5. 肠梗阻　肠梗阻的疼痛多在脐周，呈阵发性绞痛，伴呕吐与停止排便、排气。体格检查时可见肠型，腹部压痛明显，肠鸣音亢进。X线平片检查，若发现肠腔充气，并有气液平面时肠梗阻的诊断即可确立。

6. 输尿管结石　腹痛常突然发生，多在侧腹部呈阵发性绞痛，并向会阴部放射。疼痛发作后可见血尿为本病的特征，作腹部X线摄片、静脉肾盂造影等可以明确诊断。

7. 克罗恩病　多数患者有位于右下腹或脐周的腹痛，一般为中等程度疼痛，呈痉挛性，餐后加重。当病变发展至肠腔狭窄时，可见肠梗阻症状。如炎症波及腹膜或急性肠穿孔时可见腹膜炎表现。诊断需要综合临床、结肠镜、X线钡剂检查及活检进行分析。

8. 肠易激综合征　腹痛部位常在左下腹与下腹部，情绪激动、劳累等可诱发腹痛发作，排气或排便后症状缓解。

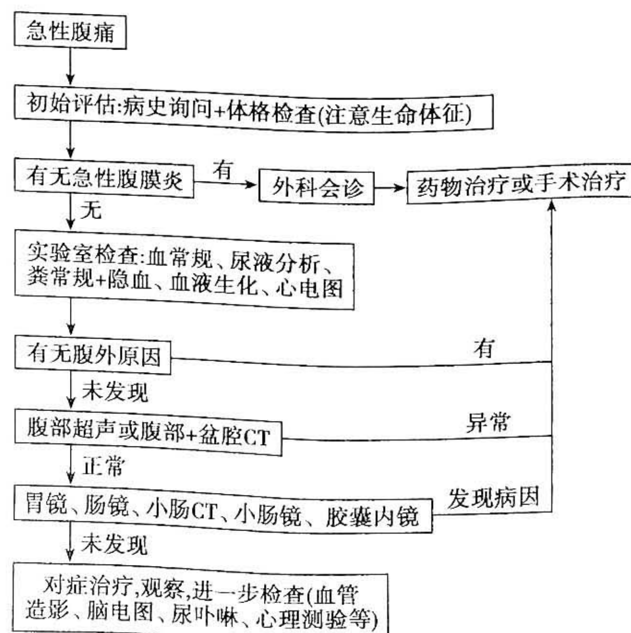


图 18-3-1　急性腹痛诊疗流程

9. 异位妊娠破裂　有三个主要症状：急性腹痛、阴道流血及停经。阴道检查发现宫颈有举痛，后穹隆饱满膨出、触痛显著，或于宫体旁触及边缘不清的肿块。腹腔穿刺或后穹隆穿刺发现不凝固血液，即可确诊。尿妊娠试验、B超等检查也是重要的辅助检查手段。

10. 急性心肌梗死　多见于中老年人，梗死的部位如在膈面，面积较大者多有中上腹部痛，多在劳累、紧张或饱餐后突然发作，呈持续性绞痛，并向左肩或双臂内侧部位放射。常伴恶心，可有休克。腹部检查时上腹部可有轻度压痛，无肌紧张和反跳痛，心脏听诊可有心律失常。心电图及心肌酶谱检查可以确诊本病。

【诊疗流程】

腹痛是一个症状，治疗腹痛应查明病因，针对引起腹痛的疾病进行治疗（图 18-3-1，图 18-3-2）。有时腹痛及伴发的各种症状严重，在查明病因、实施病因治疗的同时还必须对这些症状给予积极的治疗。包括维持水、电解质、酸碱平衡，控制感染和使用解痉止痛药。

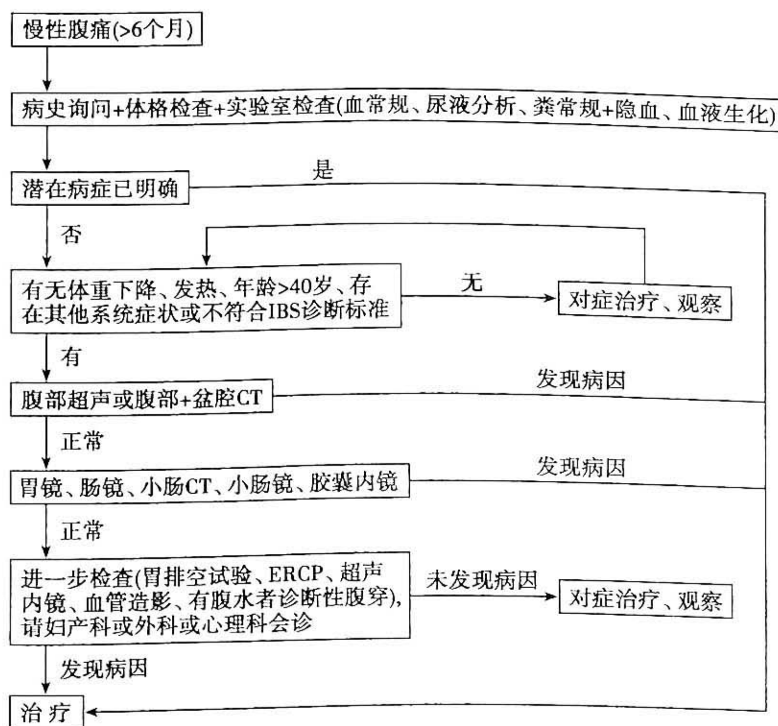


图 18-3-2　慢性腹痛诊疗流程

参考文献

1. 王锦辉，陈旻湖. 慢性腹痛//邝贺龄，胡品津. 内科疾病鉴别诊断学. 北京：人民卫生出版社，2006：483-518.

2. Cartwright SL，Knudson MP. Evaluation of acute abdominal pain in adults. Am Fam Physician，2008，77(7)：971-978.

3. Proctor DD. Chapter 134，Approach to the patient with gastrointestinal disease. Goldman L，Ausiello D. Cecil Medicine. 23rd ed. Saunders Elsevier，2008.

第二节　黄　疸

李蕾　张顺财

黄疸（jaundice）是指由于血中胆红素浓度增高（>34.1μmol/L或>2mg/dl）沉积于组织中，引起巩膜、皮肤、黏膜以及其他组织和体液发生黄染的现象。当胆红素超过正常值但<34.1μmol/L时无肉眼黄疸，称隐性或亚临床黄疸。黄疸是许多疾病的一种症状和体征，多见于肝胆胰疾病。

一、胆红素的代谢

（一）形成　机体胆红素70%～80%源自衰老的红细胞，在脾脏、肝脏或骨髓中由单核巨噬细胞分离并降解生成的血红蛋白，另外10%～20%主要来源于无效红细胞生成以及其他血红蛋白。

（二）运输和排泄　开始形成的胆红素为游离胆红素，因未经肝细胞摄取、未与葡萄糖醛酸结合，称非结合胆红素，又名间接胆红素。非结合胆红素与血清白蛋白结合而输送，非水溶性，不能从肾小球滤过，故尿液中不出现非结合胆红素。非结合胆红素通过血循环运输至肝后，经葡萄糖醛酸转移酶（UGT）的催化作用和葡萄糖醛酸结合，形成结合胆红素，变为水溶性，可通过肾小球滤过从尿中排出。

（三）肝内转运　在肝细胞内形成的结合胆红素被运送至毛细胆管面肝细胞膜上。在肝细胞窦膜和毛细胆管膜上分布许多转运蛋白，包括钠-牛磺胆汁酸共转运多肽（NTCP）、有机阴离子转运多肽（OATP）、有机阳离子转运器（OCT1）、毛细胆管多特异性有机阴离子转运器（cMOAT）、多重耐药蛋白（MDR）和毛细胆管胆盐转运器（cBST）等，对结合胆红素通过主动转运的耗能过程分泌入毛细胆管腔及毛细胆管排泌起重要作用。任何损伤这些转运蛋白功能的因素都可能影响结合胆红素的排泄而诱发高胆红素血症。

（四）肠肝循环　结合胆红素进入肠腔后，经肠道细菌脱氢作用还原为尿胆原，大部分（68～473μmol）随粪便排出，称为粪胆原。小部分（10%～20%）经回肠下段或结肠重吸收，通过门静脉血回到肝脏，转变为胆红素或未经转变再随胆汁排入肠内，这一过程为胆红素的“肠肝循环”。从肠道重吸收的尿胆原，有很少部分（每日不超过 6.8μmol）进入体循环，经肾排出。

二、黄疸的分类

（一）病因发病学分类　分为：①溶血性黄疸；②肝细胞性黄疸；③胆汁淤积性黄疸；④先天性非溶血性黄疸。临床上以前三类为常见，特别是肝细胞性黄疸和胆汁淤积性黄疸，这种分类方法临床上最常用。

（二）按胆红素的性质分类　根据胆红素代谢过程中主要环节的障碍，可分为：

1. 以非结合胆红素升高为主的黄疸　血清总胆红素升高，其中非结合胆红素占 80%～85%以上。由肝前性因素引起，主要见于：①胆红素生成过多，如先天性和获得性溶血性黄疸、旁路性高胆红素血症等；②胆红素摄取障碍，如 Gilbert 综合征、某些药物及检查用试剂引起的黄疸等；③胆红素结合障碍，为葡萄糖醛酸转移酶活力减低或缺乏引起的黄疸，如 Gilbert 综合征、Crigler-Najjar 综合征、新生儿生理性黄疸等。

2. 以结合胆红素增高为主的黄疸　结合胆红素在总胆红素中所占比例＞30%，可由胆红素在肝内转运、排泄障碍或同时有胆红素摄取、结合和排泄障碍引起：①肝外胆管阻塞，如胆结石、胰头癌等；②肝内胆管阻塞，如广泛肝内胆管结石、华支睾吸虫病等；③肝内胆汁淤积，如肝炎、药物性肝病、妊娠期多发性黄疸、Dubin-Johnson 综合征等。

此分类方法的优点是以胆红素性质为依据，对胆红素代谢障碍的环节及其可能的病因大致指出了范围，对诊断和治疗有所帮助，但不少黄疸的发生机制涉及多种因素，可能有胆红素的摄取、结合和排泄障碍分别或同时存在，应结合临床，认真分析。

三、黄疸的病因、发病机制和临床特征

溶血性黄疸

【病因与发病机制】

大量红细胞的破坏，形成大量的非结合胆红素，超过肝细胞的摄取、结合及排泄能力，另一方面，由于溶血造成的贫血、缺氧和红细胞破坏产物的毒性作用，削弱了肝细胞对胆红素的代谢能力，使非结合胆红素在血中潴留，超过正常的水平而出现黄疸。

【临床特征】

（一）可有与溶血相关的病史　如输血、特殊药物、感染及溶血家族史等。

（二）症状与体征　急性溶血或溶血危象时起病急，溶血反应剧烈，如寒战、高热、呕吐、腰背酸痛、全身不适等，慢性溶血症状轻微，但可有面色苍白。巩膜见轻度黄疸，呈浅柠檬色。皮肤无瘙痒。可有肝脾肿大，特别是慢性溶血者。

（三）实验室检查

1. 有骨髓增生活跃表现，如周围血出现网织红细胞增多、出现有核红细胞、骨髓红细胞系增生活跃。

2. 血清总胆红素增高，除溶血危象外，血清胆红素一般不超过 85μmol/L（5mg/dl），其中以非结合胆红素升高为主，占 80%以上。

3. 尿中尿胆原增加而无胆红素，急性发作时可有血红蛋白尿，呈酱油色。慢性溶血者尿内含铁血黄素增加。

4. 其他检查　遗传性球形红细胞增多时红细胞脆性增加，地中海贫血时脆性降低，自身免疫性溶血时 Coombs 试验阳性。

肝细胞性黄疸

【病因与发病机制】

由于肝细胞广泛病损，对胆红素摄取、结合和排泄功能发生障碍，以致有相当量的非结合胆红素潴留于血中，同时因肝细胞损害和肝小叶结构破坏，致使结合胆红素不能正常地排入细小胆管而反流入血，结果发生黄疸。

【临床特征】

（一）症状与体征

1. 肝病本身表现　如急性肝炎者，可有发热、乏力、食欲缺乏、肝区痛等表现；慢性肝病者，可有肝掌、蜘蛛痣、脾脏肿大或腹水等。

2. 皮肤和巩膜呈浅黄至金黄色，皮肤偶有瘙痒。

（二）辅助检查

1. 血清总胆红素升高，一般<170μmol/L，其中以结合胆红素升高为主（>35%）。

2. 尿中胆红素阳性，尿胆原常增加，但在疾病高峰时，因肝内淤胆致尿胆原减少或缺如，同样粪中尿胆原含量可正常、减少或缺如。

3. 肝功能试验　不同肝病可出现下列某些试验异常：①转氨酶升高；②凝血酶原时间异常，提示肝细胞损害严重；③严重肝病时，也可出现胆固醇、胆固醇酯、胆碱酯酶活力下降等；④伴有肝内淤胆时，碱性磷酸酶可升高；⑤血清白蛋白下降。

4. 免疫学检查　血中肝炎病毒标记物阳性支持病毒性肝炎的诊断，线粒体抗体阳性常支持原发性胆汁性肝硬化的诊断，血清甲胎蛋白对原发性肝细胞癌诊断有参考价值。

5. 肝脏活组织检查　对弥漫性肝病的诊断有重要价值，除光镜检查外还可行电镜、免疫组化、原位杂交、免疫荧光等检查，有利于肝病的诊断。

6. B超、CT等　对肝病的诊断有帮助。

胆汁淤积性黄疸

【病因与发病机制】

胆汁淤积可分为肝内性或肝外性。

1. 肝外胆汁淤积　即原来所称梗阻性黄疸，可由于胆总管结石、狭窄、炎症水肿、肿瘤及蛔虫等阻塞胆总管。

2. 肝内胆汁淤积　主要见于毛细胆管型病毒性肝炎、药物性胆汁淤积、原发性胆汁性肝硬化、妊娠期复发性黄疸等。

肝内胆汁淤积系肝细胞/毛细胆管病变而致胆汁排泌障碍。常有多因素参与：①血液动力改变：当肝静脉压显著升高，超过胆汁分泌压时，胆汁流明显下降，心力衰竭、Budd-Chiari综合征所引起的胆汁淤积与此有关。②肝细胞膜结构和功能改变：肝细胞膜内脂质组成对维持 Na^+-K^+-ATP酶活性至关重要。氯丙嗪、雌二醇、石胆酸、内毒素和缺氧等引起肝细胞损害时，使膜流动性和钠泵活性降低，致使胆汁分泌和胆汁流量减少。③毛细胆管改变：雌激素及内毒素均可降低毛细胆管多特异性有机阴离子转运器（cMOAT）表达，减少胆酸盐、胆红素等有机阴离子转运，发生胆汁淤积。人类ABCB11基因编码产生胆盐输出泵（BSEP），将胆盐从肝细胞内转运到毛细胆管中，是形成胆汁流的最主要动力，ABCB11基因变异与妊娠期肝内胆汁淤积、原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎及药物诱导的肝内胆汁淤积等疾病有关。④细胞内改变：微丝和微管功能障碍，致胆汁流量和向前流动性降低。⑤毛细胆管膜与紧密连接通透性增加，胆汁中溶质分子向周围弥散或反流，致胆汁的水分减少。⑥胆酸代谢异常等。

【临床特征】

1. 肝外梗阻者，常见的胆石症、胆管炎常有发热、腹痛、呕吐等症状，黄疸来去迅速。胰头癌及壶腹周围癌常缺乏特征性临床表现，但可有乏力、食欲缺乏、消瘦等症状，黄疸常进行性加重。

2. 肤色暗黄、黄绿或绿褐色，甚至黑色，胆红素浓度逐渐升高，一般>170μmol/L（30mg/dl）以上，其中以结合胆红素升高为主。

3. 皮肤瘙痒显著，常出现在黄疸之前，具体机制不清，可能与血中胆盐刺激皮肤神经末梢有关。

4. 尿胆红素阳性，尿胆原减少或消失，部分不完全梗阻者需结合其他临床表现而考虑。

5. 粪色特点　粪中尿胆原减少或缺如，粪便呈浅灰色或陶土色。如梗阻为壶腹部周围癌引起，可因出血使粪便呈黑色或隐血阳性。

6. 肝功能试验　最明显的为碱性磷酸酶、γ-谷胺酰转肽酶升高。血清总胆固醇可升高，脂蛋白-X可阳性，长时期梗阻可使血清转氨酶升高及白蛋白下降，如维生素K缺乏可使凝血酶原时间延长，此时如注射维生素K可使凝血酶原时间纠正。

7. 其他检查　B超、CT、ERCP、PTC、胆道造影均有助于梗阻性黄疸的诊断。CEA、CA19-9、α_1-抗胰蛋白酶也有助于诊断。

先天性非溶血性黄疸

系指由于先天性酶缺陷所致肝细胞对胆红素的摄取、结合及排泄障碍，临床上少见，大多发病于小儿和青年期，有家族史，除极少数外，多数健康状况良好（表18-3-1）。

（一）以非结合胆红素升高为主

1. Gilbert综合征　是由于葡萄糖醛酸转移酶（UGT）1A1基因外显子1上游启动子TATAA序列出现重复片段，致使UGT活性下降而导致非结合胆红素在肝细胞内酯化过程障碍。临床特点为：①一般无症状或有乏力、消化不良、肝区不适等症状。可因饥饿、感染、发热、妊娠、手术而诱发或加重。②血清胆红素升高，以非结合胆红素增高为主，常在22.1～51μmol/L（1.3～3mg/dl）之间，最高不超过103μmol/L（6mg/dl）。③患者发育正常，一般情况良好。④肝脾不肿大。⑤肝功能试验正常。⑥无溶血证据。⑦肝活检无异常。⑧胆囊正常显影。⑨无须特别处理，预后良好。

2. Crigler-Najjar综合征　葡萄糖醛酸转移酶减少或缺失。分Ⅰ和Ⅱ型，Ⅰ型系UGT1A1基因1～5外显子发生多处替换、缺失或插入突变；而Ⅱ型仅是在任一外显子的点突变，UGT的结构变异相对较轻，故Ⅱ型病情明显好于Ⅰ型。Ⅰ型常在出生后不久（6～18个月）即死于核黄疸；Ⅱ型可在出生后即出现黄疸，也可在随后20～30年中反复发生。血清胆红素常在103～342μmol/L（6～20mg/dl）之间，禁食、感染、酸血症、代谢紊乱等可诱发或加重，胆红素升高明显时可有核黄疸发生。与Ⅰ型相似，Ⅱ型患者的粪及尿液颜色正常，无肝脾肿大、肝脏的其他实验室检查正常，但预后较佳。

表 18-3-1　常见先天性非溶血性胆红素代谢缺陷疾病临床特征

临床资料	Gilbert 综合征	Dubin-Johnson 综合征	Rotor 综合征	Crigler-Najjar 综合征	Lucey-Driscoll 综合征
别名	体质性黄疸，先天性非溶血性黄疸非结合胆红素增高型	先天性非溶血性黄疸结合胆红素增高Ⅰ型	先天性非溶血性黄疸结合胆红素增高Ⅱ型	先天性非梗阻性非溶血性黄疸或先天性葡萄糖醛酸转移酶缺乏症	暂时性家族性新生儿高胆红素血症
好发年龄	新生儿至青年期	多在10～30岁	多在少儿至青年期	新生儿	新生儿
黄疸发生机制	肝细胞摄取非结合胆红素障碍，葡萄糖醛酸转移酶缺乏或与非结合胆红素附着于白蛋白后的分离障碍有关	结合胆红素在肝细胞内转运和排泄障碍	结合胆红素在肝细胞内转运和排泄障碍，肝细胞摄取非结合胆红素也可能发生障碍	遗传性葡萄糖醛酸转移酶的减少或缺如	葡萄糖醛酸转移酶受抑制
一般情况	好	好	好	差	差
症状	少见	少见	少见	重	重
肝大	少见	可有	多无	有	有
血中何种胆红素增高	非结合	结合	结合	非结合	非结合
血清总胆红素	大多<51μmol/L	波动范围34～323μmol/L，一般为68～102μmol/L	波动范围68～119μmol/L	多>170μmol/L，可达680μmol/L	多>170μmol/L
尿液胆红素	阴性	阳性	阳性	阴性	阴性
胆囊造影	正常	口服不显影，静脉法半数不显影	多正常		
肝活检	正常	有黑色素	正常	正常	正常
治疗	应用苯巴比妥有效	不需要	不需要	换血，Ⅱ型可用苯巴比妥	换血
预后	好	好	好	多在出生后1年内死于核黄疸	多在出生后1年内死于核黄疸

（二）以结合胆红素升高为主

1. Dubin-Johnson 综合征　有明显家族背景，可能为常染色体隐性遗传，是由于毛细胆管面肝细胞膜上 MRP2 蛋白基因变异所致。非结合胆红素仍可经 OATP 介导进入肝细胞，并可在酯化过程中与葡萄糖醛酸结合而被运输，但由于其在毛细胆管面肝细胞膜上的排泄障碍而诱发黄疸。临床特点为：①一般无症状或症状轻微。②劳累、感染、手术等可使黄疸稍加重。③肝可肿大，但脾不肿大。④血清胆红素一般不超过 85μmol/L(5mg/dl)，但可更高，以结合胆红素升高为主。⑤尿胆红素阳性，尿胆原也增加。⑥BSP排泄试验明显异常，45分钟时 BSP 滞留量多在10%以上，60～100分钟时滞留量更大(第2次上升)，这与结合型 BSP 反流入血有关。ICG 最大运输量亦有所下降，但无第2次上升现象。⑦胆汁排泄正常。⑧口服胆囊造影，胆囊常不显影，如显影亦甚暗淡，静脉胆囊造影多数也不显影。⑨肝外观呈绿黑色(黑色肝)，特别在腹腔镜及手术时观察甚为清楚。⑩肝活检组织检查见肝细胞内有弥漫性的棕褐色色素颗粒，多在肝小叶中央区的溶酶体内，其性质和来源不明，但肯定不是铁质、胆汁及脂褐素。最为可能的是黑色素或肾上腺代谢物多聚体。有些患者除肝细胞内有色素外，尿液及脾内也曾出现有类似色素的存在。同样本病无须特别治疗，预后良好。

2. Rotor 综合征　为慢性家族性高结合胆红素血症，也是常染色体隐性遗传。主要是由于肝细胞分泌功能缺陷和肝内处理胆红素能力下降，使血清内结合和非结合胆红素均增高。临床特点为：①总胆红素升高，一般少于171μmol/L(10mg/dl)，以结合胆红素升高为主；②BSP 试验异常，但无第2次高峰现象；③胆囊造影大多正常，少数可不显影；④肝活检正常，无色素沉积可与 Dubin-Johnson 综合征鉴别。

3. 良性复发性肝内胆汁淤积性黄疸(BRIC)　本病为家族性常染色体隐性遗传病。其特点为反复发作的瘙痒和黄疸。首次起病可发生在任何年龄，但多在20岁前发病。感染、抗生素及非甾体类药物的应用等均可诱发此病。病

程可持续数周至数月。该病的肝脏病理主要表现为胆汁淤积，肝脏组织结构一般正常。一般不会进展为肝硬化。目前已发现 ABCB11 基因十余种突变可导致 BRIC 的发生。

4. 进展性家族性肝内胆汁淤积性黄疸(FIC)　此名称用于三种表型相关的综合征。进展性 FIC1 型(Byler 病)为常染色体隐性遗传病，多在婴儿早期发病，其主要的临床表现为黄疸和皮肤瘙痒、肝脾大、生长发育迟缓、病情呈进行性进展，多在 10 岁前进展为肝硬化而发生肝衰竭。FIC2 型与同型 p-糖蛋白的突变有关，它是胆小管中胆汁酸的主要输出者。FIC3 型与 MDR3 的突变有关，MDR3 是一种胆小管正常分泌磷脂的重要蛋白。FIC 生化指标主要表现为高胆红素血症，其中以结合胆红素升高为主。现已明确 FIC 是由 ABCB11 基因突变引起。

四、黄疸的鉴别诊断

首先应与假性黄疸鉴别。假性黄疸见于过量进食含胡萝卜素食物或服用某些药物如阿的平、新霉素等，可引起皮肤发黄而巩膜正常。老年人球结膜有微黄色脂肪蓄积，巩膜黄染不均匀，此时皮肤不黄染。所有假性黄疸者，血清胆红素浓度均正常。

黄疸的鉴别诊断应结合病史、症状、体征、实验室及其他辅助检查结果，进行综合分析和判断(表 18-3-2)，才能得到正确的诊断。

表 18-3-2　黄疸的鉴别诊断

	溶血性黄疸	肝细胞性黄疸	梗阻性黄疸	
			结　石	癌　肿
年龄	儿童、青年多见	30 岁前急性肝炎多见，30 岁后肝硬化多见	中年多见	中、老年多见
性别	无差别	无明显差别	女性多见，尤其肥胖者	男性多见
病史特点	家族史、类似发作史，急性发病有溶血因素可查	肝炎接触史、输血史、损肝药物史、酗酒史	可有类似发作史[腹痛和(或)黄疸]	短期内消瘦，体力减退
黄疸情况	急性溶血或危象时可有深度黄疸，慢性少量溶血不一定都有黄疸	轻重不一，急性肝炎时多短暂	黄疸急起，多在腹痛后出现，历时较短暂，可波动	黄疸缓起，呈进行性加深
瘙痒	无	多无，或胆淤时有	可有	常有
腹痛	急性大量溶血时有，可累及腰部	肝区隐痛为主	较剧烈，常呈绞痛	持续性隐痛多见
消化道症状	无	明显	多无	早期不明显
肝脏情况	可稍大，软，无压痛	肝大，急性肝炎时质软，明显压痛；慢性时质硬，压痛不明显	多不肿大	可肿大，压痛不显著
脾脏情况	肿大	急性时短暂肿大，肝硬化时明显肿大	不肿大	一般不肿大
周围血象	贫血征，网织红细胞增多	急性肝炎可有白细胞偏低，肝硬化后期可有贫血、白细胞下降和血小板减少	白细胞增加	贫血征，白细胞可增加
血清总胆红素	一般<85μmol/L	不定，一般<170μmol/L	可>170μmol/L	多>170μmol/L
结合胆红素	<35%	>35%	>35%	>35%
尿色及尿中胆红素	尿色正常，尿中无胆红素	尿色加深，尿中胆红素阳性	尿色深，胆红素呈波动	尿色深，尿中胆红素阳性
粪色及粪中尿胆原	粪色深，粪中尿胆原增加	粪色正常，粪中尿胆原多无改变	减少，粪色变浅，呈波动性	进行性减少，粪呈陶土色
血清碱性磷酸酶	正常	多正常	明显上升，呈波动性	明显上升，呈进行性
血清转氨酶	正常	多明显上升	正常，可轻度上升	可中度上升

续表

	溶血性黄疸	肝细胞性黄疸	梗阻性黄疸	
			结　石	癌　肿
凝血酶原时间	正常	延长，维生素K不能纠正	可延长，维生素K能纠正	晚期延长，不能用维生素K纠正
肾上腺皮质激素试验	无诊断价值	急性肝炎的黄疸可明显下降	黄疸下降不明显	黄疸下降不明显
特殊诊断技术	血液学检查(血片、骨髓片及溶血试验)	肝功能试验(血清酶学)，必要时肝活检	B超、CT、ERCP	B超、CT、ERCP

(一) 病史　对于黄疸患者首先要确定高胆红素血症是非结合型还是结合型，是急性还是慢性过程。如果是非结合型胆红素升高则要确定是胆红素产生增多、摄取减少还是结合障碍。对于结合型胆红素升高为主者要确定是肝内胆汁淤积还是肝外胆道梗阻。发热、很快出现黄疸、右上腹痛、肝大并有触痛提示为急性病。寒战和高热可能是胆管炎或细菌感染，而低热和类似流感的症状通常提示为病毒性肝炎。疼痛放射到背部提示胆道或胰腺疾病；瘙痒、黄疸持续3～4周可能来自各种原因所致的梗阻性黄疸。

病史特点能够提供病因学线索。不洁饮食、近期输血、静脉内滥用药物和不健康性行为提示可能为病毒性肝炎。药物、溶剂、乙醇或口服避孕药通过引起胆汁淤积和肝细胞损害而产生黄疸。胆结石病史、既往胆道手术和曾经有过黄疸提示胆道疾病。黄疸家族史则提示可能有胆红素转运或合成缺陷或有遗传性疾病(例如Wilson病、血色病、α_1-抗胰蛋白酶缺乏)。30岁以下的年轻患者可能为急性器质性疾病，而65岁以上的老年患者多为结石和恶性肿瘤。男性多有酒精性肝病、胰腺癌或肝细胞性肝癌、血色病，而女性多有原发性胆汁性肝硬化、胆结石或慢性活动性肝炎。

(二) 症状与体征　高热常提示有细菌感染，而且在急慢性病中都能出现。恶病质、消瘦、肝掌、黄疣、男乳女性化及蜘蛛痣表明为慢性肝病。肝缩小、触及结节并伴有脾大则为肝硬化，而肿块或淋巴结肿大可能为恶性肿瘤。肝上下径超过15cm提示为脂肪肝、淤血、恶性肿瘤或其他浸润性疾病。腹水可出现于肝硬化、恶性肿瘤和较重的急性肝炎时。触诊胆囊肿大常为恶性胆道梗阻。扑翼样震颤和精神症状则为肝病晚期。

(三) 实验室检查　实验室检查可确定病史及体检中存在的疑点。

1. 非结合型高胆红素血症　网织细胞数、乳酸脱氢酶(LDH)、结合珠蛋白量及外周血涂片检查能提供溶血依据。如果确定是溶血，要进行免疫功能检查、维生素B_{12}缺乏、铅中毒、地中海贫血、铁粒幼红细胞贫血的实验检查。如果不是溶血，大多数单纯的非结合型高胆红素血症最后可能被诊断为Gilbert综合征。

2. 结合型高胆红素血症　最初检查首先要将胆汁淤积原因与肝细胞原因区别开来。包括测定转氨酶、碱性磷酸酶、总蛋白及白蛋白。如果碱性磷酸酶正常，则不大可能是胆汁淤积性。虽然天门冬氨酸氨基转移酶(AST)和丙氨酸氨基转移酶(ALT)不是肝病的特异酶，但是>300IU/ml在非肝胆病中是不常见的。急性黄疸型肝炎时，ALT、AST明显增高，其他原因肝病时，ALT、AST也可升高。AST>ALT为乙醇损害。胆汁淤积性黄疸时，二酶多数正常，少数病例可有升高，但幅度较小。在重症肝炎时，转氨酶可升高，但往往随着黄疸的加深，二酶活力反而下降，甚至正常，这就是所谓的"胆酶分离"现象，预后险恶。亮氨酸转氨肽酶、5′-核苷酸酶或γ-谷胺酰转移酶(γ-GT)有助于区别碱性磷酸酶升高是由肝脏疾病引起还是骨源性的。血清学检查可确定特征性肝脏疾病，例如抗线粒体抗体阳性多为原发性胆汁性肝硬化，肝炎血清标志物阳性多为病毒性肝炎，α_1-抗胰蛋白酶、铁及血浆铜蓝蛋白的测定结果可以判定是否为遗传性肝病，甲胎蛋白过高多为恶性肿瘤，血沉、免疫球蛋白、抗核抗体和平滑肌抗体的测定结果可以判定是否为自身免疫病。低蛋白血症时球蛋白升高支持肝硬化诊断。胆汁淤积常伴有高胆固醇血症。

(四) 辅助检查

1. B超检查　超声是发现胆道梗阻的首选检查方法，它的准确率为77%～94%。急性梗阻时要经过4小时至4天时间才能发现胆道扩张。部分或间断梗阻可能不引起扩张。由于超声很难看到胆管末端，所以不能准确地确定梗阻部位，而且20%～40%的胆总管结石患者胆道直径正常。

2. 计算机化断层显像(CT)　超声检查不能明确诊断时，可以进行CT检查，CT能够较好地判断是肝内还是肝外团块性损害。在超声和CT引导下可对团块病变进行细针穿刺吸引。CT也可了解胰腺及其周围情况。

3. 磁共振成像(MRI)　MRI对肝胆系统疾病的诊断价值与其他影像学诊断方法的比较尚有待进一步评价。磁共振胆道成像(MRCP)对胆道疾病的诊断具有一定的价值，能清楚地显示胆道系统，是一有用的非创伤性检查。

4. 内镜逆行胰胆管造影(ERCP)和经皮肝穿胆道造影(PTC)　肝穿刺胆管造影适用于有胆管扩张和怀疑高位胆

管梗阻者，而ERCP则适用于无胆管扩张和十二指肠壶腹、胰腺和低位胆管病变者。ERCP诊断胆管梗阻的敏感性为89%～98%，特异性为89%～100%。而PTC的敏感性和特异性均达到98%～100%。PTC除诊断作用外，还可作胆管引流。ERCP在诊断时，还可作括约肌切开取石术、气囊扩张狭窄胆管、放置鼻胆管引流、内支架等治疗措施。此两项措施已广泛用于黄疸的鉴别诊断。

5. 上消化道钡餐及胃镜检查　可检查发现曲张的食管胃底静脉，有利于门脉高压症的诊断。十二指肠低张造影有助于肝外梗阻的诊断，如胰头癌时，十二指肠乳头区及其附近可显示黏膜病变、压迹或充盈缺损，胆囊癌常在十二指肠球部或降部造成压迹。超声内镜有助于发现由十二指肠乳头癌、胆管癌或胰腺癌所致黄疸，经超声内镜细针穿刺进行胰腺活体组织学检查更有助于确定胰腺疾病性质。

6. 肝组织检查　急性黄疸很少需作肝穿刺来协助诊断。肝穿刺常用于持续性黄疸而怀疑肝内胆汁淤积或因其他弥漫性肝病如慢性肝炎、早期肝硬化病变所致，有时也用于肝内占位性病变的诊断，深度黄疸并非肝穿刺的禁忌证，但必须慎重以排除肝外梗阻所致的肝内胆管扩张情况，以免发生胆汁性腹膜炎。对先天性非溶血性黄疸的诊断一般均需作肝活检检查后才能确定。对凝血功能异常的患者，可作经静脉肝内活检，同时可了解肝静脉、门静脉的压力，无出血及胆汁性腹膜炎的并发症，但操作较复杂，需一定的技术和设备。

7. 腹腔镜检查　对少部分诊断十分困难的病例仍可选用。通过腹腔镜可观察到肝脏大小、形态、是否有结节、色泽等，有利于某些疾病的诊断。另外腹腔镜直视下作肝活检也较安全正确。

黄疸鉴别诊断流程：可参考图18-3-3。

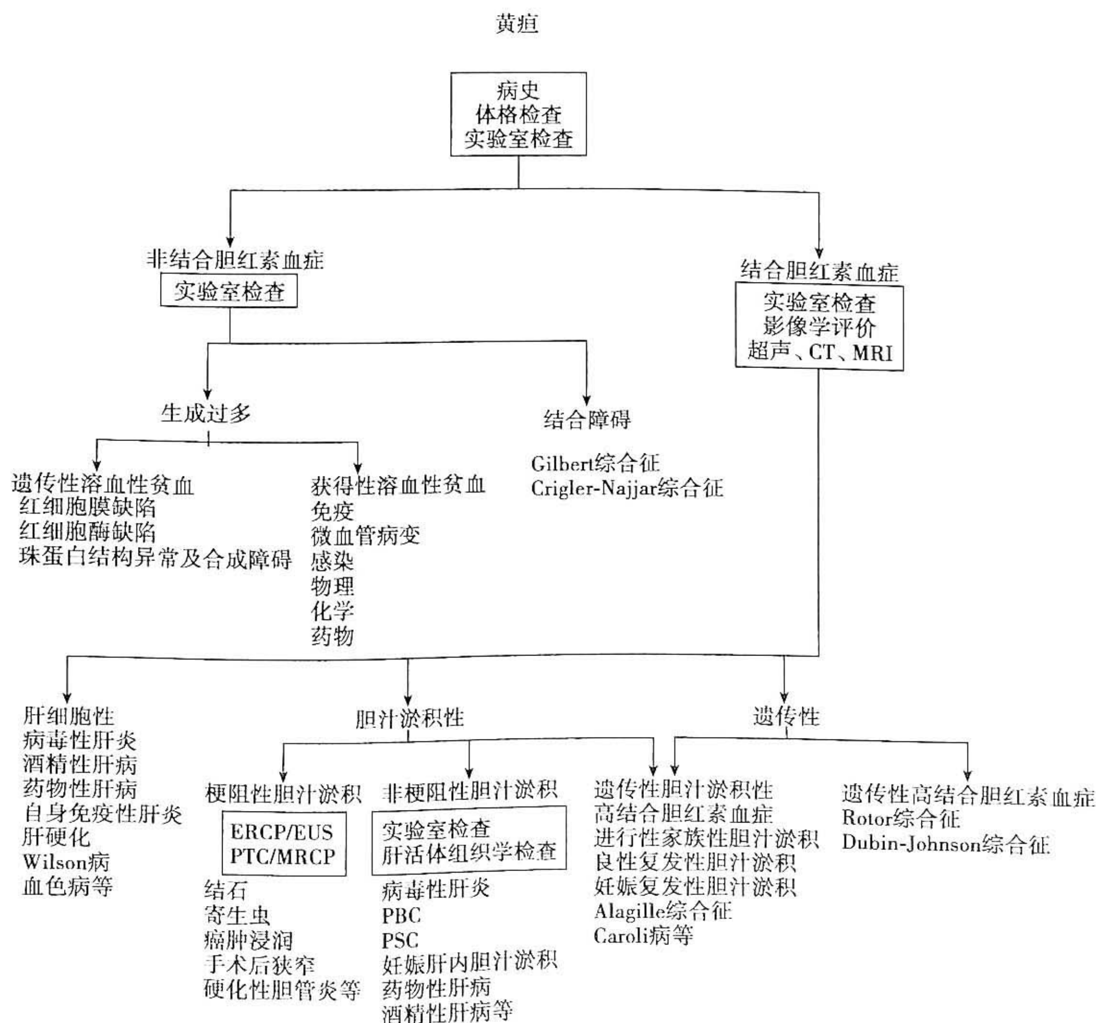


图18-3-3　黄疸的分类及诊断流程

参考文献

1. Strautnieks SS, Byrne JA, Pawlikowska L, et al. Severe bile salt export pump deficiency: 82 different ABCB11 mutations in 109 families. Gastroenterology, 2008, 134 (4): 1203-1214.

2. Trauner M, Fickert P, Wagner M. MDR3 (ABCB4) defects:

a paradigm for the genetics of adult cholestatic syndromes. Semin Liver Dis,2007,27(1):77-98.

第三节　腹　泻

刘红春　刘厚钰

正常人每日排便1次，重量为150～200g，含水分60%～85%，少数人每2～3日排便1次或每日排便2～3次，但粪便成形，亦属正常。腹泻(diarrhea)是一种常见症状，是指排便次数明显超过平日习惯的频率，粪质稀薄，水分增加，常伴有排便急迫感及腹部不适或失禁等症状。临床上常以每日大便重量超过200g作为腹泻的客观指标。腹泻按病程分急性和慢性两类，急性腹泻发病急，病程在2～3周之内，极少超过6～8周；慢性腹泻病程至少在4周以上，常超过6～8周。

【发病机制】

腹泻的发生往往涉及多种病理生理机制包括旁分泌、免疫、神经及内分泌系统，共同调节黏膜通透性、跨膜离子转运、肠道动力及黏膜血流和代谢，当调节功能障碍时，临床上出现腹泻。

正常人每24小时约有9～10L液体进入空肠，其中2L来自饮食，其余来自分泌的消化液(唾液1.5L、胃液2.5L、胰液1.5L、胆汁0.5L、十二指肠液1.0L)。小肠可吸收80%～90%的液体，仅有1.5L左右排至结肠，结肠又吸收大部分水分，最终仅有100ml水分随粪便排出。如果小肠或结肠的吸收减少或分泌增加，24小时粪便量超过200g，即可引起腹泻。水通过肠上皮的吸收和分泌是按被动方式进行的，随着Na^+的吸收而吸收，Cl^-的分泌而分泌，肠腔内的葡萄糖、半乳糖或氨基酸可增强小肠Na^+的吸收。任何减少Na^+、水吸收和(或)增加Cl^-、水分泌的过程，均可导致腹泻。按发病机制可分为渗透性、分泌性、渗出性和动力性腹泻，但很多腹泻的发生可有几个因素同时存在，临床上常分为吸收不良性腹泻、水样腹泻和炎性腹泻。

(一)渗透性腹泻或吸收不良性腹泻(osmotic diarrhea or malabsorption diarrhea)　正常人食糜进入空肠后，肠内容物呈等渗状态。如果摄入不吸收的药物Mg^{2+}等或不能消化吸收的碳水化合物乳糖(乳糖酶缺乏症)等，不能吸收的物质增加了肠腔内液体的渗透压，与血浆之间的渗透压差增大，血浆中的水分很快透过肠黏膜进入肠腔，引起腹泻。

1. 常见消化不良的病因

(1) 高渗性食物：由于肠上皮细胞刷状缘水解酶缺乏或其他原因，某些肠内容物不能被消化和吸收，形成高渗性的肠内容物引起腹泻。常见原因是食用糖的消化酶不足，以乳糖酶缺乏最常见。常在摄入牛奶或乳制品后出现腹痛腹胀、排气增多、水泻，这是由于未消化的乳糖在肠腔聚积，使肠内渗透压增高引起腹泻。此外，乳糖在结肠内被细菌酵解，产生大量的氢和二氧化碳等气体，引起腹胀和排气增多。

(2) 消化不良：牙齿咀嚼功能差，胃大部切除术后、胃旁路手术后、萎缩性胃炎和胃癌患者胃液分泌减少，食物未经充分混合和消化即进入小肠；慢性胰腺炎、胰腺癌及胰腺切除术后胰液分泌减少，胰酶含量下降；严重肝病、胆汁淤积或胆道梗阻导致胆汁分泌或排泄减少，脂肪不能被消化吸收。

(3) 小肠细菌过度生长：可分解结合胆盐，影响微胶粒形成及脂肪的消化吸收。

(4) 胆盐重吸收障碍：结合胆盐在肠内参与脂肪的消化和吸收，被末端回肠黏膜重吸收后回到肝脏再利用，当回肠末端有严重病损或切除时，胆盐重吸收减少，引起腹泻。

(5) 高渗性药物：如硫酸镁、甘露醇、乳果糖、山梨醇、聚乙二醇等。

2. 常见吸收不良的病因

(1) 肠黏膜病变：如热带口炎性腹泻、麦胶性肠病、Whipple病等，可见肠绒毛粗短、低平或萎缩、消失。麦胶性肠病可能是肠黏膜刷状缘多肽分解酶活性不足，不能分解有肠黏膜毒性的醇溶性α-麦胶蛋白，导致肠黏膜萎缩。Whipple病是由Whipple菌感染引起的肠黏膜绒毛萎缩性病变，常伴发热、关节痛和神经系统表现。移植物抗宿主病(GVHD)和艾滋病也往往累及肠黏膜上皮引起腹泻。

(2) 肠黏膜面积减少：手术切除小肠超过全长的75%或剩余肠段少于120cm可致短肠综合征，尤其是回肠切除；高位肠瘘形成短路使有效吸收面积减少，均可造成营养物质吸收不完全。

(3) 肠黏膜淤血：见于门静脉高压、右心衰竭和缩窄性心包炎，引起吸收障碍。

(4) 肠淋巴回流受阻：小肠淋巴瘤、先天性淋巴管扩张等淋巴液回流障碍，引起脂肪泻。

(5) 先天性选择性吸收障碍：以先天性氯泻(congenital chloride diarrhea)最为典型，但罕见，其机制为正常肠黏膜Cl^-/HCO_3^-离子交换缺失，Cl^-不能从肠腔内被主动吸收，离子和液体聚积于肠腔。

3. 渗透性腹泻的特点　①禁食或停药后腹泻减少或停止；②粪便渗透压超过血浆渗透压；③粪便中含大量未经消化吸收的食物或药物。

(二)分泌性腹泻(secretory diarrhea)　肠道分泌主要由黏膜隐窝细胞进行，吸收则通过肠绒毛上皮细胞，当Cl^-或HCO_3^-的分泌增加或钠的吸收减少，形成肠腔和血浆间的渗透梯度，液体向肠腔移动，导致腹泻。如霍乱毒素等激活肠黏膜细胞中第二信使环磷酸腺苷(cAMP)，抑制Na^+吸收刺激氯分泌，引起腹泻。

1. 分泌性腹泻的病因

(1) 感染及各种细菌肠毒素引起的食物中毒。

(2) 非渗透性通便药如蓖麻油、酚酞、番泻叶等。

(3) 回肠病变或胆囊切除后结肠内胆汁浓度增加，刺激结肠上皮分泌。

(4) 神经内分泌肿瘤：可产生高浓度的促分泌素，促进肠黏膜分泌，主要有：①类癌综合征：转移性胃肠道类癌及少数原发性非转移性支气管上皮类癌可分泌大量血管活性物质，可致皮肤潮红、哮喘、腹部绞痛、水泻。②胃泌素瘤：常伴难治性或少见部位的消化性溃疡，因分泌大量胃酸引起小肠黏膜损伤而致腹泻；此外，pH 过低可使胰脂肪酶失活和胆汁酸沉淀，引起脂肪消化不良。③血管活性肠肽瘤(VIP 瘤)：罕见，系胰腺非 β-细胞腺瘤分泌血管活性肠肽、前列腺素等，刺激小肠分泌大量液体和电解质。表现为大量水泻，可伴血钙、血糖升高和颜面潮红。④甲状腺髓样瘤：可分泌降钙素、前列腺素、VIP、5-羟色胺等引起水泻，出现腹泻时往往肿瘤已有转移。⑤肥大细胞增多症：肥大细胞浸润肠黏膜引起绒毛萎缩和吸收不良，同时释放组胺刺激肠黏膜分泌。

(5) 结直肠绒毛状腺瘤可引起腹泻，可能与肿瘤分泌前列腺素有关。

2. 分泌性腹泻的特点　①肠黏膜组织学基本正常；②肠液与血浆的渗透压相同；③粪质呈水样、量大、无脓血；④禁食不减轻腹泻。

(三) 渗出性腹泻(exudative diarrhea)　又称炎症性腹泻(inflammatory diarrhea)。渗出性腹泻时常有肠黏膜细胞损害、绒毛萎缩及隐窝细胞增生。损伤的小肠黏膜细胞双糖酶和多肽水解酶活性下降，Na^- 偶联的糖和氨基酸转运及氯化钠吸收转运机制减弱或缺失；另外，增生的隐窝细胞仍能分泌 Cl^-，结果水和电解质的吸收减少而分泌增加。此外，严重的炎症可发生免疫介导的血管损害或溃疡，脓血及蛋白从毛细血管和淋巴管中渗出；同时淋巴细胞和巨噬细胞释放多种炎症介质如前列腺素等刺激肠黏膜分泌，加重腹泻。肠道炎症的病因有：①炎症性肠病；②感染性：侵袭性病原体如志贺痢疾杆菌、阿米巴等感染；③脓疡及溃疡形成，如憩室炎、肿瘤及淋巴瘤溃疡形成；④缺血性肠炎；⑤放射性肠炎；⑥嗜酸性胃肠炎；⑦显微镜下结肠炎，表现为水泻。

渗出性腹泻的特点：①粪便常含有渗出液和血液，结肠尤其是左半结肠炎症多有肉眼黏液脓血便；②腹泻和全身情况的严重程度取决于肠道受损的程度。

(四) 肠动力紊乱(motility disturbances)　一些药物、疾病和胃肠道手术使肠道神经调节功能失调，肠蠕动紊乱，肠内容物过快通过肠腔，与黏膜接触时间过短，影响消化与吸收，发生腹泻。肠动力过缓亦可导致腹泻，如糖尿病自主神经病变者肠动力紊乱，使结肠型的细菌在小肠定植和过度生长，脂肪、胆盐和碳水化合物的吸收受到影响；同时糖尿病患者胰腺外分泌功能不全亦是腹泻的原因。长期大量饮酒者腹泻除了与肠动力快有关，还与胆盐、胰酶分泌下降及肠神经病变有关。

肠动力紊乱的常见病因有：①药物，如奎尼丁可改变肠道正常的肌电控制；②甲状腺功能亢进等；③胃大部切除术后倾倒综合征；④肠易激综合征；⑤其他。

动力性腹泻的特点：①粪便稀烂或水样，无渗出物；②腹泻伴有肠鸣音亢进或腹痛。

【病因分类】

急性腹泻的病因有：①食物中毒，如摄入污染了金黄色葡萄球菌毒素、蘑菇毒素、砷、铅、汞等重金属的食物；②肠道感染，包括病毒如诺瓦克病毒和轮状病毒等，细菌如沙门菌、空肠弯曲菌和大肠杆菌等，或寄生虫感染；旅行者腹泻为旅途中或旅行后发生的腹泻，多为细菌感染所致；全身感染亦可出现腹泻；③药物，如泻药、化疗药物、广谱抗生素，后者可继发假膜性肠炎；④其他疾病引起的腹泻，如粪块堵塞、盆腔炎症、急性缺血性肠病等。

慢性腹泻的病因比较复杂，主要有：①慢性肠道感染性疾病：如阿米巴痢疾、慢性细菌性痢疾、艰难梭菌感染、肠结核、肠阿米巴、梨形鞭毛虫病、血吸虫病、肠道念珠菌病、艾滋病均可引起慢性腹泻；②肠道炎症性疾病：包括炎症性肠病、放射性肠炎、缺血性肠炎、憩室炎、显微镜下结肠炎、嗜酸性胃肠炎、尿毒症性肠炎；③肿瘤：包括大肠癌、结直肠绒毛状腺瘤、肠淋巴瘤及内分泌肿瘤如类癌、VIP 瘤等；④消化不良和吸收不良；⑤动力障碍性腹泻；⑥药源性腹泻。

【临床表现】

(一) 年龄和性别　先天性氯泻多从儿童期起病，功能性腹泻、肠结核和炎症性肠病多见于青壮年，而结肠癌多见于老年男性，但有年轻化趋势，显微镜下结肠炎多见于中年女性。

(二) 起病与病程　起病急伴有发热、腹泻次数频繁者多为肠道感染；炎症性肠病、肠易激综合征、吸收不良综合征和结肠憩室炎等病引起的腹泻，可长达数年至数十年之久，常呈间歇性发作；结肠癌引起的腹泻很少超过 2 年。集体起病见于食物中毒，要注意询问不洁饮食史。询问用药史、饮食习惯(牛奶和糖类)、旅行情况、腹部手术史和放射治疗史。

(三) 排便量、粪便外观与腹痛性质　病变位于直肠和(或)乙状结肠的患者多有里急后重，便频，每次排便量少，有时只排出少量气体和黏液，粪色较深，多呈粘胨状，可混有血液，腹痛多为持续性，位于下腹或左下腹，便后可稍减轻；右半结肠或小肠病变的腹泻无里急后重，粪便稀烂成液状或水样，色较淡，每次排便量多。结肠炎则表现为慢性反复发作的水泻；慢性胰腺炎和小肠吸收不良者，粪便中可见脂肪滴，含食物残渣，有恶臭；霍乱弧菌所致腹泻呈米泔水样；慢性痢疾、血吸虫病、溃疡性结肠炎、直肠癌等病引起的腹泻，粪便常带脓血；肠结核和肠易激综合征(IBS)常有腹

泻与便秘交替现象；IBS 的腹泻多在清晨起床后和早餐后发生，每日 2～3 次或更多，便前常伴有腹痛，粪便有时含黏液。影响睡眠的夜间腹泻多系器质性疾病所致。

（四）其他症状和腹部体征　慢性腹泻伴发热时，要考虑炎症性肠病、阿米巴病、淋巴瘤和肠结核。显著消瘦和（或）营养不良要考虑引起小肠吸收不良的各种疾病、胃肠道肿瘤和甲状腺功能亢进症，而 IBS 患者往往无体重下降。伴随关节炎症状的要考虑炎症性肠病、Whipple 病等。腹泻伴少见部位或难治性消化性溃疡要排除胃泌素瘤。腹部肿块常提示肿瘤或炎性病变，炎性肿块的质地一般较软，但压痛较明显。直肠指检对诊断直肠癌十分重要，在检查病因不明的慢性腹泻患者时不可忽略。

【辅助检查】

（一）新鲜粪便检查　是诊断急、慢性腹泻病因的最重要步骤，粪红白细胞、吞噬细胞、原虫、虫卵等提示肠道感染；脂肪滴及未消化食物提示消化不良，隐血试验阳性提示肿瘤或炎症。粪培养可发现致病微生物，如沙门菌、志贺菌及真菌等；而耶尔森菌属、肠出血性大肠杆菌属 O157：H7、气单胞菌属及非霍乱弧菌属等不作常规培养，易漏诊。

（二）血常规和生化检查　可了解有无贫血、白细胞增多、糖尿病以及电解质和酸碱平衡情况。

（三）X 线检查　全消化道钡餐和钡剂灌肠可显示胃肠道病变，小肠增强 CT 可同时评价肠壁及肠外病变，是诊断小肠疾病的常用手段。CT 或 MRI 对诊断慢性胰腺炎、胰腺肿瘤等尤有价值。

（四）内镜和活组织病理检查　对胃肠道的肿瘤有早期诊断价值。小肠黏膜活组织检查亦有助于发现某些细菌和寄生虫，如 Whipple 菌、贾第虫属、类圆线虫属等，大便中常难以检测到这些病原菌。怀疑胆道和胰腺病变时，ERCP 有重要价值。

（五）小肠吸收功能试验　参见本篇第六章第十一节“吸收不良综合征”。

（六）血清及尿中胃肠道激素与化学物质测定　有助于诊断内分泌肿瘤引起的腹泻。

【诊断与鉴别诊断】

腹泻的原发疾病或病因诊断须从病史、症状、体征、常规化验特别是粪便检验中获得依据。首先应通过询问病史筛查是否为感染性、抗生素相关性、泻药、放化疗后或全身疾病如甲状腺功能亢进及系统性硬化引起的腹泻，近期有否外出旅游等，抑或系艾滋病患者。

急性腹泻应首先鉴别是病毒、细菌、寄生虫等引起的感染性腹泻，抑或食物中毒、食物过敏或药物引起的腹泻。食物中毒起病快，进食后 4 小时即可出现，常伴呕吐；海鲜中毒可伴口唇刺痛、脸潮红、出汗、心慌、头晕、头痛等神经系统症状。肠道感染多出现发热、恶心、呕吐、腹痛、脓血便或水样便，大便可培养出致病菌。病毒感染多为水样腹泻且持续时间较短；细菌感染所致结肠炎多出现脓血便，轻度细菌感染可出现短暂水泻，临床表现酷似病毒性胃肠炎。

慢性腹泻多可通过病史、体检、大便常规培养及找虫卵和寄生虫、大便脂肪测定，以及结肠镜检查和活检等来明确诊断。若有黏液脓血便，需行结肠镜检查，可发现炎症性肠病、放射性肠炎等；感染性肠炎亦可出现黏液血便，但通过粪便常规和培养、血清阿米巴-血吸虫抗体检测、大便艰难梭状芽胞杆菌毒素测定等筛查可排除。若有脂肪泻，大便苏丹Ⅲ染色常阳性，当大便脂肪含量＞20g/24h 或＞9.5g/100g 时提示胰腺疾病或胆汁酸不足，而红细胞叶酸含量低提示小肠性脂肪泻。行腹平片、腹部 B 超、腹部 CT、MRI、ERCP、超声内镜等检查发现胰管扩张、胰腺钙化等有助于诊断慢性胰腺炎，胰腺外分泌功能试验已很少应用，补充胰酶后腹泻改善可诊断胰腺外分泌功能不全。检测血肌内膜（endomysial）抗体（EMA）、结肠镜黏膜活检及肠内容物细菌培养、葡萄糖-H_2 呼气试验有助于诊断麦胶性肠病及小肠细菌生长过度等引起的脂肪泻。小肠黏膜活检发现黏膜和淋巴结内巨噬细胞浸润，细胞内充满 PAS 染色阳性颗粒则符合 Whipple 病。若为原因不明的水泻，可测定血清-大便渗透压差［290 − 2×（粪［Na^+］＋粪［K^+］）］，若＞100mOsm/kg 则为渗透性腹泻，多为滥用渗透性泻药或乳糖不耐受症等；若＜50mOsm/kg 则为分泌性腹泻。若粪镁含量＞45mmol/L 提示摄入镁引起的腹泻，若粪 pH＜6 提示糖类消化不良。若粪渗透压正常需先排除细菌及寄生虫感染，行小肠黏膜活检及小肠液培养、CT、结肠镜检查及活检以排除其他肠道器质性疾病。上皮内淋巴细胞浸润或上皮下胶原带增厚提示显微镜下结肠炎。通常神经内分泌肿瘤引起的腹泻罕见，若 CT 发现肿瘤，并有神经内分泌肿瘤综合征表现，可测定血浆中胃泌素、降钙素、血管活性肠肽、生长抑素等多肽的浓度；测定 24 小时尿 5-羟吲哚乙酸（5-HIAA）、3-氧-甲基肾上腺素、组胺有助于诊断类癌综合征、嗜铬细胞瘤、肥大细胞增多症。测定甲状腺功能、肾上腺皮质功能对相关内分泌疾病引起的腹泻的诊断有帮助。

【治疗】

病因治疗和对症治疗都很重要。具体治疗方案参见相关章节。

参考文献

1. Semrad CE. Approach to the patient with diarrhea and malabsorption//Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：W. B. Saunders company，2011：895-913.

2. Marcos LA，DuPont HL. Advances in defining etiology and new therapeutic approaches in acute diarrhea. J Infect，2007，55(5)：385-393.

3. Elliott B, Chang BJ, Golledge CL, et al. Clostridium difficile-associated diarrhea. Intern Med J, 2007, 37(8): 561-568.

4. Feldman M, Friedman LS, Brandt LJ. Chapter 15, Diarrhea//Sleisenger and Fordtran's Gastrointestinal and Liver Disease. 9th ed. W. B. Saunders Company, 2010: 211-232.

第四节 消化道出血

沈锡中 董玲

消化道出血(gastrointestinal bleeding)根据出血部位分为上消化道出血和下消化道出血。上消化道出血是指Treitz韧带以上的食管、胃、十二指肠和胰胆等病变引起的出血,包括胃空肠吻合术后的空肠上段病变。Treitz韧带以下的肠道出血称为下消化道出血。临床根据失血量与速度将消化道出血分为慢性隐性出血、慢性显性出血和急性出血。短时间内消化道大量出血称急性大出血常伴有急性周围循环障碍,死亡率约占10%。80%的上消化道出血具有自限性,下消化道出血死亡率一般不超过5%。不明原因消化道出血(obscure gastrointestinal bleeding, OGIB),占消化道出血的3%~5%,指常规消化内镜检查(包括上消化道内镜、结肠镜)和X线小肠钡剂检查(口服钡剂或钡剂灌肠造影)不能明确病因的持续或反复发作的出血。

【病因与分类】

消化道出血可因消化道本身的炎症、机械性损伤、血管病变、肿瘤等因素引起,也可因邻近器官的病变和全身性疾病累及消化道所致。现按消化道解剖位置分述如下。

(一)上消化道出血的病因 临床上最常见的出血病因是消化性溃疡、食管胃底静脉曲张破裂、急性糜烂出血性胃炎和胃癌,这些病因约占上消化道出血的80%~90%。

1. 食管疾病 食管炎、食管溃疡、食管肿瘤、食管贲门黏膜撕裂症、物理/化学性损伤。

2. 胃、十二指肠疾病 消化性溃疡、急性出血糜烂性胃炎、胃血管异常(动静脉畸形如Dieulafoy病等)、胃癌和胃其他肿瘤、急性胃扩张、十二指肠炎和憩室炎、膈疝、胃扭转、钩虫病、胃肠吻合术后的空肠溃疡和吻合口溃疡。

3. 门静脉高压、食管胃底静脉曲张破裂出血、门脉高压性胃病。

4. 上消化道邻近器官或组织的疾病 ①胆道出血;②胰腺疾病累及十二指肠;③胸或腹主动脉瘤破入消化道;④纵隔肿瘤或脓肿破入食管。

5. 全身性疾病在胃肠道表现出血 ①血液病:白血病、再生障碍性贫血、血友病等;②血管性疾病;③结缔组织病:血管炎;④应激相关性胃黏膜损伤;⑤急性感染性疾病:流行性出血热、钩端螺旋体病;⑥尿毒症。

(二)下消化道出血病因

1. 大肠癌和大肠息肉最常见。

2. 肠道炎症性疾病 细菌性感染、寄生虫感染、非特异性肠炎、抗生素相关性肠炎、缺血性肠炎、放射性肠炎等。

3. 血管病变 作为下消化道出血病因的比例在上升,如毛细血管扩张症、血管畸形、异位静脉曲张、肠血管瘤及血管畸形。

4. 肠壁结构异常 如Meckel憩室、肠套叠等。

5. 肛管疾病 痔疮、肛裂、肿瘤等。

(三)不明原因消化道出血的常见病因

1. 上消化道 Cameron糜烂、血管扩张性病变、静脉曲张、Dieulafoy病变、胃窦血管扩张症、门静脉高压性胃病。

2. 中消化道 年龄<40岁者,以肿瘤、美克尔(Meckel)憩室、Dieulafoy损害、克罗恩病、腹腔疾病多见;年龄>40岁者,以血管扩张性病变、非甾体类抗炎药性肠病、腹腔疾病多见。

3. 下消化道出血 以血管扩张性病变、新生物为常见病因。

4. 其他 如胆道出血、胰性出血,主动脉肠瘘也需要考虑。

【临床表现】

消化道出血的临床表现取决于出血病变的性质、部位、失血量与速度,与患者的年龄、心肾功能等全身情况也有关。

(一)呕血、黑便和便血 是消化道出血特征性临床表现。上消化道急性大量出血多数表现为呕血,如出血速度快而出血量多,呕血的颜色呈鲜红色。少量出血则表现为黑便、柏油样便或粪便隐血试验阳性。出血速度过快,在肠道停留时间短,解暗红色血便。下消化道出血一般为血便或暗红色大便,不伴呕血。右半结肠出血时,粪便颜色为暗红色;左半结肠及直肠出血,粪便颜色为鲜红色。在空回肠及右半结肠病变引起小量渗血时,也可有黑便。

(二)失血性周围循环衰竭 消化道出血因循环血容量迅速减少可致急性周围循环衰竭,多见于短时期内出血量超过1000ml者。临床上可出现头昏、乏力、心悸、出冷汗、黑矇或晕厥、皮肤湿冷;严重者呈休克状态。

(三)贫血 慢性消化道出血在常规体检中发现小细胞低色素性贫血。急性大出血后早期因有周围血管收缩与红细胞重新分布等生理调节,血红蛋白、红细胞和血细胞压积的数值可无变化。此后,大量组织液渗入血管内以补充失去的血浆容量,血红蛋白和红细胞因稀释而降低。平均出血后32小时,血红蛋白可稀释到最大限度。失血会刺激骨髓代偿性增生,外周血网织红细胞增多。

(四)氮质血症 在大量消化道出血后,血液蛋白的分解产物在肠道被吸收,以致血中氮质升高,称肠源性氮质血症。一般出血后1~2天达高峰,出血停止后3~4日恢复

正常。

（五）发热　大量出血后，多数患者在24小时内常出现低热，持续数日至1周。发热的原因可能由于血容量减少、贫血、血分解蛋白的吸收等因素导致体温调节中枢的功能障碍。分析发热原因时要注意寻找其他因素，例如有无并发肺炎等。

18

【诊断】

（一）临床表现

1. 消化道出血的识别　一般情况下呕血和黑便，呕吐物或粪便隐血强阳性，血红蛋白、红细胞计数下降常提示有消化道出血，但必须排除消化道以外的出血因素。首先应与口、鼻、咽部出血区别；也需与呼吸道和心脏疾病导致的咯血相区别。此外，口服动物血液、骨炭、铋剂和某些中药也可引起粪便发黑，应注意鉴别。

判别消化道出血的部位。呕血和黑便多提示上消化道出血，血便大多来自下消化道。上消化道大出血可表现为暗红色血便，如不伴呕血，常难以与下消化道出血鉴别。而慢性下消化道出血也可表现为黑便，常难以判别出血部位，应在病情稳定后急诊内镜检查。

2. 出血严重程度的估计和周围循环状态的判断　每日出血量＞5～10ml时，粪隐血试验可呈现阳性反应；每日出血量达50～100ml以上，可出现黑便。胃内积血量达250ml时，可引起呕血。短时间出血量超过1000ml，可出现周围循环衰竭表现。对于上消化道出血的估计，主要动态观察周围循环状态，特别是血压、心率。如果患者由平卧位改为坐位血压下降（＞15～20mmHg）、心率加快（＞10bpm），提示血容量明显不足，是紧急输血的指征。患者血红细胞计数、血红蛋白及血细胞比容测定，也可作为估计失血程度的参考。

3. 出血是否停止的判断　有下列临床表现应认为有继续出血或再出血，须及时处理：①反复呕血，黑便次数增多，粪便稀薄，伴有肠鸣音亢进；②周围循环衰竭的表现经积极补液输血后未见明显改善，或虽有好转而又恶化；③红细胞计数、血红蛋白测定与血细胞比容持续下降，网织红细胞计数持续增高；④补液与尿量足够的情况下，血尿素氮再次增高。

4. 出血病因和部位诊断　消化性溃疡患者多有慢性、周期性、节律性上腹疼痛或不适史。服用非甾体类抗炎药（NSAID）或肾上腺皮质激素类药物或处于严重应激状态者，其出血可能为急性胃黏膜病变。有慢性肝炎、酗酒史、血吸虫等病史，伴有肝病、门脉高压表现者，以食管胃底静脉曲张破裂出血为最大可能。应当指出的是，肝硬化患者出现上消化道出血，有一部分患者出血可来自于消化性溃疡、急性糜烂出血性胃炎、门脉高压性胃病。45岁以上慢性持续性粪便隐血试验阳性，伴有缺铁性贫血、持续性上腹痛、厌食、消瘦，应警惕胃癌的可能性。50岁以上原因不明的肠梗阻及便血，应考虑结肠肿瘤。60岁以上有冠心病、心房颤动病史的腹痛及便血者，缺血性肠病可能大。突然腹痛、休克、便血者要立即考虑动脉瘤破裂。黄疸、发热及腹痛伴消化道出血时，胆源性出血不能除外。儿童便血以Meckel憩室、感染性肠炎、血液病多见。

（二）辅助检查

1. 内镜检查　内镜检查是消化道出血定位、定性诊断的首选方法（诊疗流程见图18-3-4），其诊断正确率达80%～94%，可解决90%消化道出血的病因诊断。内镜检查见到病灶后，应取活组织检查或细胞刷检，以提高病灶性质诊断的正确性，并根据病变特征判别是否继续出血或再出血的危险性，并行内镜下止血治疗。一般主张在出血24～48小时内进行检查，称急诊内镜。急诊胃镜最好在生命体征平稳后进行，尽可能先纠正休克、补足血容量，改善贫血。胃镜检查可在直视下观察食管、胃、十二指肠球部直至降部，从而判断出血的病因、部位。结肠镜是诊断大肠及回肠末端病变的首选检查方法。重复内镜检查可能有助于发现最初内镜检查遗漏的出血病变。超声内镜、色素放大内镜等均有助于明确诊断，提高对肿瘤、癌前期病变等的诊断准确率。胶囊内镜具有安全、创伤小的优点，主要用于小肠疾病的诊断，对不明原因消化道出血的检出率约47.3%～76.1%。小肠镜具有可活检、可提供治疗（病灶标记、止血、息肉切除）等特点，如操作人员技术熟练，理论上能检查整个肠道，可用于怀疑小肠出血的患者，对不明原因消化道出血的检出率在48.9%～62.1%。对于胶囊内镜检查阳性的患者，再行小肠镜检查，将提高检出率至60%～90%。但若对胶囊内镜检查阴性的消化道出血患者，再次进行小肠镜检查，病变检出率仅为16.7%～37.8%。

2. X线钡剂检查　仅适用于出血已停止和病情稳定的患者，对急性消化道出血病因诊断的阳性率不高，多被内镜检查所代替。插管的小肠钡灌肠造影较通常的口服钡餐检查，其诊断小肠疾病的正确性在一定程度上有所提高，目前多被小肠CT取代。

3. 放射性核素显像　多用于活动性消化道出血，内镜

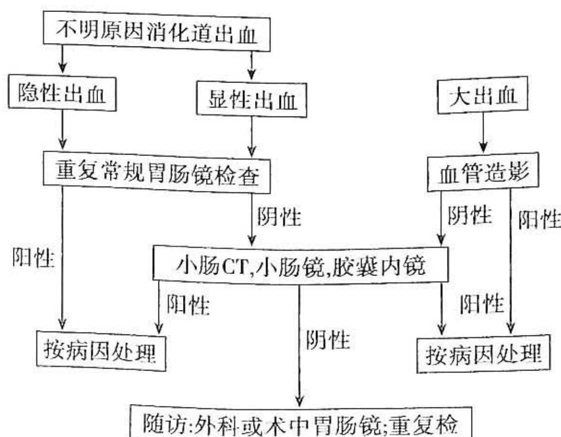


图18-3-4　不明原因消化道出血的诊疗流程

和X线钡剂无法确诊或无法进行内镜检查者。应用放射性核素显像检查法可发现0.05～0.1ml/min活动性出血的部位，其方法是静脉注射^{99m}Tc标记的自体红细胞后作腹部扫描，以探测标记物从血管外溢的证据，创伤小，可起到初步的定位作用，对Merkel憩室合并出血有较大诊断价值。

4. 血管造影 选择性血管造影对活动性大消化道出血或者血管性病变的诊断及治疗具有重要作用，检出率40%～60%。根据脏器的不同可选择腹腔动脉、肠系膜动脉造影，出血速率>0.5ml/min时，可发现造影剂在出血部位外溢，定位价值较大。对确定下消化道出血的部位（特别是小肠出血）及病因更有帮助，也是发现血管畸形、血管瘤所致出血的可靠方法。但该检查是有创性操作；且有可能发生造影剂过敏、急性肾衰、血栓栓塞等并发症。

5. CT相关检查 CT多期增强扫描（multiphasic CT enterography）与以往单期增强扫描相比在发现小血管病变更具优势；多排CT（multiple-detector CT，MDCT）在大量出血时检出准确率及阳性预测值均接近90%；并可显示小肠黏膜及黏膜外病变；CT血管造影（CTA）可准确检出并定位出肠道血管性疾病。

6. 剖腹探查 各种检查均不能明确原因时应剖腹探查。术中内镜是明确诊断不明原因消化道出血，尤其是小肠出血的可靠方法，成功率达83%～100%。另外，可在术中行选择性血管造影或注射亚甲蓝（美蓝），以帮助明确诊断。

【治疗】

（一）一般治疗 卧床休息，严密监测患者生命体征，必要时行中心静脉压测定。观察呕血及黑便情况。定期复查血红蛋白浓度、红细胞计数、血细胞比容与血尿素氮。对老年患者视情况实施心电监护。

（二）补充血容量 及时补充和维持血容量，改善周围循环，防止微循环障碍引起脏器功能障碍，酌情输血，在配血同时可先用葡萄糖酐或其他血浆代用品。紧急输血指征：改变体位出现血压下降、心率增快、晕厥；失血性休克；Hb<70g/L，血细胞比容<25%。但要避免输血、输液量过多而引起急性肺水肿，以及对肝硬化门静脉高压的患者门静脉压力的增加诱发再出血，肝硬化患者宜用新鲜血。

（三）上消化道大出血的止血处理

1. 急性非静脉曲张上消化道大出血的处理 以消化性溃疡多见。

（1）抑制胃酸分泌和保护胃黏膜：急性期静脉给予质子泵抑制药，使胃内pH>6.0，有助于消化性溃疡和急性胃黏膜病变的止血。无效时可加用生长抑素及其类似物，收缩内脏血管，控制急性出血。

（2）内镜直视下止血治疗：经内镜直视下局部喷洒5%孟氏液（碱式硫酸铁溶液）、8%去甲肾上腺素液、凝血酶。也可在出血病灶注射1%乙氧硬化醇、1∶10 000肾上腺素或血凝酶。内镜直视下应用高频点灼、激光、热探头、微波、止血夹等。

（3）手术和介入治疗：内科积极治疗仍有大量出血危及患者生命时，需考虑外科手术治疗。少数患者严重消化道出血，无法进行内镜治疗，又不能耐受手术治疗时，可考虑选择性肠系膜动脉造影并血管栓塞治疗。

2. 食管、胃底静脉曲张破裂出血的非外科治疗 参见本篇第八章第一节“肝硬化”。

（四）下消化道大量出血的处理 基本措施是输血、输液、纠正血容量不足引起的休克。再针对下消化道出血的定位及病因诊断而作出相应治疗。如有条件内镜下止血治疗。对弥漫性血管扩张病变所致的出血，内镜下治疗或手术治疗有困难，或治疗后仍反复出血，可考虑雌激素/孕激素联合治疗。选择性动脉造影术后动脉内输注血管加压素可以控制90%的憩室和血管发育不良的出血，但有心血管方面的不良反应。动脉内注入栓塞剂可能引起肠梗死，对拟进行肠段手术切除的病例，可作为暂时止血用。内科保守治疗无效，危及生命，有急诊手术指征。

（五）OGIB的治疗

1. 支持治疗，及早病因治疗。

2. 药物治疗 病变部位不明或病变弥漫，不适用内镜治疗、手术治疗、血管造影栓塞治疗及治疗无效者，可考虑药物治疗。①性激素，如炔雌醇和炔诺酮等，但其预防消化道血管扩张出血复发的疗效仍存在争议，心血管不良反应较大。②生长抑素及其类似物（如奥曲肽），对胃肠道毛细血管扩张和蓝色橡皮大疱痣综合征引起的OGIB有一定的治疗作用，其机制可能与抑制血管生成和内脏血流有关。③沙利度胺，为谷氨酸衍生物，对血管扩张引起的OGIB有效，可能与其抗血管生成作用有关。但存在一定的不良反应，如周围神经病变、深静脉血栓等。④促红细胞生成素，有病例报告发现其能控制消化道黏膜弥漫性出血。

3. 内镜下治疗 对DBE检查发现病变者，可同时治疗小肠血管损害病变且维持缓解时间较长。

4. 血管造影下栓塞等治疗 主要用于OGIB急性大量出血。方法主要包括选择性动脉内加压素治疗、超选择性微线圈栓塞或合用明胶海绵或聚乙烯醇栓塞等。

附：食管贲门黏膜撕裂症

食管贲门黏膜撕裂症（Mallory-Weiss syndrome）是食管下端和胃连接处的黏膜纵形裂伤，并发上消化道出血，一般出血有自限性，如累及小动脉可引起严重出血。1929年Mallory和Weiss首先从尸体解剖中认识本症，1956年Hardy首次应用内镜作出诊断。发病主要是腹内压力或胃

内压骤然升高，促使黏膜撕裂。恶心或呕吐是胃内压升高的主要因素，包括妊娠呕吐、食管炎、急性胃炎、放置胃管、内镜检查、糖尿病酮症和尿毒症等都可引起剧烈呕吐。其他凡能引起胃内压升高的任何情况均可发生食管贲门黏膜撕裂症，如剧烈咳嗽、酗酒、用力排便、举重、分娩、麻醉期间的严重呃逆、胸外按摩、喘息状态、癫痫发作、腹部钝性挫伤等。本症主要病理为食管远端黏膜和黏膜下层的纵形撕裂。裂伤多为单发，但也可有3～4处之多。裂伤长0.3～4cm。基底部被血凝块和黄色坏死组织覆盖，边缘清楚，黏膜轻度水肿。本症诊断首先依靠病史，有引起胃内压骤升的因素，有食管裂孔疝者更要考虑本症。当前最有效的诊断手段是急诊内镜检查。钡餐X线检查价值较小。腹腔动脉造影也有助于诊断。如小量出血一般可自限止血，必要时可用去甲肾上腺素加入生理盐水中灌入食管胃腔，促使黏膜下血管收缩。也有主张在急诊内镜诊断的同时，对出血灶作电凝或光凝止血。少数出血量大而不止者，需外科做裂伤连续缝合术止血。如去除诱因，术后一般无复发可能。

参考文献

1. Liu K，Kaffes AJ. Review article：the diagnosis and investigation of obscure gastrointestinal bleeding. Aliment Pharmacol Ther，2011，34(4)：416-423.

2. ASGE Standards of Practice Committee. The role of endoscopy in the management of obscure GI bleeding. Gastrointest Endosc，2010，72(3)：471-479.

3. Teshima CW，Kuipers EJ，van Zanten SV，et al. Double balloon enteroscopy and capsule endoscopy for obscure gastrointestinal bleeding：an updated meta-analysis. J Gastroenterol Hepatol，2011，26(5)：796-801.

第五节　腹　　水

郭津生

当腹腔内液体积聚超过300ml就称为腹水(ascites)。

【病因】

腹水的病因多样(表18-3-3)，肝硬化门脉高压是腹水形成的最主要病因，占所有腹水成因的75%，其余为恶性肿瘤(10%)、心衰(3%)、结核(2%)、胰腺炎(1%)或其他少见原因。约5%患者具有混合性因素，如腹膜结核合并肝硬化，或酒精性肝病合并酒精性心肌病。

【发病机制】

(一) 局部因素

门静脉压力增高，肝窦和肠系膜毛细血管压力升高，体液从这两个部位漏出并超出淋巴管和胸导管的引流能力，过多的体液从肝包膜漏至腹腔。

(二) 全身因素

1. **肾钠排泄异常**　如肝硬化腹水成因的"动脉血管扩张假说"认为钠水潴留和腹水的形成继发于循环异常，肝硬化门脉高压引起周围血管扩张和动脉有效血容量下降，促发神经体液因素，通过反射性刺激交感神经系统和肾素-血管紧张素-醛固酮系统，刺激血管加压素的释放，导致持续性肾水、钠潴留和腹水形成。该学说也可运用于非肝性腹水中的充血性心衰、肾病综合征、因血栓或非血栓性肝静脉回流阻塞所致Budd-Chiari综合征等

2. **隐性心功能不全**　如黏液性水肿患者的腹水，甲状腺激素替代治疗可逆转液体潴留。

3. **腹腔内渗透压平衡改变**　如腹腔内肿瘤转移灶、结核、结缔组织病(如系统性红斑狼疮所致浆膜炎)时富含蛋白的液体渗出到腹腔内。

4. **腹膜化学性灼伤**　胆胰系统破裂，胆汁和胰液漏入腹腔。

5. **腹膜通透性增高和淋巴管阻塞**　如尿毒素血症和血透患者的肾源性腹水。

【临床表现】

症状有不同程度的腹胀、食欲缺乏、少尿，严重者可有腹肌疼痛、呼吸困难、活动受限等。体征包括直立时下腹部饱满，仰卧时腹部饱满、隆起或两腰膨隆呈蛙腹状；脐至剑突下距离明显增大，脐至耻骨联合距离缩短；腹壁白纹、紫纹；腹壁、下肢或全身凹陷性水肿。叩诊移动性浊音阳性或有波动感提示腹水已达1500ml以上。大量腹水可并发脐疝、腹股沟疝、股疝、切口疝、膈疝，亦可并发胸水和自发性腹膜炎。

【实验室检查】

(一) 腹水分析　包括：①常规和生化检查：包括腹水细胞计数和分类、腹水总蛋白和白蛋白。如只获取极少量腹水应先送检细胞计数和分类。②肿瘤标志物检查：AFP检查有助肝癌诊断；CEA测定有助于胰腺和肠道肿瘤诊断。③腹水ADA：阳性提示结核性腹膜炎可能。④腹水细菌培养和药物敏感性测定：使用血培养瓶床旁无菌采集20ml，如腹水多形核计数≥250×10^6/L时提示感染性腹水，部分标本可培养出细菌生长。多种菌阳性提示消化道穿孔可能。⑤腹水病理细胞：有助于肿瘤诊断，如大量腹水离心后送检敏感性增高。⑥其他：淀粉酶、LDH、胆红素、甘油三酯等。

乳糜性和血性腹水是两种具有特殊外观和成分的腹水。①乳糜性腹水：呈乳白色，不透明，高甘油三酯(>200～1000mg/dl，乙醚试验和苏丹Ⅲ染色阳性)，白细胞>100×10^6/L，蛋白>30g/L，见于腹腔内肿瘤、腹腔内炎症(包括结核、肠系膜淋巴结炎等)、腹膜后肿瘤、胸导管阻塞(炎症、丝虫病、梅毒)、外伤或手术。乳糜性腹水需与

假性乳糜性腹水鉴别。假性乳糜性腹水也呈乳糜样外观，见于慢性腹腔化脓性感染，脓细胞脂肪变性、破坏。化学成分为卵磷脂、胆固醇与小量蛋白质和脂肪颗粒。乙醚试验阴性。②血性腹水呈粉红色或血水样，含大量红细胞[>(10～20)×10^9/L]；蛋白>30g/L，见于肝癌结节破裂、肝外伤性破裂、急性门静脉血栓形成以及肝外疾病如宫外孕、黄体破裂、自发性或创伤性脾破裂、急性出血坏死性胰腺炎、腹腔内肿瘤、结核性腹膜炎、Meigs综合征。

表 18-3-3　腹水的病因分类及诊断

病因分类	病　种	诊　断
肝源性腹水	硬化性肝病（乙、丙型肝炎、自身免疫性肝炎、酒精性肝炎、非酒精性脂肪肝炎） 非硬化性肝病（肝细胞性肝癌、Budd-Chiari综合征、暴发性肝衰竭、门静脉血栓形成）	SAAG>11g/L；有肝病病史和肝病危险因素（病毒性肝炎、酗酒、输血或文身、药物史、代谢综合征、肝病家族史、国家和地区来源等）、肝外自身免疫性疾病表现；肝功能失代偿和门脉高压症状和体征（蜘蛛痣、脾大、腹壁和背部出现大的曲张静脉）、血液生化示血清白蛋白降低（<30g/L）等、凝血酶原时间延长、内镜检查或食管吞钡摄片示食管静脉曲张
心源性腹水	充血性心衰、缩窄性心包炎、原发性限制性心肌病、黏液水肿	具有心脏病病史和体征，肝大、肝颈静脉反流征阳性，SAAG>11g/L。黏液水肿者则有甲状腺机能减退
肾源性腹水	肾病综合征、尿毒症	常伴有大量蛋白尿、低蛋白血症、血清胆固醇增高、全身性水肿等
胆、胰源性腹水	重症胰腺炎、胆道或上消化道穿孔	胰源性腹水淀粉酶水平约2000IU/L或超过血清淀粉酶水平的6倍 深褐色腹水，胆红素含量>6mg/dl并超过相应血清含量提示胆道或上消化道穿孔
感染性腹水	胃肠道穿孔 结核 自发性细菌性腹膜炎	胃肠道穿孔可经放射学评价观察腹腔内游离气体进行诊断 脏器或腔隙性脓肿破裂引起继发性细菌性腹膜炎腹水中多形核白细胞计数≥250×10^6/L，革兰染色和培养多种细菌阳性，并符合以下至少2项：①腹水总蛋白>1.0g/dL；②糖<50mg/dL；③LDH水平超出血清正常上限 腹膜结核的腹水多为草黄色；细胞分类淋巴细胞占优势；腹水ADA检查、嗜酸性杆菌染色和培养、腹腔镜检查及活检有助于诊断；诊断性抗结核治疗有效。上述两种感染性腹水SAAG<11g/L 自发性细菌性腹膜炎见于肝硬化患者，SAAG>11g/L，但腹水中多形核白细胞计数≥250×10^6/L
肿瘤性腹水	腹腔转移性肿瘤（胃、结肠、胰腺）、原发性肝癌、卵巢肿瘤、腹膜间皮瘤、恶性淋巴瘤	可有消瘦或恶病质、脐固定结节、伴不同脏器与部位肿瘤的相应症状和体征（胃肠道肿瘤常有腹痛、腹块、呕血或便血、左锁骨上淋巴结肿大等，妇科肿瘤阴道检查可触及肿块）。腹水性质多为血性，也可为乳糜性，腹水纤维连接蛋白>125ng/ml；腹水LDH/血清LDH比值>0.65；低SAAG（<11g/L）；腹水浓缩染色体核型分析非整倍体细胞增多；腹水细胞学检查可能发现肿瘤细胞。根据症状与体征可选择内镜、钡餐X线检查、B超或CT检查、腹腔镜检查等以明确原发灶 Meigs综合征（Meigs syndrome）则表现为三大病征：盆腔肿瘤（大多数为卵巢纤维瘤）、腹水和胸水。此征具有重要诊断意义，可手术治疗，预后较好
结缔组织病	系统性红斑狼疮	系统性红斑狼疮多见于女性，有多个器官损害的表现、多发性浆膜炎；面部蝶形红斑或血中找到狼疮细胞可确诊
营养不良性	各种原因引起严重营养障碍	伴全身性水肿、低蛋白血症，或同时伴有维生素B_1缺乏；营养改善后腹水可迅速消退

（二）血清-腹水白蛋白梯度（serum-ascites albumin gradient，SAAG）　腹水分析中测腹水白蛋白定量的同时需常规检查血清白蛋白以计算血清-腹水白蛋白梯度，有助于区分门脉高压性和非门脉高压性腹水（表18-3-4），识别病因和指导进一步的治疗。

表18-3-4　腹水按SAAG（血清-腹水白蛋白梯度）分类

高SAAG（≥11g/L）	低SAAG（<11g/L）
门脉高压性腹水：肝硬化、酒精性肝炎、心源性腹水、肝细胞癌（HCC）、广泛肝转移、门静脉血栓、静脉闭塞性疾病、暴发性肝衰竭、Budd-Chiari综合征、妊娠脂肪肝、甲状腺功能减退、混合性腹水	腹腔肿瘤、结核、肾病综合征，胰、胆源性腹水，结缔组织病，浆膜炎，肠坏死穿孔，术后淋巴管漏

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. **腹水的诊断**　可通过病史和局部体检发现。影像学检查和诊断性腹穿可证实腹水的存在，B超可检出最少100ml的少量腹水。

腹腔穿刺是明确腹水病因的最快速、经济的方法，应在所有新发生临床表现显著的腹水患者中进行。院内患者通过腹穿可早期诊断和治疗亚临床型腹水感染，降低死亡率、致残率。出现发热、腹痛或反跳痛、低血压、肝性脑病、肾衰竭、周围白细胞血症、酸中毒等情况需重复腹穿。

2. **腹水的病因诊断**　见表18-3-3。辅助检查如钡餐造影、CT与MRI、血管造影以及内镜检查等可助病因诊断。腹腔镜可对腹膜和腹内肿瘤进行活检，适应证为原因不明的腹水、腹痛和急腹症、原因不明的腹痛和腹块等。

（二）鉴别诊断

1. **腹腔隔室综合征（abdominal abdominal compartment syndrome，ACS）**　健康状况下腹腔内压力是0～5mmHg。ACS是一系列引起腹腔内压力急剧上升（常>20mmHg）的严重病理生理后果的复杂病况：当腹壁顺应性下降（如腹膜炎、烧伤），腹腔内容量急剧上升（如外伤后出血），出现大量胸水、腹水，使腹内压力升高到一定限度时，继发低血容量、血液浓缩、循环呼吸功能障碍、电解质紊乱、肝肾功能障碍和血栓形成等多器官受累表现，致死率和致残率极高。见于腹部外伤和手术、烧伤、重症胰腺炎、急性门静脉血栓形成、卵巢过度刺激综合征（ovary syndrome，OHSS）等，后者是在不孕症治疗中应用绒毛膜促性腺激素类促排卵药物进行卵巢刺激时所发生的一种医源性疾病。

早期识别对防止和逆转全身性反应有至关重要的作用。ACS治疗原则是治疗基础病、降低腹压、防止和治疗因腹压增高引起的器官失功能和衰竭。降低腹压的方法包括：①改善腹壁依从性：镇静/止痛；使用神经肌肉阻断药；体位（平卧位）。②去除腔内容物：鼻胃减压；直肠减压/灌肠；胃/结肠动力药物。③去除腹腔内积聚液体：经皮减压（腹穿）。④纠正液体渗出正平衡：限制液体；利尿药；胶体；血液透析/超滤等。

2. **腹型肥胖**　腹壁及身体其他部位脂肪堆积，腹部呈球形，脐下陷，移动性浊音阴性。

3. **腹腔内占位性病变**

（1）黏液瘤：腹部膨胀，移动性浊音阴性，影像学检查结合穿刺活检有助于鉴别。

（2）巨大卵巢囊肿：可引起高度腹部膨胀，囊肿的轮廓可触知；前腹叩诊浊音，腹侧部呈鼓音；波动感；尺压试验阳性；脐孔有上移现象；阴道检查提示囊肿起源于卵巢；B超、CT等检查可帮助鉴别。

（3）巨大腹腔囊肿：来源于肝脏、肾脏、胰腺、大网膜或腹膜后，可达到一定的程度而与腹水相混淆。这些病变的特点为：①病史长，起病缓慢，无明显全身症状；②腹部膨大两侧不对称；③腰腹部（一侧或两侧）叩诊呈鼓音并可听到肠鸣音；④X线钡餐透视发现胃肠道受压现象，影像学等检查可证明囊肿起源于腹腔内或腹膜后器官。

4. **其他**　如腹内胃肠道积气、妊娠等。

【治疗】

主要根据病因选择不同的治疗方法。对高SAAG、有门脉高压的腹水患者主要使用利尿药和限盐治疗，还有一些二线治疗方案针对难治性腹水（见肝硬化章节）。肿瘤性腹水的治疗主要是采用腹穿、置管引流等方法缓解症状，此外可考虑全身和（或）腹腔内化疗；一般的利尿药和水钠限制治疗往往无效。乳腺及卵巢肿瘤尽可能手术切除原发灶。对脏器穿孔引起的腹膜炎和腹水需手术治疗和抗生素治疗。

参考文献

1. Runyon BA. Management of adult patients with ascites due to cirrhosis: an update. Hepatology, 2009, 49(6): 2087-2107.

2. Moore KP, Aithal GP. Guidelines on the management of ascites in cirrhosis. Gut, 2006, 55: 1-12.

3. Grossman LC, michalakis KG, Browne H, et al. The pathophysiology of ovarian hyperstimulation syndrome: an unrecognized compartment syndrome. Fertil Steril, 2010, 94(4): 1392-1398.

第四章 食 管 疾 病

第一节 胃食管反流病

陈坚 徐三荣

胃食管反流病(gastroesophageal reflux disease, GERD)系指胃内容物反流入食管,引起不适症状和(或)并发症的一种疾病。GERD可分为非糜烂性反流病(non-erosive reflux disease,NERD)、糜烂性食管炎(erosive esophagitis,EE)和Barrett食管(Barrett's esophagus,BE)三种类型。在GERD的三种类型中,NERD约占70%;EE可合并食管狭窄、溃疡和消化道出血;BE有可能发展为食管腺癌。

【流行病学】

GERD的流行率有明显的地理差异。西方国家较为常见,但亚洲的发病率正在逐年上升。美国约有45%的成人有胃灼热症状。男性的发病率约为女性的2~3倍,白人多于黑人。

【病因与发病机制】

胃食管反流病的主要发病机制是抗反流防御机制减弱和反流物对食管黏膜攻击作用的结果。

(一)食管抗反流防御机制减弱 抗反流防御机制包括抗反流屏障,食管对反流物的清除及黏膜对反流攻击作用的抵抗力。

1. 抗反流屏障 是指在食管和胃交接的解剖结构,包括食管下括约肌(lower esophageal sphincter,LES)、膈肌脚、膈食管韧带、食管与胃底间的锐角(His角)等,上述各部分的结构和功能上的缺陷均可造成胃食管反流,其中最主要的是LES的功能状态。

LES是指食管末端约3~4cm长的环形肌束。正常人静息时LES压为10~30mmHg,为一高压带,防止胃内容物反流入食管。LES部位的结构受到破坏时可使LES压下降,如贲门失弛缓症手术后易并发反流性食管炎。一些因素可导致LES压降低,如某些激素(如胆囊收缩素、胰高糖素、血管活性肠肽等)、食物(如高脂肪、巧克力等)、药物(如钙拮抗药、地西泮)等。腹内压增高(如妊娠、腹水、呕吐、负重劳动等)及胃内压增高(如胃扩张、胃排空延迟等)均可引起LES压相对降低而导致胃食管反流。

一过性LES松弛(transient LES relaxation,TLESR)是近年研究发现引起胃食管反流的一个重要因素。正常情况下当吞咽时,LES即松弛,食物得以进入胃内。TLESR是指非吞咽情况下LES自发性松弛,其松弛时间明显长于吞咽时LES松弛的时间。TLESR既是正常人生理性胃食管反流的主要原因,也是LES静息压正常的胃食管反流病患者的主要发病机制。

2. 食管清除作用 正常情况下,一旦发生胃食管反流,大部分反流物通过1~2次食管自发和继发性蠕动性收缩将食管内容物排入胃内,即容量清除,是食管廓清的主要方式。剩余的则由唾液缓慢地中和。故食管蠕动和唾液产生的异常也参与发病机制。裂孔疝是部分胃经膈食管裂孔进入胸腔的疾病,可引起胃食管反流并降低食管对酸的清除,导致胃食管反流病。

3. 食管黏膜屏障 反流物进入食管后,食管还可以凭借食管上皮表面黏液、不移动水层和表面HCO_3^-、复层鳞状上皮等构成的上皮屏障,以及黏膜下丰富的血液供应构成的后上皮屏障,发挥其抗反流物对食管黏膜损伤的作用。因此,任何导致食管黏膜屏障作用下降的因素(长期吸烟、饮酒以及抑郁等),将使食管黏膜不能抵御反流物的损害。

(二)反流物对食管黏膜的攻击作用 在食管抗反流防御机制下降的基础上,反流物刺激和损害食管黏膜,其受损程度与反流物的质和量以及反流物与黏膜的接触时间、部位有关。胃酸与胃蛋白酶是反流物中损害食管黏膜的主要成分,胆汁反流时,非结合胆盐和胰酶也参与损害食管黏膜。

(三)裂孔疝和GERD 不少GERD患者伴有裂孔疝,但裂孔疝并不都合并GERD,两者之间的病因关系还不明确。裂孔疝合并GERD的机制主要与LES张力低下和(或)出现频繁的TLESR有关。裂孔疝可能影响LES关闭或增强感觉刺激以至发生LES松弛。此外,卧位时疝囊有存液作用,吞咽时LES松弛,容易促使反流发生。

【病理改变】

内镜下活检能有助于评估GERD的损伤。目前虽无

诊断NERD的病理标准，但光镜下仍可以有一定的病理改变：如表层细胞肿胀，灶状基底细胞增生，炎症细胞浸润，上皮乳头内血管扩张、充血等表现。

糜烂性食管炎(EE)患者内镜下可见黏膜质脆、糜烂、溃疡、狭窄、Barrett食管等损害。可根据发展阶段的不同分为三期，即早期、中期和晚期。其中早期病变最具特性，而中、晚期则与其他类型的食管炎难以鉴别。目前多采用Ismail-Beigi的早期GERD病理诊断标准：①基底细胞增生，其厚度超过黏膜上皮厚度的15%(正常厚度约10%)；②固有膜乳头深度增加，其深度>上皮厚度的66%(正常厚度<66%)。仅凭上述改变，甚至在没有其他组织学异常表现的情况下，也可确定EE的诊断。

【临床表现】

GERD的临床表现可分为典型症状、非典型症状和消化道外症状。典型症状有胃灼热、反流；非典型症状为胸痛、上腹部疼痛和恶心、反胃等；消化道外症状包括口腔、咽喉部、肺及其他部位(如脑、心)的一些症状。

1. 胸骨后烧灼感或疼痛　此为本病的主要症状，多在食后1小时左右发生；半卧位、前屈位或剧烈运动可诱发，而过热、过酸食物则可使之加重，口服制酸剂后症状多可消失。但胃酸缺乏者烧灼感主要由胆汁反流所致，故服用制酸剂效果不显著。烧灼感的严重程度与病变的轻重不平行。严重食管炎尤其在瘢痕形成者可无或仅有轻微烧灼感。

2. 胃、食管反流　每于餐后、躯体前屈或夜间卧床睡觉时，有酸性液体或食物从胃、食管反流至咽部或口腔。此症状多在胸骨后烧灼感或烧灼痛发生前出现。

3. 咽下困难　初期常可因食管炎引起继发性食管痉挛而出现间歇性咽下困难。后期由于食管瘢痕形成狭窄，烧灼感或烧灼痛减轻，而出现永久性咽下困难，进食固体食物时可在剑突处引起堵塞感或疼痛。

4. 消化道外症状　反流的胃液尚可侵蚀咽部、声带和气管而引起慢性咽炎、慢性声带炎和气管炎，临床上称之Delahunty综合征(Delahunty syndrome)。胃液反流及胃内容物吸入呼吸道尚可致吸入性肺炎。近年来研究表明GERD与部分反复发作的哮喘、咳嗽、声音嘶哑、夜间睡眠障碍、咽炎、耳痛、龈炎、癔球症、牙釉质腐蚀等有关。婴儿LES尚未发育，易发生GERD并引起呼吸系统疾病甚至营养、发育不良。

【辅助检查】

(一) X线检查　食管钡餐检查可显示有无黏膜病变、狭窄、食管裂孔疝等，并能显示钡剂的胃食管反流，因而对诊断有互补作用，但敏感性较低。

(二) 内镜检查　对拟诊GERD患者一般先行内镜检查，特别是对症状发生频繁、程度严重、伴有报警征象或有肿瘤家族史的患者。与先行诊断性治疗相比，先行内镜检查能有效缩短诊断时间。活组织检查既是评价食管炎的灵敏指标，也是排除食管癌的最好方法。因此，内镜及病理检查对诊断及评估本病的严重度有重要价值。目前GERD的内镜下分级标准采用最多的仍是1994年制定的洛杉矶分类：A级：一条或一条以上黏膜破损，长度≤5mm；B级：一条或一条以上黏膜破损，长度>5mm，无融合；C级：两条或两条以上黏膜破损，有融合但周径<75%；D级：两条或两条以上黏膜破损，有融合且周径>75%。BE约占GERD患者的10%～15%。发生肠化生的Barrett上皮抗酸能力高于鳞状上皮。内镜检查时如发现上皮呈微红色，自胃延伸至食管腔，即可疑及此症。当长度>3cm时，称为长段Barrett，<3cm时为短段Barrett。

(三) 24小时食管pH监测　目前为鉴定反流的"金标准"，即将一微探头固定在食管LES上方5cm处，记录24小时的酸反流活动。24小时食管pH监测能详细显示酸反流、昼夜酸反流规律、酸反流与症状的关系以及患者对治疗的反应，有助于个体化治疗。一般主张在内镜检查和PPI试验后仍不能确定时应用24小时食管pH监测。检测指标主要包括三项基本内容：①总酸暴露时间：24小时内总的食管pH<4的时间以及立位、卧位时pH<4的时间及其分别占总时间(24小时)的百分率；②酸暴露频率：pH<4的次数；③酸暴露的持续时间：反流持续时间≥5分钟的次数和最长反流持续时间。根据pH监测的有关参数由计算机测算酸反流积分：>15分为阳性。近来又面世了无线pH监控系统，可以提高患者的舒适度及依从性，有助于更好地了解酸反流与临床症状之间的相关性。

(四) 24小时胆汁反流监测　部分GERD患者的发病有非酸反流因素参与，特别是与胆汁反流相关。可通过监测胆红素以反映是否存在胆汁反流及其程度，目前使用较多的是Bilitec 2000胆汁监测仪，但有一定局限性。

(五) 食管测压　食管测压不直接反映胃食管反流，但能反映食管胃交界处的屏障功能。在GERD的诊断中，食管测压除帮助食管pH电极定位、术前评估食管功能和预测手术外，还能预测抗反流治疗的疗效和是否需长期维持治疗。因此，食管测压能帮助评估食管功能，尤其是对治疗困难者。

(六) 多通道腔内阻抗仪　多通道腔内阻抗技术采用了最新的介质无关接口(MII/pH)，能够不借助胃酸来确认食管内食物团块的存在。该阻抗仪可以借助一个微探头同时监测酸性、弱酸(pH>4)或非酸性反流物(pH>7)的存在。

【诊断】

反复胃灼热是GERD的特征性症状。胃灼热频率、程度及时间与内镜检查病变的轻重无关。对于伴有典型反流综合征又缺乏报警症状(吞咽困难、吞咽痛、出血、体重减轻或贫血)的患者，可行PPI诊断性治疗。PPI试验：服用标准剂量PPI，例如奥美拉唑20mg每日2次，疗程1～2周。

服药后若症状消失或明显改善则为PPI试验阳性，支持GERD的诊断；若停药后症状复发，复治再次取得阳性效果，则比监测食管pH值更可信。反之，如症状未见改善，并非是选择抗反流手术指征，而是需鉴别其他可引起胃灼热的疾病。PPI试验已被证实是GERD诊断简便、无创、敏感的方法，缺点是特异性较低。若给予PPI治疗后食管pH检测仍异常并有持续性反流的称之为难治性胃灼热。持续性反流可能是由于患者依从性差，药物快速代谢或PPI和质子泵快速可逆性结合，或罕见高酸分泌疾病，如卓-艾综合征。

对于PPI治疗无效或具有报警症状以及症状长期持续易造成BE危险的患者应该作进一步的检查。若内镜发现食管下段有明显黏膜破损及病理支持GERD的炎症表现，则EE诊断明确。对NERD的诊断，有限的资料显示大多数NERD在其演进过程中并不发展为EE。患者以胃灼热症状为主诉时，如能排除可能引起胃灼热症状的其他疾病，且内镜检查未见食管黏膜破损，可作出NERD的诊断。内镜检查对NERD的诊断价值在于可排除EE或BE以及其他上消化道疾病，如溃疡或胃癌。

【鉴别诊断】

完整而准确的病史是GERD诊断的基础。在一些难治性胃灼热伴有咽下困难的患者必须与以下疾病相鉴别。

1. 感染性食管炎　常好发于免疫功能低下的患者。白色念珠菌、单纯疱疹病毒（HSV）-1型、巨细胞病毒（CMV）感染是最常见的原因。溃疡面多点活检的病理学检查为诊断提供明确依据。念珠菌属性食管炎内镜下可见无数黄白色小斑块，黏膜含有微生物、炎性细胞和坏死的黏膜。在高碘酸-希夫试剂或特殊银试剂中刷检和活检组织染色可见念珠菌假菌丝。HSV食管炎的内镜表现为无数囊泡，以后破溃形成浅小呈火山状的溃疡。溃疡边缘活检组织的鳞状上皮细胞—嗜酸性核内发现有HSV感染的病理表现。CMV食管炎特点是直径大（>2cm）且深的线性溃疡，活检取溃疡基底部组织，在成纤维细胞和血管内皮细胞—嗜碱性包裹体内有CMV感染的病理表现。

2. 嗜酸性粒细胞性食管炎（eosinophilic esophagitis）为免疫介导的罕见疾病。好发于儿童和20～40岁成人，男女发病率约3∶1。半数患者有哮喘、皮肤反应、外周嗜酸性粒细胞增多。这种疾病是由于食物过敏所致，表现为胸部疼痛或烧灼感、吞咽固体食物困难、食物嵌塞的特点。内镜检查发现食管波纹状红肿，糜烂或纤维化，一处或多处环形食管僵硬，狭窄，无扩张。食管活检是诊断依据，在高倍视野下可发现嗜酸性粒细胞聚集。

3. 腐蚀性食管炎（caustic esophagitis）　常有吞服化学腐蚀剂的诱因，导致口咽、食管接触性液化坏死，急性溃疡，穿孔，狭窄。如果泛影葡胺（diatrizoate）和钡餐排除穿孔，可使用内镜评估食管损伤，若损伤严重，有穿孔危险，应避免检查。

4. 放射性食管炎（radiation esophagitis）　在胸部放疗剂量>30Gy（3000r）时可发生。放疗剂量>60Gy可引起严重食管炎和溃疡，导致出血、穿孔或形成瘘。同时用细胞毒药物如多柔比星化疗，可加重放射性损伤。典型症状如胸骨后疼痛、咽下疼痛、吞咽困难等。吞钡和内镜检查能了解黏膜炎症、溃疡形成和管腔狭窄的范围与程度。

5. 碱性反流性食管炎（alkaline reflux esophagitis）　是一种发病率低且临床定义较模糊的疾病，即食管黏膜长时间反复接触非酸性胃或肠内容物所致，常发生在全胃切除后或胃空肠毕Ⅱ式吻合术后。使用与胆盐结合药物治疗，如铝碳酸镁、硫糖铝或胶体铋可有效缓解症状。

6. 食管源性吞咽困难　GERD继发的食管狭窄及吞咽困难要与食管性吞咽困难相鉴别。后者是由于食管平滑肌疾病所致的动力障碍，对固体和流体均有吞咽困难，与食团的大小无关。弥漫性食管痉挛和贲门失弛缓症是原发性食管运动障碍，而硬皮病是最常见的继发性障碍。食管吞钡造影是鉴别动力性或机械性吞咽困难的首选。当提示动力性疾病时，食管测压是诊断和提供食管蠕动和括约肌功能定性和定量的指标。

【治疗】

治疗目的：愈合食管炎症，消除症状；防治并发症；提高生活质量，预防复发。治疗包括调整生活方式以及内科、外科和内镜治疗。具体措施有：抑酸以提高胃内pH；增加食管对酸、碱反流物的清除；促进胃排空；增加LES张力。

（一）调整生活方式　体位是减少反流的有效方法，如餐后保持直立，避免过度负重，不穿紧身衣，抬高床头等。肥胖者应减肥。睡前3小时勿进食，以减少夜间食物刺激的胃酸分泌。饮食宜少量、高蛋白、低脂肪和高纤维素，限制咖啡因、酒精、酸辣食品、巧克力等；戒烟。许多药物能降低LES的压力，使抗反流屏障失效，如黄体酮、茶碱、PGE_1、PGE_2、抗胆碱药、β受体激动药、α受体阻滞药、多巴胺、地西泮和钙拮抗药等。

（二）内科药物治疗　药物治疗的目的在于加强抗反流屏障功能，提高食管清除能力，改善胃排空与幽门括约肌功能以防止胃、十二指肠内容物反流，保护食管组织。

1. 抑酸药　质子泵抑制药（PPI）能持久抑制基础与刺激后胃酸分泌，是治疗GERD最有效的药物，目前临床应用的有奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑等，药物剂量分别为每次20mg、30mg、40mg、10mg、20mg，每天1～2次口服。PPI常规或双倍剂量治疗8周后，多数患者症状完全缓解，EE得到愈合。但由于患者LES张力未能得到根本改善，故停药后约80%的病例在6个月内复发。所以推荐在愈合治疗后继续维持治疗1个月。若停药后仍有复发，建议在再次取得缓解后给予按需（on demand）维持治疗：即在PPI中任选一种当有症状出现

时及时用药以控制症状，可大大节省患者的治疗费用。为防止夜间酸突破（night acid breakthrough，NAB）的发生，对部分须严格控制胃酸分泌的患者，可以在PPI早晨1次的基础上，临睡前加用H_2受体拮抗药1次，有协同作用。

2. 抗酸药和黏膜保护药　抗酸药沿用已久，如氢氧化铝、碳酸钙等，近来较常用的有铝碳酸镁，常用方法为2片/次，每日3次，饭后1～2小时嚼碎服下。铝碳酸镁对黏膜也有保护作用，同时能可逆性吸附胆酸等碱性物质，使黏膜免受损伤，尤其适用于非酸反流相关GERD患者。黏膜保护药主要包括硫糖铝和铋剂，此类药能在受损黏膜表面形成保护膜以隔绝有害物质的侵蚀，从而有利于受损黏膜的愈合。硫糖铝的常用剂量为1g，每日4次，饭前1小时和睡前服用。

3. 促动力药　如多潘立酮、莫沙必利等，多潘立酮为多巴胺受体拮抗药，对食管和胃平滑肌有显著促动力作用；莫沙必利是5-羟色胺受体4（$5\text{-}TH_4$）的激动药，对全胃肠平滑肌均有促动力作用，同时还能提高LES的张力，治疗用量为5～20mg，每日3次，饭前30分钟服用，其单独应用的效果与H_2受体拮抗药相似。

4. 联合用药　抑酸与促动力药物的联合应用是目前治疗反流性食管炎最常用的方法，其中PPI与多潘立酮或莫沙必利合用的疗效较为明显。巴氯芬（balcofen）是一种γ-氨基丁酸（GABA）β型受体激动药，有文献证实给予巴氯芬20mg，每日3次，可以明显抑制食管下端括约肌短时松弛，MII/pH阻抗仪监测显示巴氯芬可以明显减少非酸反流，但对食管酸暴露没有影响。巴氯芬停药前要逐渐减量，以防症状反跳。

5. 用药个体化　不同患者用药要个体化。可根据临床分级，轻度GERD及RE可单独选用PPI或促动力药；中度GERD及RE宜采用PPI和促动力药联用；重度GERD宜加大PPI口服剂量，或PPI与促动力药联用。对久治不愈或反复发作伴有明显焦虑或抑郁者，应加用抗抑郁或抗焦虑治疗。5-羟色胺再摄取抑制药（如氟西丁）或5-羟色胺及去甲肾上腺素再摄取抑制药（如文拉法辛）可用于伴有抑郁或焦虑症状的GERD患者的治疗。根除Hp是否增加胃食管反流病（GERD）发生危险性的问题尚有争议，我国第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告支持对长期需要PPI治疗的患者根除Hp。

（三）GERD的内镜治疗　美国食品药品管理局（FDA）批准两种新的内镜手术治疗GERD，即Stretta和EndoCinch法，前者是对LES区实施热凝固，后者是对贲门做缝合折皱。初步结果提示，二者都可使GERD患者对药物治疗的依赖性减低30%～50%，但长期安全性及有效性仍有待随访。对于并发食管狭窄的患者，应当首选扩张治疗；在进行内镜手术之前，也宜先行扩张治疗。

BE一般预后良好，但考虑到BE的存在有发生食管腺癌的风险，其发生食管腺癌风险比一般人群高30倍以上，故应定期内镜随访。随访周期应根据异型增生的程度而定。不伴有异型增生的BE患者应每2年接受1次内镜复查，如果2次复查后都未检出异型增生和癌变，可以酌情将随访间隔放宽；对伴有轻度异型增生者，第1年应每6个月接受1次内镜复查，如果异型增生没有进展，可以每年内镜复查1次；对重度异型增生的BE患者应立即行内镜下治疗或手术治疗。BE的内镜下治疗包括高频电治疗、氩离子激光凝固术（APC）、射频消融、光动力治疗、内镜下黏膜剥离术（ESD）等。内镜随访及治疗的目的是尽量减少BE患者罹患食管癌转外科手术的风险。

（四）GERD的手术治疗　GERD抗反流手术的主要适应证是：①年龄较轻，手术条件好的患者，可作为药物维持疗法的另一选项；②控制反流及其伴随的吸入性肺炎。药物治疗失败，一般不是手术治疗的指征，因为这表明症状不是GERD引起的，往往与内脏敏感性增高或焦虑、抑郁有关。手术治疗的首选方法是腹腔镜下Nissen胃底折叠术（fundoplication）。手术成功率约85%～90%；死亡率约0.2%；再发病率约2%～8%。手术后可并发咽下困难和气胀综合征（不能嗳气、呕吐）。手术不能使症状根本治愈（50%以上患者仍需再次接受药物治疗），也不能防止以后发生食管癌。对无法停药且手术条件好的患者，手术治疗比终生服药更可取，控制反流症状也比药物疗法好。

参考文献

1. 第四次全国幽门螺杆菌感染处理共识报告. 中华消化杂志，2012，32(10)：655-661.

2. 张法灿. 胃食管反流病的全球定义和分类-胃食管反流病的蒙特利尔共识意见介绍. 内科，2007，2(2)：149-151.

3. American Gastroenterological Association，Spechler SJ，Sharma P，Souza RF，et al. American Gastroenterological Association medical position statement on the management of Barrett's esophagus. Gastroenterology，2011，140(3)：1084-1091.

4. Fock KM，Talley NJ，Fass R，et al. Asia-Pacific consensus on the management of gastroesophageal reflux disease：update. J Gastroenterol Hepatol，2008，23(1)：8-22.

第二节　食管动力性疾病

陈坚　徐三荣

【分类概述】

食物进入下咽部时诱发吞咽反射。吞咽是下咽部、上食管括约肌（UES）、食管体部、下食管括约肌（LES）松弛或收缩产生的协调运动。食管动力紊乱患者常有咽下困难、食物通过困难、心绞痛样胸骨后疼痛等表现。此外还可伴有食管综合征（包括胃灼热、反酸、上腹部灼烧感、吞咽困难）及食管外综合征（继发于夜间反流严重时吸入导致的慢性肺支气管病变，患者主诉有咳嗽、咳痰和呼吸困难或哮喘）。

食管动力性疾病(esophageal motility disorders)分为原发性或继发性运动紊乱。继发性食管动力障碍可源于胃食管反流病(GERD)、肿瘤(如食管癌、贲门癌)、炎症感染(如食管念珠菌病、北美锥虫病)、结缔组织疾病(如系统性硬化症)、神经肌肉病变(如糖尿病性神经病、肌萎缩侧索硬化、慢性特发性假性小肠梗阻)、代谢紊乱(淀粉样变、酒精中毒)等。原发性食管动力障碍包括贲门失弛缓症、胡桃夹食管、弥漫性食管痉挛、下食管括约肌高压症及非特异性食管动力障碍(NEMD)等。食管动力障碍可表现为动力过强、动力减弱或紊乱。

弥漫性食管痉挛(diffuse esophagism)是以高压型食管蠕动异常为动力征的原发性食管运动障碍疾病,病变主要在食管中下段,表现为高幅的、为时甚长的、非推进性的重复性收缩,致使食管呈串珠状或螺旋状狭窄,而上食管及下食管括约肌常不受累。

胡桃夹食管(nutcracker esophagus,NE)是非心源性胸痛中最常见的食管动力异常性疾病,以心绞痛样胸痛发作和吞咽困难为特征。胡桃夹食管的特点为食管具有高振幅(可达150~200mmHg)、长时间(>60秒)的蠕动性收缩,但食管LES功能正常,进餐时可松弛。

贲门失弛缓症(esophageal achalasia)主要特征是食管缺乏蠕动,食管下端括约肌(LES)高压和对吞咽动作的松弛反应减弱。临床表现为咽下困难、食物反流和下端胸骨后不适或疼痛。

若排除了继发于器质性疾病,食管测压显示运动波形紊乱,但不是典型的贲门失弛缓症、弥漫性食管痉挛或胡桃夹食管表现时,就描述为非特异性食管动力障碍(NEMD)。

【发病机制】

既往研究认为贲门失弛缓症、弥漫性食管痉挛、胡桃夹食管和其他非特异性原发动力紊乱是食管肌肉抑制性和兴奋性失衡所致。一般认为,贲门失弛缓症属神经源性疾病,病变可见食管壁内迷走神经及其背核和食管壁肌间神经丛中神经节细胞减少,甚至完全缺如,但LES内的减少比食管体要轻。最近的研究也显示贲门失弛缓症患者的LES肠神经丛抑制性神经缺乏。贲门失弛缓症分为典型型和强力型,前者食管明显扩张且蠕动缺乏;后者食管扩张较轻,有高振幅的同步。药理和生理学的研究证明弥漫性食管痉挛、胡桃夹食管患者存在支配食管肌肉抑制性神经的减少或过度的神经兴奋性。

【临床表现】

主要有胸痛、食管综合征(吞咽困难、吞咽痛、反酸等)及食管外综合征(如因反流吸入引起的慢性肺支气管病变,患者主诉咳嗽、咳痰、呼吸困难和哮喘)。

贲门失弛缓症的临床表现为:

1. 吞咽困难　症状时轻时重,轻时能连续进餐,胸骨后滞留或有堵感,进食延长,无反食,不影响进食量。重时进干、流食均困难,与他人共餐时常加重。当食管极度扩张时,常存留大量食物和黏液,吞咽困难反而减轻。

2. 反食　多数患者在进食过程中或进食后不久发生反食,为未消化食物,常伴夜间反流。严重者体重下降明显,甚至出现营养不良。因贲门失弛缓时反流物未进入胃腔,故无胃内呕吐物酸臭的特点,并发食管炎、食管溃疡时反流物可含有血液。

3. 胸痛　约半数患者有胸痛,可能因:①食物潴留,扩张食管;②LES压明显升高;③食管体部出现高幅的同步性收缩。胸痛常发生在进餐或冷饮后,喝热水常使之减轻。

4. 气道症状　尤其是夜间有反流的患者,常伴咳嗽、咳痰、气促及睡眠有鼾声等。睡前如取头低位,引流食管内容物,或大量饮水以利食管内容物进入胃内,可减轻症状。

【辅助检查】

1. 食管测压　是经鼻将测压导管插入食管,测定UES、LES和食管体部动力功能的检查技术。(测压的参数及参考值见表18-4-1)(原发性和继发性食管动力异常的测压特点见表18-4-2)。24小时动态测压能获得食管运动的资料,与pH检测联合应用,就能更好地研究睡眠、清醒状态及进餐等各种生理情况下食管运动功能的改变。

表 18-4-1　正常食管测压常用的参数

	参数	参考值
LES	下食管括约肌长度(LESL)	2~4cm
	下食管括约肌压力(LESP)	10~30mmHg
	下食管括约肌松弛率(LESRR)	>80%
	下食管括约肌一过性松弛(TLESR)	空腹时偶尔出现
食管体部	食管体部基础压	比胃压低2~5mmHg
	蠕动收缩波幅	远端(109±45)mmHg
		近端(62±29)mmHg
	蠕动收缩时限	远端(4.0±1.1)s
		近端(2.8±0.8)s
	蠕动收缩速度	远端(3.5±0.9)cm/s
		近端(3.0±0.6)cm/s
UES	上食管括约肌长度(UESL)	3~4cm
	上食管括约肌压力(UESP)	40~100mmHg
	上食管括约肌松弛率(UESRR)	100%
	UES和咽肌的协调性	协调良好

表 18-4-2　原发性和继发性食管动力异常的测压特点

	LES	食管体部
原发性动力障碍		
贲门失弛缓症	常升高，可＞45mmHg；松弛不完全	基础压升高；缺乏蠕动收缩
弥漫性食管痉挛	正常或异常	间断出现的同步收缩（≥20%） 重复收缩（≥3 个波峰） 时限延长（6s） 逆向蠕动
胡桃夹食管	可能升高	远端收缩波幅＞180mmHg 远端收缩时限＞6s
LES 高压症	静息 LES 升高＞45mmHg，可表现松弛不全 无效食管动力	可表现为高波幅，远端蠕动波幅降低（＜30mmHg）≥30%
LES 低压症	静息 LESP＜10mmHg	
继发性动力障碍		
系统性硬化症	降低	中下段食管蠕动收缩力降低，上段食管蠕动正常
北美锥虫病	同贲门失弛缓症	同贲门失弛缓症
特发性假性肠梗阻	中、远端食管蠕动收缩功能降低	
胃食管反流病	降低	无效蠕动收缩增加

2. 食管 pH 监测　24 小时食管 pH 监测能详细显示酸反流、昼夜酸反流规律、酸反流与症状的关系以及患者对治疗的反应。目前已能实现食管 pH 与胆汁反流监测同步进行。

3. 食管 X 线钡剂检查　贲门失弛缓症时动态造影可见食管的推进性收缩波消失，其收缩具有紊乱及非蠕动性质；LES 不随吞咽松弛，而呈间断开放，可见少许造影剂从食管漏入胃内。钡剂充盈时，食管体部，尤其是其远端明显扩张，末端变细呈鸟嘴状（图 18-4-1A）。胡桃夹食管时钡餐可见食管蠕动波仅达主动脉弓水平，食管下三分之二被一种异常强烈的、不协调的、非推进性收缩所取代，因而食管腔出现一系列同轴性狭窄，致使食管呈螺旋状或串珠状，形似"开塞钻"（图 18-4-1B）。

4. 食管传输时间测定　测定固体、半固态或液体从咽部至胃通过食管全长所用的时间。可采用核素法、钡剂法或吞水音图检查等。主要用于估计食管动力障碍的程度，同时也可评判治疗效果。其中，核素法还能测算节段性食管传输时间。

5. 食管感觉检查　①Bernstein 酸灌注试验：如酸灌注试验激发心绞痛样胸痛发作，而盐水灌注不诱发胸痛则为试验阳性，提示为食管源性胸痛。②气囊扩张试验：用气囊扩张食管下段，食管源性胸痛患者 60% 诱发胸痛，而正常组只有 20% 有胸痛，非心源性胸痛患者引起胸痛的膨胀容量明显低于正常组。③依酚氯铵（Tenslon）试验：依酚氯铵为胆碱酯酶抑制药。在 18%～30% 的非心源性胸痛患者中可诱发胸痛，但在正常人中则不诱发。

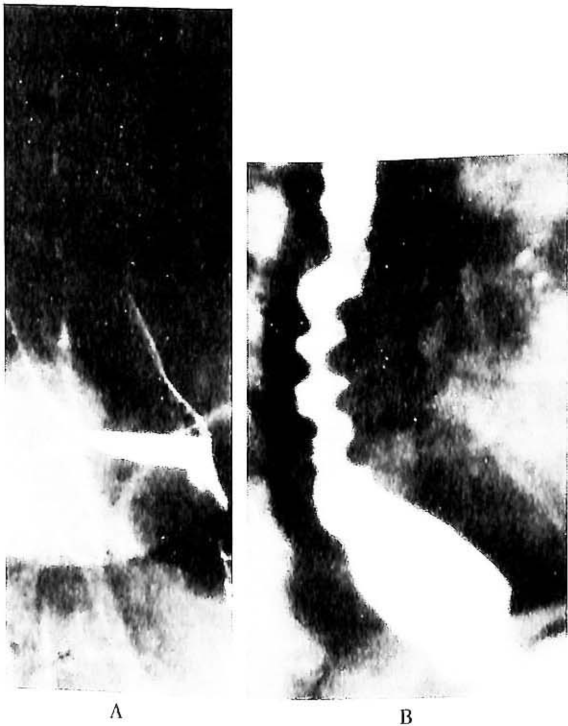


图 18-4-1

A. 贲门失弛缓症的食管 X 线表现　B. X 线吞钡检查显示开塞钻食管

6. 高分辨率食管测压（high-resolution manometry，HRM）　高分辨率测压导管传感器总数较传统型更多，可以获得食管收缩活动时的解剖和压力梯度数据，提高了对食

管动力性疾病的诊断能力。依据HRM的结果，可将贲门失弛缓分为3种亚型：经典型、贲门失弛缓伴食管增压、痉挛性贲门失弛缓。HRM还常用于区分胡桃夹食管和远端食管痉挛等临床亚型，HRM还可用于指导治疗及评判预后。

【诊断程序】

食管动力性疾病必须结合临床表现和各种检查方法，才能作出正确的病因学诊断。对反复发作性胸骨后或胸骨下疼痛的患者，首先应排除心脏疾患。然后进行常规食管钡剂造影、内镜检查，以明确食管是否有功能或结构的异常，必要时进行食管动力学特殊监测。部分患者胸痛与食管异常的因果关系不易确立，因此尚需进行激发试验。需和胃食管反流病相鉴别。

【治疗】

对于继发性食管动力疾病，首先治疗其原发病。

1. 贲门失弛缓症的治疗　尚无有效方法恢复已损害的肌间神经丛功能。对本病的治疗目的在于解除LES的松弛障碍，降低LES的压力和预防并发症。目前可用于本病治疗的手段主要有药物治疗（如硝苯地平10mg饭前舌下含服）、肉毒杆菌毒素注射（LES处注射肉毒杆菌毒素，每象限20U）、气囊或水囊扩张、LES切开（如腹腔镜下Heller肌切开术）等四种。荟萃分析显示药物治疗疗效最差，其次是肉毒素注射治疗和球囊扩张，腹腔镜微创手术疗效最持久。气囊扩张和Heller切开术能有效缓解85%患者症状5～10年。气囊扩张主要并发症为食管穿孔（平均3%），Heller术主要副作用是反流性食管炎（约25%）。近十年来，暂时性金属内支架扩张技术开始广泛用于贲门失弛缓症的治疗，术后吞咽困难症状明显改善。该法操作简便、并发症较少，长期疗效优于气囊扩张术。

经口内镜下肌切开术（peroral endoscopic myotomy，POEM）治疗贲门失弛缓症，短期疗效肯定，可以迅速解除患者的吞咽困难，创伤小于腹腔镜，但其长期疗效及远期并发症仍有待随访观察。

2. 食管蠕动失调和高张性食管动力紊乱的治疗　药物治疗可改善弥漫性食管痉挛、胡桃夹食管、高压性LES和非特异性食管运动障碍等的症状，常用药物有硝酸甘油类、抗胆碱能药、钙拮抗药等。整个食管远端的纵行肌切开术可作为缓解症状的最后手段，但罕有施行。

3. 食管动力紊乱者躯体症状的治疗　首先使患者充分了解这是一个良性病变，从而解除其思想顾虑。焦虑、抑郁明显者可进行心理暗示治疗消除患者的精神紧张，同时可给予镇静或安眠类药物如地西泮、多塞平、SSRI等治疗。

参考文献

1. 孙晓红，王智凤，柯美云. 胃肠动力检查及其临床意义. // 萧树东，许国铭. 中华胃肠病学. 北京：人民卫生出版社，2008：262.

2. Pohl D, Tutuian R. Achalasia: an overview of diagnosis and treatment. J Gastrointestin Liver Dis, 2007, 16 (3): 297-303.

3. Inoue H, Minami H, Kobayashi Y, et al. Peroral endoscopic myotomy (POEM) for esophageal achalasia. Endoscopy, 2010, 42 (4): 265-271.

第三节　食管感染性疾病

刘　杰

食管感染（esophageal infections）在普通人群中比较少见，但在免疫缺陷人群中较常见。常见的病原体有真菌、病毒、细菌、梅毒和寄生虫等。在免疫缺陷患者中，可以是多种病原体同时感染。尽管多数食管炎的患者并没有明显症状，但仍有部分患者主诉为吞咽困难、吞咽疼痛，更有严重患者会出现明显的体重下降。但这些症状本身对于病因学并没有明显提示。如果患者得不到及时有效的治疗，可能引发并发症，如食管运动功能障碍、贲门失弛缓症、食管狭窄、食管憩室等。

【危险因素与病原体】

（一）食管感染的常见危险因素　包括：①恶性肿瘤，接受放射治疗或抗肿瘤药物治疗者；②器官移植，接受免疫抑制剂治疗；③人类免疫缺陷病毒（Human Immunodeficiency Virus，HIV）感染或者先天性免疫功能缺陷患者；④某些慢性病患者，如糖尿病或再生障碍性贫血；⑤长期的广谱抗生素或类固醇激素使用；⑥反流性食管炎，食管黏膜有明显糜烂或溃疡者；⑦酗酒；⑧年龄。

食管特发性溃疡是进展期HIV感染患者的一种重要表现形式，5%的艾滋病患者伴有食管炎。而40%的伴有食管溃疡的艾滋病患者还可存在口咽部痛性溃疡，但最后找不到确切病原体。对溃疡边缘取的活检标本行电镜检查可发现HIV病毒，但是HIV是否为直接病因仍未明确。

（二）食管感染的常见病原体

1. 真菌性食管炎（fungous esophagitis）　白色念珠菌是咽喉部的共生菌，在某些诱发因素下，则会成为致病菌从而引发食管炎，如免疫抑制、糖尿病、大量抗生素的使用等，但有时即使没有上述诱因，念珠菌性食管炎（esophageal candidiasis）也会发生。患者通常没有明显症状，其中最常见是念珠菌。此外是热带念珠菌和克鲁斯念珠菌，其他少见的包括放线菌、毛霉菌、组织胞浆菌、曲霉菌、隐球菌、芽生菌以及一些植物真菌等。

2. 病毒性食管炎　病毒性食管炎（viral esophagitis）的致病微生物是疱疹病毒，故又名疱疹性食管炎（herpetic esophagitis）。虽然存在于自然界的疱疹病毒约有70种，

但目前认为主要有单纯疱疹病毒（herpes simplex virus，HSV）1和2（HSV-1、HSV-2）、水痘-带状疱疹病毒（HZV）、巨细胞病毒（CMV）和Epstein-Barr病毒（EBV）等5种可引起人类疱疹性食管炎，其中以HSV较为常见，在食管感染性疾病中仅次于白色念珠菌。主要是由HSV-1引起，少数情况下是潜在感染的再激活，但多数是原发性感染，主要是口咽部病毒感染的局部扩散。胃食管反流或食管医疗器械操作等损伤食管黏膜后，HSV感染受损组织，可能也参与免疫正常宿主HSV食管炎的发病。

3. 细菌性食管炎（bacterial esophagitis）　也通常是发生在免疫功能抑制宿主中，常见的病原体有乳酸菌和β-溶血性链球菌，但是在严重的粒细胞缺乏和肿瘤患者中，细菌感染通常会被忽视，因为该患者会同时并发其他病原体如病毒和真菌的感染。在艾滋病（acquired immune deficiency syndrome，AIDS）患者中，隐孢子虫或卡氏肺囊虫感染会引起非特异性炎症，但是结核分枝杆菌感染则会引起远处食管的深部溃疡。相对而言，鸟型分枝杆菌复杂型、胞内分枝杆菌、利什曼原虫、诺卡氏菌则少见。

4. 其他病原体　如梅毒性食管炎，又称食管梅毒，由梅毒螺旋体感染所引起的食管疾病，极为罕见，有报道三期梅毒患者可合并食管梅毒。

【临床表现】

1. 食管表现　吞咽痛或吞咽困难、咽喉部异物感、自发性胸骨后疼痛或烧灼感、舌或咽喉部的白斑或溃疡。

2. 口腔损害　通常也能为食管炎诊断提供依据，特别是在AIDS患者中，鹅口疮可见于大部分患有食管念珠菌病的AIDS患者；口咽部疱疹或溃疡很可能提示伴随食管HSV感染或阿弗他溃疡。

3. 全身表现　体重下降和胃肠道出血等，也有表现为发热、恶心、呕吐或腹痛，经内镜检查证实有食管炎症。

4. 并发症表现　如食管狭窄、食管支气管窦道形成、食管穿孔等。

【辅助检查】

（一）影像学检查　有助于感染性食管炎的诊断，但诊断价值有限。

X线吞钡检查部分患者可为正常表现，或表现非特异的异常如斑块、溃疡、瘘或肿块等。不同病原体引起的食管感染在X线片中的表现可相对特异，如发现黏膜呈长绒毛状提示念珠菌感染；无数小火山形小溃疡可提示HSV感染；线性深溃疡则提示CMV感染或HIV感染。

CT扫描可以反映食管炎患者的食管壁厚度。放射学检查主要可以作为不适用内镜检查患者的协助诊断。

（二）内镜检查　对于感染性食管炎的诊断非常重要。

1. 念珠菌性食管炎　可发现充血和散在的黏附紧密的黄白色斑，内含微生物、炎症细胞与黏膜坏死组织，周围可有红斑水肿表现。损伤多位于远端1/3食管，可进展至线性融合、大片融合斑块、溃疡、管腔狭窄和坏死、食管穿孔。确诊依赖内镜下直接刷取和活检。刷取渗出性损伤和溃疡口制作涂片，行碘酸-Schiff（PAS）或特异银染色，在组织和刷取物中看到大量酵母和假菌丝可以诊断念珠菌属感染。真菌培养一般用处不大，除非为了鉴定病原菌以防病原体耐药。

2. HSV食管炎　起初表现为无数疱疹，以后表现为很多小的火山样的浅溃疡（通常＜2cm），这些溃疡是疱疹破溃形成的。主要累及食管下半部分，亦可累及全食管，甚至胃部。确诊应在内镜检查时再做刷拭、活检和病毒培养或PCR技术检测病毒核酸。溃疡边缘刷拭和活检的阳性改变为多核巨细胞和显著的核内Cowdry-A型包涵体，这些是HSV感染的典型组织病理学特征。

3. CMV食管炎　出现大而深的线性溃疡（通常＞2cm），单独或多发，位于食管的中远端，溃疡边缘清晰，溃疡之间的黏膜相对正常。组织病理学是最可信的诊断方法，从溃疡边缘和基底部取得黏膜和黏膜下标本行常规HE染色可发现肿大内皮细胞和成纤维细胞含有大的、致密的核内包涵体。针对CMV或HSV高特异性的免疫组织化学或直接荧光染色技术亦可以帮助诊断。

4. EB病毒性食管炎　见广泛性溃疡，累及食管上中1/3，通过PCR技术可在食管组织中检测出EB病毒DNA。

【诊断与鉴别诊断】

通过详细的病史询问、体格检查及咽拭子检查等可以基本诊断疾病。确诊需要内镜检查并完成相应的刷拭、活检和病原体培养等。

本病需要与以下疾病进行鉴别：胃食管反流病、贲门失弛缓症、食管白斑、食管癌、食管裂孔疝、食管良性肿瘤、食管内异物等。

【药物治疗】

（一）针对病原体的特定治疗

1. 抗真菌药物　氟康唑是治疗念珠菌属感染的首选药物，但是氟康唑耐药现象很普遍，伊曲康唑、伏立康唑、泊沙康唑、两性霉素B、卡泊芬净、阿尼芬净等可作替代药物使用。

2. 抗病毒药物　阿昔洛韦、更昔洛韦、万乃洛韦和伐昔洛韦是病毒性食管炎治疗的常用药物，其中阿昔洛韦和更昔洛韦都是具有高度活性的广谱抗病毒药物，对病毒性食管炎尤其是CMV食管炎有明显疗效。

3. 激素和免疫调节剂　泼尼松和沙利度胺对于HIV患者的口腔和食管阿弗他溃疡治疗有效。

（二）根据基础疾病及免疫抑制程度给予个体化治疗

1. HSV食管炎　轻型无须抗病毒药物治疗，若症状持久，可试用阿糖腺苷静脉注射，但如果存在HSV口腔炎或

孱炎，或者食管症状很严重时，通常需要静脉使用阿昔洛韦或更昔洛韦，大多可在1周内起效，但大的溃疡愈合及被覆上皮修复则需要较长时间，疗程一般需2～3周或更长时间。

2. 伴有免疫缺陷的CMV食管感染　可用更昔洛韦静脉滴注。

3. 非AIDS患者的食管念珠菌病　可口服制霉菌素或克霉唑片剂口内融化，但患者如有发热且中性粒细胞减少（<100/mm³）时，可经验性应用全身抗真菌药（氟康唑、伏立康唑、卡泊芬净、阿米芬净或两性霉素B等），剂量要充足（足以治疗食管性或播散性念珠菌病）。

4. 同种异体骨髓移植受体　如果移植前就存在中性粒细胞减少，通常需预防性应用抗病毒治疗直到移植物移入，而多数情况下，食管感染通常开始于移植完成约6周以后，此时如果中性粒细胞计数尚处于正常范围，该类人群中CMV和HSV感染几乎和念珠菌属一样常见，治疗应依据病原诊断结果决定。

5. 实体器官移植受体　食管炎的治疗应取决于内镜下表现和病原。真菌感染比较常见，治疗药物可选唑类，如氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑等，或棘球白素类，如卡泊芬净、米卡芬净和阿尼芬净，或两性霉素B类等，必要时可以两类药物联合使用，但是患者使用氟康唑或伊曲康唑时可能提高他克莫司和环孢霉素的血药浓度，需对其血药水平进行监测。

【预后】

如能尽早诊断，积极治疗原发病，及时合理使用抗生素治疗，食管感染一般预后良好。但如果患者得不到及时有效的治疗，可能引发并发症，如食管运动功能障碍、贲门失弛缓症、食管瘢痕形成及狭窄、食管憩室、食管-支气管窦道形成等。

参考文献

1. Pace F, Antinori S, Repici A. What is new in esophageal injury (infection, drug-induced, caustic, stricture, perforation)? Curr Opin Gastroenterol, 2009, 25(4): 372-379.

2. Pape M, Mandraveli K, Sidiropoulos I, et al. Unusual Epstein-Barr esophageal infection in an immunocompetent patient: a case report. J Med Case Rep, 2009, 3: 7314.

3. Canalejo Castrillero E, García Durán F, Cabello N, et al. Herpes esophagitis in healthy adults and adolescents: report of 3 cases and review of the literature. Medicine, 2010, 89(4): 204-210.

4. Vazquez JA. Optimal management of oropharyngeal and esophageal candidiasis in patients living with HIV infection. HIV AIDS (Auckl), 2010, 2: 89-101.

第四节　食管肿瘤

刘　懿

一、食管良性肿瘤

食管良性肿瘤在临床上比较少见，占食管肿瘤（esophageal tumor）的10%以下，一般发病年龄较食管癌小，病程进展缓慢。

【分类】

根据组织来源分为三类：

（一）上皮性肿瘤　①鳞状上皮：乳头状瘤、囊肿；②腺上皮：腺瘤、息肉。

（二）非上皮性肿瘤　①肌瘤：平滑肌瘤、纤维肌瘤、脂肪肌瘤、纤维瘤；②血管来源：毛细血管瘤、淋巴管瘤；③中胚叶及其他来源：脂肪瘤、黏液纤维瘤、网织内皮瘤、巨细胞瘤、神经纤维瘤、骨软骨瘤。

（三）异位组织　来源于先天性异位组织的肿瘤，如胃黏膜、胰腺、甲状腺结节、皮脂腺、色素母细胞、颗粒母细胞瘤。

【临床表现与治疗】

最常见的食管良性肿瘤为黏膜下肿瘤，包括平滑肌瘤和间质瘤（GIST）等，肿瘤直径<5cm者很少引起症状，临床表现无特异性。内镜表现主要为凸入食管腔的半圆形、椭圆形、结节状黏膜下隆起，表面黏膜光滑完整（见文末彩图18-4-2A）。镜下活检一般难以取到病变组织。超声内镜下食管良性肿瘤多表现为境界清晰的弱回声占位病变，位于黏膜下层或固有肌层（见文末彩图18-4-2B）。食管息肉、腺瘤可通过内镜下摘除，黏膜下隆起视大小、来源、深度及性质可采用随访、内镜下治疗或手术治疗。

二、食　管　癌

食管癌（carcinoma of esophagus）是主要起源于食管鳞状上皮和柱状上皮的恶性肿瘤，其中，食管鳞癌约占90%，食管腺癌约占10%，罕见有平滑肌肉瘤、黑色素瘤、淋巴瘤、浆细胞瘤及转移癌等。我国是食管癌的高发区，也是食管癌病死率最高的国家之一。

【流行病学】

（一）发病率和死亡率　发病情况在不同国家和地区相差悬殊，高发地区包括亚洲、东南非洲和法国北部。我国是食管癌高发区。据世界卫生组织公布的最新资料显示，2008年度全世界67亿人口新发食管癌48.2万例，发病率为7.0/10万，居全部恶性肿瘤第9位；死亡40.7万例，死亡率5.8/10万，居第8位。中国大陆13亿人口食管癌新

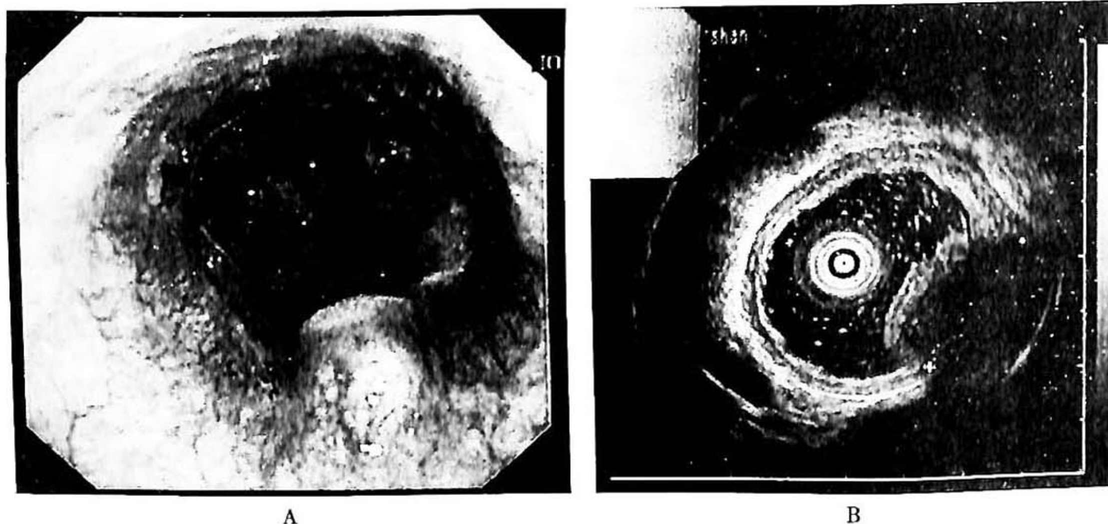


图 18-4-2

A. 食道下端黏膜下占位　B. 超声胃镜：黏膜下占位、低回声、固有肌层来源

发 25.9 万例，发病率为 16.7/10 万，居全国各类恶性肿瘤第 5 位；死亡 21.1 万例，死亡率为 13.4/10 万，居第 4 位。

（二）性别与年龄　按性别统计，我国男性食管癌患者 17.6 万，发病率为 22.9/10 万；死亡 14.4 万，死亡率 18.7/10 万；女性患者 8.3 万，发病率为 10.5/10 万，死亡 6.7 万，死亡率 8.2/10 万，男性发病率居各类恶性肿瘤第 4 位，女性居第 7 位，而死亡率男女均居第 4 位。在高发区，男女发病无明显差异。我国的食管癌患者大多数在 40 岁以后起病，且发病率随年龄的增加而增加，50 岁以上发病者可占患者总数的 81.05%，其中以 60～64 岁组的发病率最高（17.95%）。在食管癌高发区，患者的发病年龄可提前 10 年左右。

（三）种族和移民　我国各民族中新疆哈萨克族的食管癌发病率最高，其次为蒙古族、维吾尔族、汉族。前苏联的哈萨克、乌兹别克、土库曼人，伊朗和阿富汗的土库曼、乌兹别克人的发病率都很高；美国黑人的发病率比白人高 6 倍。

（四）地区差异　我国食管癌高发区有：①太行山区包括河南、河北、山西三省交界漳河流域；②秦岭区包括陕西、河南、湖北三省交界秦岭东南高发区；③大别山区包括湖北、河南、安徽省 10 余个县；④川北区；⑤闽粤交界区；⑥苏北区以江苏扬中县为中心；⑦新疆有托里县、布尔津县、青河县和新源县。

【病因与发病机制】

（一）亚硝胺类化合物和真菌霉素　亚硝胺、真菌霉素的致癌作用与食管癌发病关系密切。林州食管癌的研究结果证明，当地居民喜食的酸菜中含有大量白地霉菌和高浓度硝酸盐、亚硝酸盐，食用酸菜量与食管癌的发病率呈正相关。镰刀菌、白地霉菌、黄曲霉菌和黑曲霉菌等真菌不但能将硝酸盐还原成亚硝酸盐，还能增加亚硝胺的合成，在邻近真菌感染部位的食管上皮细胞可呈现不典型增生甚至癌变。维生素 A、E、C 等缺乏可加强硝酸盐类物质的致癌作用。微量元素钼、硒等缺乏可能与食管癌的发病有关。

（二）食管疾病及生活习惯　腐蚀性食管灼伤和狭窄、食管贲门失弛缓症、食管憩室或反流性食管炎的患者其食管癌的发病率较一般人群高。Barrett 食管中肠化型伴有明显不典型增生的病变具有一定的癌变潜能，与食管腺癌的发病有一定关系，据统计，伴有重度不典型增生的 Barrett 食管患者腺癌的年发病率约为 6%。过烫饮食、酗酒与食管癌的发病也有关。

（三）遗传背景　我国的食管癌调查发现，有阳性家族史的食管癌患者约占 1/4～1/2，比例以父系最高。食管癌中存在大量相关基因的变化，如细胞周期调节基因（*cyclin D1* 等）、生长因子及其相关基因（*c-erbB-2* 等）、凋亡相关基因（*bcl-2* 等）、代谢酶基因、DNA 错配修复基因等。当然，食管癌的发生不是某一个基因突变的结果，而是与多个基因改变有关。

【病理】

食管癌累及食管中段最多，约 52.69%～63.33%，下段次之，约 24.95%～38.92%，上段最少，约 2.80%～14.10%。

（一）临床病理分期　对治疗方案的选择及疗效评定有重要意义。2009 年美国癌症联合会（AJCC）公布的国际食管癌分期如下（表 18-4-3、18-4-4）：

T：Tx 代表原发肿瘤不能评估，T_0 代表无原发肿瘤证据，Tis 代表重度不典型增生，T_1 代表肿瘤浸润黏膜固有层、黏膜肌层或黏膜下层（T_{1a}：肿瘤侵犯黏膜固有层或黏膜肌层；T_{1b}：肿瘤侵犯黏膜下层），T_2 代表肿瘤浸润食管肌层，T_3 代表肿瘤浸润食管外膜，T_4 代表肿瘤侵犯食管邻近结构（T_{4a}：肿瘤侵犯胸膜、心包或膈肌，可手术切除；T_{4b}：肿瘤侵犯其他邻近结构，如主动脉、椎体、气管等，不能手术切除）。

表 18-4-3 食管鳞状细胞癌及其他非腺癌 TNM 分期

TNM 分期	T	N	M	G	肿瘤部位
0 期	Tis	N_0	M_0	G_1,X	任何部位
Ⅰ A 期	T_1	N_0	M_0	G_1,X	任何部位
Ⅰ B 期	T_1	N_0	M_0	$G_{2\sim3}$	任何部位
	$T_{2\sim3}$	N_0	M_0	G_1,X	下段,X
Ⅱ A 期	$T_{2\sim3}$	N_0	M_0	G_1,X	中、上段
	$T_{2\sim3}$	N_0	M_0	$G_{2\sim3}$	下段,X
Ⅱ B 期	$T_{2\sim3}$	N_0	M_0	$G_{2\sim3}$	中、上段
	$T_{1\sim2}$	N_1	M_0	任何级别	任何部位
Ⅲ A 期	$T_{1\sim2}$	N_2	M_0	任何级别	任何部位
	T_3	N_1	M_0	任何级别	任何部位
	T_{4a}	N_0	M_0	任何级别	任何部位
Ⅲ B 期	T_3	N_2	M_0	任何级别	任何部位
Ⅲ C 期	T_{4a}	$N_{1\sim2}$	M_0	任何级别	任何部位
	T_{4b}	任何级别	M_0	任何级别	任何部位
	任何级别	N_3	M_0	任何级别	任何部位
Ⅳ 期	任何级别	任何级别	M_1	任何级别	任何部位

注:肿瘤部位按肿瘤上缘在食管的位置界定;X 指未记载肿瘤部位

表 18-4-4 食管腺癌 TNM 分期

TNM 分期	T	N	M	G
0 期	Tis	N_0	M_0	G_1,X
Ⅰ A 期	T_1	N_0	M_0	$G_{1\sim2}$,X
Ⅰ B 期	T_1	N_0	M_0	G_3
	T_2	N_0	M_0	$G_{1\sim2}$,X
Ⅱ A 期	T_2	N_0	M_0	G_3
Ⅱ B 期	T_3	N_0	M_0	任何级别
	$T_{1\sim2}$	N_1	M_0	任何级别
Ⅲ A 期	$T_{1\sim2}$	N_2	M_0	任何级别
	T_3	N_1	M_0	任何级别
	T_{4a}	N_0	M_0	任何级别
Ⅲ B 期	T_3	N_2	M_0	任何级别
Ⅲ C 期	T_{4a}	$N_{1\sim2}$	M_0	任何级别
	T_{4b}	任何级别	M_0	任何级别
	任何级别	N_3	M_0	任何级别
Ⅳ 期	任何级别	任何级别	M_1	任何级别

N:Nx 代表区域淋巴结不能评估,N_0 代表区域淋巴结无转移,N_1 代表 1～2 枚区域淋巴结转移;N_2 代表 3～6 枚区域淋巴结转移;N_3 代表≥7 枚区域淋巴结转移。

M:M_0 代表无远处转移,M_1 代表有远处转移。

G:G_1 代表高分化癌;G_2 代表中分化癌;G_3 代表低分化癌;G_4 代表未分化癌。

(二)病理形态分型

1. 早期食管癌　按其形态可分为隐伏型、糜烂型、斑块型和乳头型。

2. 进展期食管癌　可分为髓质型、蕈伞型、溃疡型、缩窄型、腔内型。髓质型:多累及食管周径的大部,累及部明显增厚,向管腔及肌层浸润,瘤体切面灰白,均匀致

密；蕈伞型：呈蘑菇状突入管腔，表面有浅溃疡，切面可见肿瘤已浸润食管壁深层；溃疡型：浸润深层肌，有深溃疡形成，溃疡基部甚至穿透食管壁引起穿孔；缩窄型：浸润食管一周，呈环形狭窄或梗阻，肿瘤多浸润肌层甚至全层；腔内型：呈卵圆形或圆形向腔内突出，常有较宽的基底与食管壁相连。

（三）组织学分型

1. 鳞癌　约占90%。

2. 腺癌　较少，欧美人群中比例相对较多，可分为单纯腺癌、腺鳞癌、黏液表皮样癌和腺样囊性癌等4个亚型。

3. 其他　包括未分化癌、癌肉瘤、小细胞癌等，预后均较差。食管上、中段绝大多数为鳞癌，而下段则多为腺癌。

【转移方式】

（一）直接浸润　邻近器官食管上段癌可侵入喉部、气管及颈部软组织，甚至侵入甲状腺；中段癌可侵入支气管，形成支气管-食管瘘，也可侵入胸导管、奇静脉、肺门及肺组织，部分可侵入肺动脉，引起大出血致死；下段癌可累及心包。受累频度最高者为肺和胸膜。食管壁因缺少浆膜层，因此食管癌的直接浸润方式很重要。

（二）淋巴转移　淋巴转移的频度高低依次为纵隔、腹部、气管及气管旁、肺门及支气管旁。

（三）血行转移　多见于晚期患者。常见的转移部位依次为肝、肺、骨、肾、肾上腺、胸膜、网膜、胰腺、甲状腺和脑等。

【临床表现】

（一）早期症状　无特异性症状，可因局部炎症引起胸骨后不适、烧灼感或疼痛等症状。下段癌还可引起剑突下或上腹部不适。

（二）后期症状

1. 吞咽困难　是食管癌的典型症状。吞咽困难在开始时常为间歇性，可以因食物堵塞或局部炎症水肿而加重，也可因肿瘤坏死脱落或炎症消退而减轻。但总趋势呈持续性存在、进行性加重。但约10%的患者就诊时可无明显吞咽困难。

2. 反流　食管癌的浸润和炎症反射性地引起食管腺和唾液腺黏液分泌增加，当肿瘤造成食管梗阻时，黏液积存于食管内引起反流，患者表现为频繁吐黏液，所吐黏液中可混有食物、血液等。

3. 疼痛　胸骨后或背部肩胛间区持续性疼痛常提示食管癌已向外浸润；下胸段或贲门肿瘤引起的疼痛可位于上腹部。

4. 其他　肿瘤侵犯大血管，特别是胸主动脉造成致死性大出血；压迫喉返神经可致声音嘶哑；侵犯膈神经可致呃逆；压迫气管或支气管可致气急或干咳；并发食管-气管瘘或食管-支气管瘘；肿瘤位于食管上段时，吞咽食物时常产生呼吸困难或呛咳。

（三）体征　早期体征不明显。晚期患者可出现消瘦、贫血、营养不良和恶病质。

【辅助检查】

（一）影像学检查

1. **食管钡餐**　可观察食管的蠕动状况、管壁舒张度、食管充盈缺损和梗阻程度。食管蠕动异常，管壁局部僵硬不能充分扩张，食管黏膜紊乱、中断和破坏，食管管腔狭窄，不规则充盈缺损、溃疡或瘘管形成及食管轴向异常均为食管癌的重要征象。

2. CT　可显示食管与邻近纵隔器官的关系，还可充分显示病灶大小、肿瘤外侵程度，有助于确定手术方式、制订放疗计划。CT对食管中段癌的诊断价值较高，而对食管颈段或食管胃交界处的肿瘤效果欠佳，对早期癌的发现价值有限。

3. **正电子发射成像(PET)**　对良、恶性食管损害的鉴别、有无淋巴结转移和预后的判断有价值。

（二）脱落细胞学检查　检查方法简便、安全，患者依从性好，可用于食管癌的普查。但随着内镜技术的普及和发展，现已逐步淘汰。

（三）内镜检查　可在直视下观察肿瘤大小、形态、部位并作组织及细胞刷检查，是最可靠的食管癌诊断方法。内镜下早期食管癌的形态表现：①病变处黏膜充血肿胀，与正常黏膜分界不清，易出血；②病变处黏膜糜烂，色泽深于正常黏膜且失去正常黏膜光泽，有散在小溃疡，易出血；③病变处黏膜有白斑样改变，微隆起，白斑周围黏膜色泽较深，黏膜中断，食管壁较硬，触之不易出血。内镜下进展期食管癌直径一般在3cm以上，其形态学依不同类型各有特点。使用内镜下碘染色对早期食管癌和癌前病变的诊断有很好的价值，可显著提高其检出率。早期食管癌与食管重度不典型增生碘染色后不着色（内镜下表现为黄色）且边界清楚，且早期食管癌染色后病变有隆起或凹陷感，但正常黏膜碘染色后着色内镜下表现为棕色。内镜下窄带成像技术(narrow-banding imaging，NBI)在早期食管癌及其癌前病变诊断中也有很高的临床价值，食管癌的毛细血管异常丰富，在病变早期即出现，NBI下显示病变区域呈明显的褐色，与周围正常黏膜有着明显对比，放大观察可以更清晰地识别界限，能够观察到在褐色区域内密集增生的上皮乳头内毛细血管袢的形态。超声内镜(EUS)可应用于食管癌的诊断（见文末彩图18-4-3），能精确测定病变在食管壁内浸润的深度，可以发现壁外异常肿大的淋巴结，能区别病变位于食管壁内还是壁外。

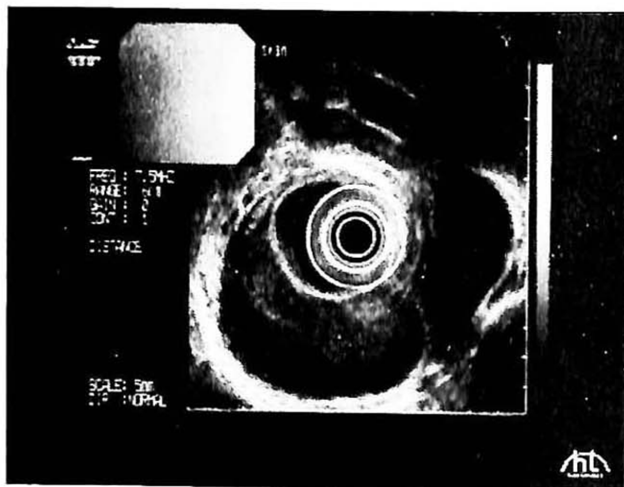
【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　依据临床表现和辅助检查，典型的食管癌

诊断并无很大困难，但早期癌的诊断常因患者缺乏明显症状而延误。对食管癌高发区的高危人群作普查是发现早期食管癌、降低食管癌相关死亡率的重要工作。

（二）鉴别诊断 应与贲门失弛缓症、食管良性狭窄、良性肿瘤、癔症球（梅核气）、食管感染性病变、食管功能性疾病、食管周围病变导致的吞咽困难等相鉴别，一般来说，通过内镜检查（包括 EUS）、食管钡餐等手段不难作出诊断。





A B

图 18-4-3 食管癌的内镜表现

食管下端 MT，占位病灶，低回声，不均匀，累及全层

A. 食管癌的内镜表现 B. 食管癌的内镜超声表现

【治疗】

（一）手术 一般来说，T_1～T_3期甚至局部淋巴结转移（N_1）的肿瘤都能切除。在有经验的医院，对T_{1a}期局限于固有层的肿瘤可考虑内镜下黏膜切除术。仅有心包、胸膜或膈肌侵犯的T_4期肿瘤有机会手术切除。下段食管癌Ⅳ期（腹腔淋巴结＞1.5cm，累及腹腔大动脉、主动脉或临近脏器包括肝脏、肺和脾脏）和有系统转移或非局部淋巴结转移的Ⅳ期肿瘤被认为是不可切除的。对可切除病灶来说，外科手术是标准处理方法，患者术前应充分评估身体状况。食管癌的外科治疗有多种术式，主要依据食管原发肿瘤的大小、部位以及外科医生的经验。食管切除后，胃是最常替代食管的器官，其他可以选择的器官有结肠和空肠。

（二）放疗 鳞癌对放疗较敏感。早、中期患者如因病变部位高而不愿手术，或因有手术禁忌证而不能手术者均可作放疗。对晚期患者，即使已有左锁骨上淋巴结转移者也应尽量作姑息放疗，但已穿孔或有淋巴结、肝、肺或骨的广泛转移时，则不宜再作放疗。完全性切除的 $T_2N_0M_0$，术后不行辅助放疗。对于完全性切除的 $T_3N_0M_0$ 和 $T_{1\sim2}N_1M_0$ 患者，术后行辅助放疗可能提高5年生存率。对于食管鳞癌，不推荐术后化疗。对于食管腺癌，可以选择术后辅助化疗。

（三）化疗 化疗通常用于不能手术或放疗的晚期病例，其疗效虽仍不满意，但对于预防和治疗食管癌的全身转移，化疗是目前唯一确切有效的方法。食管鳞癌化疗方案包括：①DDP＋5-Fu（顺铂加氟尿嘧啶）是最常用的化疗方案；②DDP＋TXT（顺铂加多西紫杉醇）；③DDP＋PTX（顺铂加紫杉醇）；④Oxaliplatin＋5-Fu（奥沙利铂加氟尿嘧啶）；对于食管腺癌，常用 ECF 方案（表柔比星加顺铂加氟尿嘧啶）。

（四）综合治疗 食管癌的综合治疗主要有4种形式，术前或术后放疗；化疗后手术；化疗加放疗后再手术；放疗加化疗。

（五）经内镜治疗 对病灶直径＜2cm 或小于食管半周的范围，浸润深度未达黏膜下层的食管癌可行内镜下黏膜切除术（ESD）；对有梗阻症状者，可通过经内镜放置食管支架以缓解症状。近年来内镜下置入放射粒子（^{125}I）支架也被应用于临床，既可解决梗阻情况，又可起到放疗作用，适用于无法手术、术后残留病灶或切缘距肿瘤太近的患者。

【预防】

措施包括：①改变不良饮食习惯，不吃霉变食物，少吃或不吃酸菜；②改良水质，减少饮水中亚硝酸盐含量；③推广微量元素肥料，纠正土壤缺乏硒、钼等元素的状况；④积极治疗反流性食管炎、贲门失弛缓症、Barrett 食管等与食管癌相关的疾病；⑤易感人群监测，普及防癌知识，提高防癌意识。

参考文献

1. 房殿春. Barrett 食管的临床认识. 中国实用内科杂志，2012，30（8）：685-687.

2. 赫捷,邵康.中国食管癌流行病学现状、诊疗现状及未来对策.中国癌症杂志,2011,2(7):501-504.

3. 田晓娟,张红新.内镜检出食管癌1256例临床流行病学分析.中国实用医药,2012,7(23):91-92.

4. Shibata A, Matsuda T, Ajiki W, et al. Trend in incidence of adenocarcinoma of the esophagus in Japan, 1993—2001. Jpn J Clin Oncol, 2008, 38(7): 464-468.

5. 张月明,贺舜,郝长青,等.窄带成像技术诊断早期食管癌及其癌前病变的临床应用价值.中华消化内镜杂志,2007,24(6):410-414.

6. Darlavoix T, Seelentag W, Yan P, et al. Altered expression of CD44 and DKK1 in the progression of Barrett's esophagus to esophageal adenocarcinoma. Virchows Arch, 2009, 454 (6): 629-631.

7. Reid BJ, Li X, Galipeau PC, et al. Barrett's oesophagus and oesophageal adenocarcinoma: time for a new synthesis. Nat Rev Cancer, 2010, 10 (2): 87-89.

8. 英国和爱尔兰上胃肠道外科医师学会.食管癌和胃癌治疗指南.胃肠病学,2012,17(3):173-175.

9. Rastogi A, Puli S, El-Serag HB, et al. Incidence of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus and high-grade dysplasia: a meta-analysis. Gastrointest Endosc, 2008, 67(3): 394-398.

18

第五章 胃十二指肠疾病

第一节 胃 炎

陈世耀

胃炎(gastritis)是指各种原因引起的胃黏膜炎症,是胃黏膜对各种损伤的反应过程,包括上皮损伤、黏膜炎症反应和上皮再生。仅有上皮损伤和细胞再生过程,而无黏膜炎症反应,则称为胃病(gastropathy)。临床上通常分为急性胃炎、慢性胃炎和特殊类型胃炎三类。

一、急性胃炎

急性胃炎(acute gastritis)是由多种原因引起的急性胃黏膜非特异性炎症,病理上以中性粒细胞浸润为主要特点。根据黏膜损害程度,分为急性单纯性胃炎(acute simple gastritis)、急性腐蚀性胃炎(acute erosive gastritis)、急性化脓性胃炎(acute suppurative gastritis)和急性胃黏膜病变(acute gastric mucosal lesions, AGML),后者是以胃黏膜发生不同程度糜烂、浅溃疡和出血为特征的病变。以急性黏膜糜烂病变为主者称急性糜烂性胃炎(acute erosive gastritis);以黏膜出血改变为主者称急性出血性胃炎(acute hemorrhagic gastropathy);发生于应激状态、以多发性溃疡为主者可称为应激性溃疡。

【病因与发病机制】

(一)理化因素 过冷、过热或过于粗糙的食物、饮料(如浓茶、浓咖啡、烈酒)、刺激性调味品、特殊类型药物(如非甾体类抗炎药、肾上腺皮质激素、抗生素、抗肿瘤药物等),均可刺激胃黏膜,破坏黏膜屏障造成胃黏膜损伤和炎症。非甾体类抗炎药还能干扰胃黏膜上皮细胞合成硫糖蛋白,使胃内黏液减少,脂蛋白膜的保护作用削弱,引起胃腔内 H^+ 逆扩散,导致黏膜固有层肥大细胞释放组胺、血管通透性增加,以致胃黏膜充血、水肿、糜烂和出血等病理过程,同时药物还抑制前列腺素合成,使胃黏膜的修复受到影响而加重炎症。

(二)生物因素 包括细菌及其毒素。常见致病菌为沙门菌属、嗜盐菌、致病性大肠杆菌等,常见毒素为金黄色葡萄球菌及肉毒杆菌毒素,尤其是前者较为常见。进食污染细菌或毒素的不洁食物数小时后即可发生胃炎或同时合并肠炎,此即急性胃肠炎。

(三)内源性因素 包括全身感染、严重创伤、颅内高压、大手术、休克、过度紧张劳累等。在应激状态下,可兴奋交感神经及迷走神经,前者使胃黏膜血管痉挛收缩,血流量减少,后者则使黏膜下动静脉短路开放,黏膜缺血缺氧加重,导致胃黏膜上皮损害,发生糜烂和出血。严重休克可致5-羟色胺及组胺等释放,前者刺激胃壁细胞释放溶酶体,直接损害胃黏膜,后者则增加胃蛋白酶及胃酸的分泌而损害胃黏膜屏障。

【病理】

病变多为弥漫性，也可为局限性。大体表现为黏膜充血水肿，表面常有渗出物及黏液覆盖，急性糜烂出血性胃炎表现多发性糜烂和浅表性溃疡，常有簇状出血病灶。显微镜下表现为黏膜固有层中性粒细胞浸润或形成小脓肿。糜烂出血性胃炎胃黏膜上皮失去正常柱状形态并有脱落，黏膜层有多发局灶性出血坏死。

【临床表现】

多数急性起病，症状轻重不一。急性单纯性胃炎主要表现为上腹饱胀、隐痛、食欲缺乏、嗳气、恶心、呕吐等。由沙门菌或金黄色葡萄球菌及其毒素致病者，常于进不洁饮食数小时或24小时内发病，多伴有腹泻、发热，严重者有脱水、酸中毒或休克等。外周血白细胞总数增加，中性粒细胞比例增多。糜烂出血性胃炎可无症状或为原发病症状掩盖，也可表现为腹痛、腹胀、恶心等非特异性消化不良症状；严重者起病急骤，在原发病的病程中突发上消化道出血，表现为呕血及黑便。内镜检查可见胃黏膜充血、水肿、渗出，严重者表现黏膜糜烂、出血或浅表溃疡，可弥漫性，也可局限性。

【诊断与鉴别诊断】

依据病史、临床表现，诊断不难，但应注意和消化性溃疡、早期急性阑尾炎、急性胆囊炎、急性胰腺炎等鉴别。内镜结合病理检查有助于诊断。糜烂出血性胃炎确诊依靠早期胃镜检查，超过48小时，病变可能已不复存在。通过临床观察、B型超声检查、血液生化检查、腹部X线摄片等排除其他疾病。

【治疗】

急性单纯性胃炎，治疗需去除病因、适当休息、清淡流质饮食，必要时禁食1～2餐。呕吐、腹泻剧烈者注意水与电解质补充，保持酸碱平衡；对症处理，可给予黏膜保护剂；细菌感染所致者应给予抗生素；腹痛明显可给阿托品或山莨菪碱(654-2)。

急性糜烂出血性胃炎，应积极治疗原发病，除去可能的致病因素。除黏膜保护剂应用外，疼痛明显，胃镜下糜烂、出血病灶广泛的患者可同时给予抑酸药物如 H_2 受体阻断药(西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁)；严重患者尤其以消化道出血表现者需要应用更强的抑酸治疗如质子泵抑制药(奥美拉唑、兰索拉唑、泮托拉唑、雷贝拉唑、埃索美拉唑)。

临床上对存在应激状态，可能引起急性胃黏膜病变的患者常给予适当抑酸治疗达到预防目的；对长期服用非甾体类抗炎药物患者应首选肠溶片、选择性COX-2抑制药，饭后服用，或加用质子泵抑制药、H_2 受体阻断药。

【预后】

除大出血外，本病一般预后良好。

二、慢性胃炎

慢性胃炎(chronic gastritis)是指多种病因引起的胃黏膜慢性炎症，病理上以淋巴细胞浸润为主要特点，部分患者在后期可出现胃黏膜固有腺体萎缩和化生，继而出现上皮内瘤变，与胃癌发生密切相关。

【分类】

悉尼胃炎新分类系统根据部位、形态学和病因学三者而定(表18-5-1)。结合我国的实际情况将慢性胃炎分成非萎缩性(浅表性)胃炎、萎缩性胃炎和特殊类型胃炎三大类。

表18-5-1　悉尼胃炎新分类系统

胃炎分型	病　因	胃炎同义词
非萎缩性胃炎	Hp、其他因素?	慢性浅表性、弥漫性胃窦炎，慢性胃窦炎、B型胃炎
萎缩性胃炎		
自身免疫性胃炎	自身免疫；Hp?	A型胃炎，弥漫性胃体炎，恶性贫血相关性
多灶萎缩性胃炎	Hp、环境因素	B型、AB型胃炎、萎缩性全胃炎
特殊类型		
化学性胃病	NSAIDs、胆汁反流、其他化学刺激	反应性胃病、反流性胃病
放射性	射线损伤	
淋巴细胞性	免疫反应性? 麦胶? 药物性、Hp? 特发性?	乳糜泻相关性；痘疹样胃炎
非感染性肉芽肿胃炎	Crohn's病；结节病、外源性物质特发性?	孤立性肉芽肿胃炎
嗜酸细胞性胃炎	食物过敏、其他过敏源?	食物过敏
其他感染性胃炎	细菌(除外 Hp) 病毒、霉菌、寄生虫	蜂窝织炎、气肿性胃炎，巨细胞病毒胃炎 异尖线虫病

【病因与发病机制】

（一）生物因素　幽门螺杆菌（*Helicobacter pylori*，Hp）感染是慢性胃炎的主要病因，90%以上的慢性胃炎有Hp感染。Hp为革兰阴性微需氧菌，呈弯曲螺旋状，一端带有2～6根鞭毛，仅寄居于胃上皮细胞表面，在胃小凹上部胃上皮表面和黏液层中最易找到，亦可侵入到细胞间隙中，其致病机制与以下因素有关：①Hp产生多种酶如尿素酶及其代谢产物氨、过氧化氢酶、蛋白溶解酶、磷脂酶A等，对黏膜有破坏作用；②Hp分泌的细胞毒素（cytotoxin）如含有细胞毒素相关基因（*cagA*）和空泡毒素基因（*vagA*）的菌株，可导致胃黏膜细胞的空泡样变性及坏死；③Hp抗体可造成自身免疫损伤。

（二）免疫因素　胃体萎缩为主的慢性胃炎发生在自身免疫基础上，又称之为自身免疫性胃炎，或称A型萎缩性胃炎。患者血清中能检测到壁细胞抗体（parietal cell antibody，PCA），伴有恶性贫血者还能检出内因子抗体（intrinsic factor antibody，IFA）。壁细胞抗原和PCA形成的免疫复合体在补体参与下，破坏壁细胞。IFA与内因子结合后阻断维生素B_{12}与内因子结合，导致恶性贫血。

（三）物理因素　长期饮浓茶、烈酒、咖啡，吃过热、过冷或过于粗糙的食物，可导致胃黏膜的反复损伤。

（四）化学因素　长期大量服用非甾体类抗炎药如阿司匹林、吲哚美辛等可抑制胃黏膜前列腺素的合成，破坏黏膜屏障；烟草中的尼古丁不仅可影响胃黏膜的血液循环，还可导致幽门括约肌功能紊乱，造成胆汁反流；各种原因的胆汁、胰液和肠液反流均可破坏黏膜屏障造成胃黏膜慢性炎症改变。

（五）其他　慢性胃炎的萎缩性病变的发生率随年龄而增加。

【病理】

（一）黏膜慢性炎症　固有膜内有炎性细胞浸润为特征，炎症细胞以淋巴细胞为主。可见灶性出血。根据慢性炎症细胞密集程度和浸润深度分级，以前者为主。①正常：单个核细胞每高倍视野不超过5个，如数量略超正常而内镜无明显异常时，病理可诊断为无明显异常；②轻度：慢性炎症较少并局限于黏膜浅层，不超过黏膜层的1/3；③中度：慢性炎症细胞较密集，超过黏膜层1/3，达到2/3；④重度炎症：慢性炎症细胞密集，占黏膜全层。活动性炎症表现为在慢性炎症背景上有中性粒细胞浸润。

（二）腺体萎缩　胃黏膜萎缩是指胃固有腺体（幽门腺或泌酸腺）减少，组织学上有两种类型：①化生性萎缩：胃固有腺体被肠化或假幽门化生腺体替代；②非化生性萎缩：胃黏膜层固有腺体被纤维组织或纤维肌性组织替代或炎性细胞浸润引起固有腺体数量减少。萎缩程度以固有腺体减少量来计算。

（三）化生　慢性胃炎胃黏膜萎缩性病变中常见有肠上皮化生（intestinal metaplasia，肠化）和假幽门腺化生（pseudopyloric metaplasia）。前者指肠腺样腺体替代了胃固有腺体；后者指胃体泌酸腺的颈黏液细胞增生，形成幽门腺样腺体，它与幽门腺在组织学上一般难以区别，病理检查时应注意所取黏膜确实来自胃体部而非幽门部。一般的胃黏膜化生指肠化生。根据细胞形态及分泌的黏液类型，用组织化学和酶学方法将其分为小肠型完全肠化、小肠型不完全肠化、大肠型完全肠化、大肠型不完全肠化。肠化是一种老年化改变，与胃癌关系有限。临床定义为癌前状态。

（四）上皮内瘤变　上皮内瘤变（intraepithelial neoplasia）与异型增生（dysplasia）、不典型增生同义，系指腺管及表面上皮在增生中偏离正常分化所产生的形态和功能异常。细胞核多形性，核染色过深，核浆比例增大，胞浆嗜碱性，细胞极性消失。黏液细胞、主细胞和壁细胞之间差别消失。胃上皮分泌产物改变或消失，腺管结构不规则。上皮内瘤变可见于炎症、糜烂、溃疡、胃息肉或胃癌边缘黏膜上，本身尚不是癌，但可能恶变，也可能长期保持原状，甚至自然地或在某些药物作用下退变回复。上皮内瘤变是WHO国际癌症研究署推荐使用的术语，更强调肿瘤演进的过程，分为低级别（low grade neoplasia）和高级别（high grade neoplasia）。表18-5-2显示了WHO于2002年修订的Vienna胃黏膜上皮病变分类及处理原则。上皮内瘤变临床定义为癌前病变。

表18-5-2　修订的消化道上皮性肿瘤新国际分类（Vienna分类）

类别	诊　断	临床处理建议
1	非肿瘤病变	选择性随访
2	不能明确肿瘤性病变	随访
3	低级别上皮内瘤变 低度异型性腺瘤 低度异型增生	内镜切除或随访
4	高级别上皮内瘤变 高度异型性腺瘤/异型增生 非浸润癌（原位癌） 疑浸润癌 黏膜内癌	内镜或外科手术切除
5	浸润黏膜下层癌	外科手术切除

（五）其他组织学特征　分非特异性和特异性两类，不需要分级。前者如淋巴滤泡、小凹上皮增生、胰腺化生等；后者如肉芽肿、集簇性嗜酸性粒细胞浸润、明显上皮内淋巴细胞浸润和特异性病原体等。

【临床表现】

慢性胃炎缺乏特异性症状，并且症状的轻重与胃黏膜

的病变程度并非一致。大多数患者常无症状或有程度不等的消化不良症状如上腹隐痛、食欲缺乏、餐后饱胀、反酸、恶心等。严重萎缩性胃炎患者可有贫血、消瘦、舌炎、腹泻等。

【辅助检查】

（一）胃液分析 测定基础胃液分泌量（BAO）及注射组胺或五肽胃泌素后测定最大泌酸量（MAO）和高峰泌酸量（PAO）以判断胃泌酸功能。

（二）血清学检测 包括胃泌素水平、壁细胞抗体、内因子抗体、胃泌素抗体、血清维生素 B_{12} 浓度和胃蛋白酶原Ⅰ/Ⅱ（PGⅠ/Ⅱ）等。

（三）胃镜和活组织检查 是诊断慢性胃炎的主要方法。包括内镜诊断和病理诊断两部分。内镜下可描述为充血水肿（单纯性胃炎），或者伴有平坦糜烂、隆起糜烂、出血、粗大皱襞或胆汁反流等征象，病理评定为非萎缩性（浅表性）胃炎和萎缩性胃炎。同时评估萎缩程度、肠化生以及上皮内瘤变存在与否及其程度。新型内镜技术应用于临床，对于胃癌癌前状态和癌前病变的检出率大大提高。

（四）幽门螺杆菌检查 包括有创检查和无创检查。有创检查主要指通过胃镜检查获得胃黏膜标本的相关检查，包括快速尿素酶试验、病理 Hp 检查（HE 或 Warthin-Starry 或 Giemsa 染色）、组织细菌培养、组织 PCR 技术。前两种检查常应用于临床，后两种作为科研在特殊患者采用。无创检查指不需要通过胃镜检查获得标本，包括血清抗体检测、^{13}C 或 ^{14}C 尿素呼吸试验、粪幽门螺杆菌抗原检测（多用于儿童）等方法。前者通常应用于流行病学调查，后两种方法应用于临床，并作为幽门螺杆菌根除治疗后评价疗效的主要方法。需要注意的是，抗生素及抑酸药物影响 Hp 检查，复查时需要停用抑酸药物 2 周或者抗生素 4 周。

【诊断与鉴别诊断】

本病的诊断主要有赖于胃镜检查和直视下胃黏膜多部位活组织病理学检查。由于慢性胃炎的病变有局灶性分布，作活检时宜多部位取材。一般胃角部萎缩和肠化较严重，亦是上皮内瘤变好发部位。PGⅠ/Ⅱ比值进行性降低与胃黏膜萎缩进展相关。

通过胃镜检查能明确慢性胃炎的诊断，同时对胃癌、消化性溃疡等疾病也可以排除。需要注意的是消化不良症状并不一定由慢性胃炎引起，当按慢性胃炎处理后症状改善不明显时，需要考虑其他疾病如胆囊疾病、胰腺疾病等，可通过超声检查、生化检查等排除。

【治疗】

慢性胃炎的治疗包括病因治疗、对症治疗，无症状的慢性非萎缩性胃炎可不做任何处理，慢性胃炎需要根据不同的临床症状和内镜及病理改变选择不同的治疗。

1. 饮食 宜选择易消化无刺激性的食物，少吃过酸过甜的食物及饮料，忌烟酒、浓茶、咖啡，进食细嚼慢咽等。

2. 去除病因 避免服用损伤胃黏膜的药物，如阿司匹林、吲哚美辛等。

3. 根除 Hp 治疗 对慢性胃炎伴胃黏膜萎缩、肠化，慢性胃炎伴消化不良症状，计划长期使用 NSAIDs，有胃癌家族史者应给予根除 Hp 治疗。根除 Hp 治疗能使部分患者消化不良症状消失，同时减轻炎症、减少肠上皮化生的发生或者进展。对 Hp 感染有效的药物包括铋剂（RBC）、阿莫西林、克拉霉素、四环素、甲硝唑、替硝唑、呋喃唑酮、左氧氟沙星等。质子泵抑制药（PPI）对 Hp 有较强的抑制作用，能加强抗菌药物的杀菌活性。临床常用的一线根除 Hp 治疗方案为 PPI 或铋剂加 2 种抗生素。为减少耐药发生，也可选择铋剂加 PPI 加 2 种抗生素的四联治疗方案作为一线治疗方案。表 18-5-3 是 2007 年我国庐山 Hp 共识会议推荐的根除 Hp 治疗方案。

表 18-5-3 推荐的根除幽门螺杆菌治疗方案

方案与用药	用法	疗程
一线方案		
1. PPI/RBC 标准剂量＋克拉霉素 0.5g＋阿莫西林 1.0g	2 次/日	7～10 天
2. PPI/RBC 标准剂量＋克拉霉素 0.5g 或阿莫西林 1.0g＋甲硝唑 0.4g 或呋喃唑酮 0.1g	2 次/日	7～10 天
3. PPI 标准剂量＋RBC 标准剂量＋克拉霉素 0.5g＋阿莫西林 1.0g	2 次/日	7～10 天
4. PPI 标准剂量＋RBC 标准剂量＋克拉霉素 0.5g＋甲硝唑 0.4g 或呋喃唑酮 0.1g	2 次/日	7～10 天
补救治疗方案		
5. PPI 标准剂量＋铋剂标准剂量＋呋喃唑酮 0.1g＋阿莫西林 1.0g	2 次/日	7～14 天
6. PPI 标准剂量＋阿莫西林 1.0g＋左氧氟沙星 0.2g	2 次/日	7～14 天

注：方案中甲硝唑 0.4g 可用替硝唑 0.5g 代替

当甲硝唑耐药率≤40%时，首先考虑 PPI＋甲硝唑＋阿莫西林或者克拉霉素方案

当克林霉素耐药率≤15%～20%时，首先考虑 PPI＋克拉霉素＋阿莫西林或者甲硝唑

4. 对症治疗 无症状可以随访；以反酸、腹痛为主要表现，尤其内镜下表现糜烂的病例，可给予抑酸治疗。消化不良以腹胀、早饱为主，应用促动力药物如甲氧氯普胺、多潘立酮、莫沙必利等治疗有助于改善症状。存在胆汁反流可给予中和胆汁的黏膜保护药如铝碳酸镁、瑞巴派特等。萎缩性胃炎伴恶性贫血者可给予维生素 B_{12} 和叶酸；中药

及维生素类药物对肠上皮化生可能有益。存在心理因素可以考虑心理干预。

5. 癌前病变的干预　内镜下治疗是胃癌前病变治疗的重要手段之一，其中包括内镜下黏膜切除术、内镜黏膜下剥离术、内镜下高频电切治疗、内镜下氩气刀治疗、内镜下激光治疗、内镜下微波治疗等。

【预后与随访】

慢性胃炎一般预后良好，但伴有萎缩、肠化生、不典型增生应定期随访胃镜检查及病理组织学检查。2011年欧洲发表了胃癌前状态（萎缩、肠化生）和胃癌前病变（上皮内瘤变）的处理指南，建议伴有萎缩和（或）肠化生的患者：轻中度病变且局限于胃窦的患者无其他高危因素可不需要随访，而重度或累及胃体胃窦的患者需3年随访1次胃镜；上皮内瘤变患者：有明确病灶，均应行内镜下切除；未发现明确病灶的，低级别者建议12个月内随访胃镜，高级别者需立即行内镜下切除大块病灶活检并至少于6～12个月内复查。

三、特殊类型胃炎

（一）急性腐蚀性胃炎　急性腐蚀性胃炎（acute corrosive gastritis）是由于吞服强酸、强碱或其他腐蚀剂所引起的胃壁的腐蚀性炎症。

病理变化的轻重取决于腐蚀剂的性质、浓度、剂量、当时胃内情况（空腹与否）、有无呕吐以及是否得到及时抢救等因素。主要的病理变化为黏膜充血、水肿和黏液增多。严重者可发生糜烂、溃疡、坏死黏膜剥脱，甚至穿孔，后期可引起消化道狭窄。一般同时出现食管和胃贲门部的损害，并且更为严重。

吞服腐蚀剂后，最早出现的症状为口腔、咽喉、胸骨后及中上腹部剧烈疼痛，常伴有吞咽疼痛、咽下困难、频繁的恶心呕吐。患者可发生虚脱或休克。严重病例可出现食管或胃穿孔的症状。唇、口腔及咽喉黏膜与腐蚀剂接触后，可产生颜色不同的灼痂。例如：与硫酸接触后呈黑色痂，盐酸结灰棕色痂，硝酸结深黄色痂，醋酸或草酸结白色痂，强碱使黏膜透明水肿。因此，应特别注意观察口腔黏膜的色泽变化，以助于各种腐蚀剂中毒的鉴别。

诊断首先要问清病史，着重询问腐蚀剂的种类、吞服量与吞服时间；检查唇与口腔黏膜痂的色泽，呕吐物的色、味及酸碱反应；收集剩下的腐蚀剂作化学分析，对于鉴定其性质最为可靠。在急性期内，禁忌X线钡餐及胃镜检查，以避免食管、胃穿孔。

腐蚀性胃炎是一种严重的急性中毒，必须积极抢救。吞服强酸、强碱者严禁洗胃。可服牛奶、蛋清或植物油，也可用液态黏膜保护药，但不宜用碳酸氢钠中和强酸，以免产生二氧化碳导致腹胀，甚至胃穿孔。剧痛时可用吗啡、哌替啶（度冷丁）镇痛。若有继发感染，应选用抗菌药物。抑酸药物应静脉给予，剂量足够并维持到口服治疗开始以减少胃酸对破损胃黏膜病灶的损伤。在病情好转后1个月或更长时间，可施行X线碘水检查了解食管损伤程度和范围，内镜检查了解胃黏膜病变情况。对局限性狭窄可施行内镜下治疗如内镜下球囊扩张术。反复狭窄也可采用腹膜支架治疗、手术治疗等。

（二）急性化脓性胃炎　急性化脓性胃炎（acute suppurative gastritis）又称急性蜂窝组织胃炎（acute phlegmonous gastritis），是胃壁细菌感染引起的急性化脓性炎症，以黏膜下层最为明显，个案报道继发于AIDS、肿瘤化疗、应用免疫抑制药物等。发病多由化脓菌通过血液循环或淋巴播散至胃壁所致；亦可继发于胃部疾病（如胃溃疡穿孔、胃壁异物嵌顿、胃内镜下治疗或外科手术等），由致病菌直接从溃疡或病灶进入胃壁，引起蜂窝织炎。

本病起病突然且凶险，以全身败血症和急性腹膜炎症为其主要临床表现，常有上腹剧痛、寒战、高热、上腹部肌紧张和明显压痛。可并发胃穿孔、腹膜炎、血栓性门静脉炎及肝脓肿。周围血白细胞增多，以中性粒细胞为主。早期进行胃镜检查可判断病变范围和程度，但穿孔风险大，需慎用。

应及早给予积极治疗，大剂量敏感抗生素控制感染，纠正休克、水与电解质紊乱等。如病变局限而形成脓肿者，可考虑内镜下治疗或患者全身情况许可时，行胃部分切除术。

（三）巨大胃黏膜肥厚症　巨大胃黏膜肥厚症（giant hypertrophic gastropathy）又称Menetrier病，由Menetrier于1988年首先提出，病因尚不清楚，近年来有报道可能与幽门螺杆菌感染有关。常见于50岁以上男性。临床表现有上腹痛、体重减轻、水肿、腹泻。无特异性体征，可有上腹部压痛、水肿、贫血及低蛋白血症。粪隐血常阳性。内镜可见胃底、胃体部黏膜皱襞粗大、曲折迂回呈脑回状，有的呈结节状或融合为息肉样隆起，大弯侧较明显。皱襞嵴上可有多发性糜烂或溃疡。组织学显示胃小凹增生、延长，伴明显囊状扩张，炎症细胞浸润不明显。胃底腺主细胞和壁细胞相对减少，代之以黏液细胞化生，造成低胃酸分泌。由于血浆蛋白经增生的胃黏膜漏入胃腔，可有低蛋白血症。超声胃镜能清晰显示黏膜第二层明显增厚改变，超声图像为低回声间以无回声改变，可帮助诊断。本病需与淋巴结、皮革胃、胃Crohn's病等鉴别。本症8%～10%可发生癌变，故应对患者密切随访观察。

（四）其他　胃假性淋巴瘤（pseudolymphoma）也称反应性淋巴滤泡性胃炎（reactive lymphoid follicular gastritis），是胃黏膜局限性或弥漫性淋巴细胞明显增生的良性疾病，诊断依赖病理。化学性或反应性胃炎：多见于化学药物刺激、服用NSAIDs或胃部分切除术后胆汁反流的患者；病例表现为胃小凹上皮增生、固有膜水肿和平滑肌增生，慢性炎症细胞数量正常或轻度增加。放射性胃炎：多继发于放疗，呈进行

性发展，可出现糜烂、溃疡甚至出血。感染性胃炎：结核、真菌、病毒、寄生虫等均可引起，治疗上主要治疗原发病为主。肉芽肿性胃炎：是胃黏膜层或深层的慢性肉芽肿性病变，可见于 Crohn's 病、结节病等，深部胃黏膜活检有助于诊断。嗜酸性胃炎：与过敏或免疫机制有关，胃黏膜活检见嗜酸性粒细胞浸润，外周血嗜酸细胞增多，本病常有局限性，肾上腺皮质激素治疗有效。

参考文献

1. 中华医学会消化病学分会. 中国慢性胃炎共识意见. 胃肠病学，2006，11(11)：674-684.

2. 第三次全国幽门螺杆菌感染若干问题共识报告. 中国消化内镜，2008，2(6)：32-38.

3. Dinis-Ribeiro M，Areia M，de Vries AC，et al. Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS)：guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE)，European Helicobacter Study Group (EHSG)，European Society of Pathology (ESP)，and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). Endoscopy，2012，44(1)：74-94.

4. Washington MK，Richard M，Peek Jr. Gastritis and gastropathy. In Yamada T ed. Textbook of Gastroenterology. 5th ed. UK：Blackwell publishing Ltd.，2009，1005-1021.

第二节 消化性溃疡

戎兰 孙大裕

消化性溃疡(peptic ulcer，PU)指胃肠道黏膜被胃酸和胃蛋白酶消化而发生的溃疡，好发于胃和十二指肠，也可发生在食管下段、小肠、胃肠吻合术后吻合口，以及异位的胃黏膜，如位于肠道的 Meckel 憩室。胃溃疡(gastric ulcer，GU)和十二指肠溃疡(duodenal ulcer，DU)是最常见的消化性溃疡。

【流行病学】

消化性溃疡是一种全球性多发性疾病，欧美文献报道患病率为 6%～15%。

男性患消化性溃疡病的人数多于女性，男女之比 GU 为 4.4～6.8∶1，DU 为 3.6～4.7∶1。DU 比 GU 多见，为 1.5～5.6∶1，在胃癌高发区则 GU 多于 DU。DU 多见于青壮年，GU 多见于中老年，前者发病高峰比后者早 10 年。本病具有显著的地理环境差异性，我国南方患病率高于北方，城市高于农村，这可能与饮食习惯、工作节奏有关。发作有季节性，秋冬和冬春之交是高发季节。根除幽门螺杆菌明显地降低了溃疡的复发率。

【病因与发病机制】

消化性溃疡的发生是一种或多种侵袭损害因素对黏膜破坏超过黏膜抵御损伤和自身修复能力所引起的综合结果。1910 年 Schwartz 首先提出"无酸，无溃疡"的概念，这是消化性溃疡病因认识的起点，也是治疗消化性溃疡理论基础之一。1983 年 Marshall 和 Warren 从人体胃黏膜活检标本中找到幽门螺杆菌(Helicobacter pylori，Hp)，近来认为 Hp 与消化性溃疡有密切关系。此外胃肠黏膜防御作用的削弱以及药物、神经精神等因素与消化性溃疡发病也有密切关系。

(一) 胃酸和胃蛋白酶 胃酸与胃蛋白酶的自身消化是形成消化性溃疡的主要原因。盐酸是胃液主要成分，由壁细胞分泌。胃蛋白酶原由胃体和胃底部的主细胞分泌，胃蛋白酶原经盐酸激活转化成胃蛋白酶，pH 值 1～3 时胃蛋白酶最活跃，能水解食物蛋白、胃黏液中糖蛋白，甚至自身组织蛋白，pH 值>4 时活性迅速下降。胃酸和胃蛋白酶增高均可引起消化性溃疡，但胃蛋白酶原激活依赖胃酸的存在，因此胃酸的存在是溃疡发生的决定性因素。

胃酸分泌受神经、体液调节。已知壁细胞膜含有 3 种刺激胃酸分泌的兴奋性受体，即组胺受体(histamine receptors)、胆碱能受体(cholinergic receptors)和胃泌素受体(gastrin receptors)，这些受体与相应的刺激物组胺、乙酰胆碱和胃泌素结合后，激活细胞内第二信使，促进胃酸分泌，三者间对调节胃酸分泌是相互联系、相互协调。壁细胞上还存在抑制性前列腺素受体和生长抑素受体，能抑制和调控胃酸的分泌。壁细胞顶端存在分泌性膜结构及 H^+K^+-ATP 酶(又称氢离子泵或质子泵)。壁细胞兴奋后，含质子泵的管泡移向细胞的顶端，将 H^+ 从壁细胞内转送到分泌小管腔后入胃腔，又将分泌小管内 K^+ 摄入壁细胞质中，泌酸过程中由 ATP 提供能量。胃酸分泌是通过神经内分泌调节，经过不同步骤引起质子泵泌酸的一个最终的共同环节。

DU 者胃酸分泌量明显增高，而 GU 发病过程中除幽门前区溃疡者外胃酸分泌量大多正常甚至低于正常。胃酸分泌增多的因素包括：

1. **壁细胞数量增多** 可能与遗传因素和(或)胃酸分泌刺激物(如胃泌素)长期作用的结果。

2. **壁细胞对刺激物质的敏感性增强** 可能与患者壁细胞上与胃泌素结合的受体亲和力增加或体内抑制胃泌素分泌的物质减少有关。

3. **胃酸分泌正常反馈抑制机制缺陷** 正常人胃窦部的 pH 降至 2.5 以下时，明显抑制 G 细胞分泌的胃泌素。此外，当食糜和胃酸进入十二指肠后，刺激十二指肠和小肠黏膜释放胰泌素、胆囊收缩素和血管活性肠肽(VIP)等，这些激素具有抑制胃酸分泌的作用。部分 DU 存在胃窦部 G 细胞功能亢进和胃酸反馈抑制作用缺陷。

4. **迷走神经张力增高** 迷走神经释放乙酰胆碱，后者兼有直接刺激壁细胞分泌盐酸和刺激 G 细胞分泌胃泌素的作用。

(二) 幽门螺杆菌　大多数研究已证实消化性溃疡与Hp有密切相关性。约70%GU及95%～100%DU均感染Hp。前瞻性调查显示Hp感染者溃疡发生率约13%～23%，显著高于不伴Hp感染者。根除Hp可有效促进溃疡愈合、缩短溃疡愈合时间和减少溃疡复发。Hp感染导致消化性溃疡的发病机制尚未完全阐明，Hp造成的胃炎和胃黏膜屏障的损害是促使消化性溃疡发生和难于愈合的重要因素。(见慢性胃炎章节)

(三) 非甾体类抗炎药　非甾体类抗炎药(non-steroidal anti-inflammatory drugs，NSAIDs)近年来临床应用越来越广泛，是引起消化性溃疡另一个重要因素，常见的药物有阿司匹林、吲哚美辛、舒林酸、吡罗昔康、乙酰氨基酚和保泰松等。

1. NSAIDs溃疡的发生机制　NSAIDs通过局部作用和系统反应两方面导致黏膜损伤。①局部作用：尤其是弱酸脂溶性药物，在胃酸环境中溶解成非离子状态，药物易通过黏膜细胞膜进入细胞内，使细胞酸化，增加上皮黏膜细胞的通透性，增加氢离子的反弥散，破坏黏液-碳酸氢盐屏障稳定性，干扰细胞的修复和重建。②系统反应：是引起包括溃疡在内的NSAIDs消化道不良反应的重要因素。NSAIDs进入血液循环后与血浆白蛋白结合，抑制环氧合酶-1(cyclooxygenase，COX-1)活性，导致内源性前列腺素合成减少，削弱了胃黏膜屏障对侵袭因子的防御能力。

2. NSAIDs溃疡的发生危险因素　NSAIDs溃疡的发生危险与服用NSAIDs的种类、剂量、疗程长短、患者年龄(>60岁)及抗凝药物和肾上腺皮质激素使用有关。女性、Hp感染、吸烟、饮酒、心血管疾病是可能的危险因素。约66%长期使用NSAIDs者胃十二指肠黏膜可出现病变，大多数表现为浅表性损伤，如糜烂、出血等，长期服药者可诱发消化性溃疡，由于胃黏膜接触摄入NSAIDs时间较十二指肠黏膜长，故溃疡好发于胃窦部和幽门前区，GU发病率为10%～20%，DU发病率为2%～5%。NSAIDs妨碍溃疡的愈合，使溃疡者出现严重并发症的危险性增加4～6倍，如出血、穿孔。

(四) 其他危险因素　不良的饮食和生活习惯如长期吸烟使消化性溃疡发病率显著增高，并且不利于溃疡的愈合和容易复发。这是由于烟草刺激胃酸分泌增加，血管收缩，抑制胰液和胆汁的分泌而减弱其在十二指肠内中和胃酸的能力，导致十二指肠持续酸化；使幽门括约肌张力减低，胆汁反流，破坏胃黏膜屏障。因此咖啡、浓茶、烈酒、辛辣食品等，以及偏食、饮食过快等不良饮食习惯，均易引起消化不良症状，但尚无确切资料证明可增加溃疡的发病率。高盐可损伤胃黏膜，增加GU发生的危险性。

1. 胃十二指肠运动异常　胃排空加快，使十二指肠中酸负荷量增加，黏膜易受损，诱发DU。部分GU者存在胃排空延迟和十二指肠-胃反流，刺激胃窦部G细胞分泌胃泌素，增加胃酸的分泌。十二指肠-胃反流液中有胆汁、胰液、溶血卵磷脂等直接损伤胃黏膜屏障。

2. 心理因素　长期精神紧张、焦虑或情绪波动人易罹患消化性溃疡。应激事件如车祸等因素往往可引起应激性溃疡或促发消化性溃疡急性穿孔。心理因素可能通过迷走神经兴奋影响胃十二指肠分泌、运动及黏膜血流的调节，如愤怒使胃液分泌增加，抑郁则使胃液分泌减少。

3. 与消化性溃疡相关疾病　有些疾病的消化性溃疡发病率明显增高，密切相关的疾病有胃泌素瘤、多发内分泌肿瘤Ⅰ型、系统性肥大细胞增多症、慢性肺部疾病、尿毒症、肝硬化、肾结石等。可能有关的疾病有原发或继发性甲状腺功能亢进、原发性红细胞增多症、克罗恩病、慢性胰腺炎等。

4. 遗传因素　消化性溃疡患者一级亲属中发病率明显高于对照人群，单卵双生儿患溃疡病者高于双卵双生儿，因此遗传素质可能是消化性溃疡发病的因素之一。流行病学调查示O型血者DU发病率较其他血型高30%～40%，然而O型血者胃上皮细胞表面的黏附受体有利于Hp的定植，同时家族中感染的Hp多为同一菌株，提示家族溃疡聚集现象与Hp感染有关，而不仅仅是遗传起作用。

【病理】

(一) 溃疡的形态特征

1. 部位　GU多发生于胃小弯，尤其是胃角。也可见于胃窦或高位胃体，胃大弯和胃底较少见。在组织学上胃溃疡常发生于胃窦幽门腺和胃体胃底腺移行交界处的幽门腺区侧，随着年龄增大幽门腺区沿胃小弯向胃的近端上移扩大，故老年人溃疡有时发生于胃体中上部，称高位溃疡。胃大部切除术后发生的吻合口溃疡，则多见于吻合口空肠侧。DU主要见于球部，约5%见于球部以下部位，称球后溃疡。在球部的前后壁或大、小弯侧同时见有溃疡，称对吻溃疡。

2. 数目　消化性溃疡绝大多数是单个发生，2个以上溃疡并存时，称多发性溃疡。GU与DU并存时称复合性溃疡。

3. 大小　DU的直径一般<1cm；GU直径一般<2.5cm，但直径>2.5cm～4cm的巨大溃疡并非罕见，需与恶性肿瘤鉴别。

4. 形态　典型的活动期溃疡呈圆形或卵圆形，溃疡边缘常有充血水肿，称为"环堤"。溃疡基底光滑、清洁，表面常覆以白或灰黄色苔膜。

5. 深度　溃疡有不同深度，浅者仅累及黏膜肌层，深者可贯穿肌层，造成穿孔。

(二) 溃疡的组织病理变化　溃疡活动期，在溃疡的底部，由表面向深部依次分为4层：①第一层为急性炎性渗出物，系由坏死的细胞、组织碎片和纤维蛋白样物质组成；②第二层为以中性粒细胞为主的非特异性细胞浸润所组成；③第三层为肉芽组织层，含有增生的毛细血管、炎症细

胞和结缔组织的各种成分；④最底层为纤维样或瘢痕组织层，呈扇形，可扩展到肌层，甚至可达浆膜层。溃疡边缘的黏膜有明显的上皮细胞再生和炎症性变化，并常见腺体有肠化生。

【临床表现】

本病患者临床表现不一，多数表现为中上腹反复发作性节律性疼痛，少数患者无症状，或以出血、穿孔等并发症发生作为首次症状。

（一）疼痛

1. 部位　大多数患者以中上腹疼痛为主要症状。少部分患者无疼痛表现，特别是老年人溃疡、维持治疗中复发性溃疡和 NSAIDs 相关性溃疡。疼痛的机制尚不十分清楚，食物或制酸药能稀释或中和胃酸，呕吐或抽出胃液均使疼痛缓解，提示疼痛的发生与胃酸有关。DU 疼痛多位于中上腹部，或在脐上方，或在脐上方偏右处；GU 疼痛多位于中上腹稍偏高处，或在剑突下和剑突下偏左处。胃或十二指肠后壁溃疡，特别是穿透性溃疡可放射至背部。

2. 程度和性质　隐痛、钝痛、灼痛或饥饿样痛。持续性剧痛提示溃疡穿透或穿孔。

3. 节律性　溃疡疼痛与饮食之间可有明显的相关性和节律性。DU 疼痛好发于二餐之间发生，持续不减直至下餐进食或服制酸药物后缓解。一部分 DU 患者，由于夜间的胃酸较高，可发生半夜疼痛。GU 疼痛的发生较不规则，常在餐后 1 小时内发生，经 1～2 小时后逐渐缓解，直至下餐进食后再复出现。

4. 周期性　反复周期性发作是消化性溃疡特征之一，尤以 DU 更为突出。上腹疼痛发作可持续几天、几周或更长，继以较长时间的缓解。以秋末至春初较冷的季节更为常见。有些患者经过反复发作进入慢性病程后，可失去疼痛的节律性和周期性特征。

5. 影响因素　疼痛常因精神刺激、过度疲劳、饮食不慎、药物影响和气候变化等因素诱发或加重。可因休息、进食、服制酸药、以手按压疼痛部位、呕吐等方法而减轻或缓解。

（二）其他症状　本病除中上腹疼痛外，尚可有唾液分泌增多、胃灼热、反胃、嗳酸、嗳气、恶心、呕吐等其他胃肠道症状。但这些症状均缺乏特异性。

（三）体征　溃疡发作期，中上腹部有局限性压痛，程度不重，其压痛部位多与溃疡的位置基本相符。

【特殊类型的消化性溃疡】

（一）无症状型溃疡　约 15%～30%消化性溃疡者无明显症状，常因其他疾病作胃镜或 X 线钡餐检查时偶然被发现；或当发生出血或穿孔等并发症时，甚至于尸体解剖时始被发现。这类消化性溃疡可见于任何年龄，但以老年人尤为多见。NSAIDs 溃疡占无症状性溃疡的 30%～40%。

（二）老年人消化性溃疡　GU 多见，也可发生 DU。统计资料表明，GU 的发病率随年龄增加而增加。临床表现可不典型，多发生于高位胃体的后壁或小弯，应与胃癌鉴别诊断。

（三）幽门管溃疡　幽门管位于胃远端，与十二指肠交接。与 DU 相似，幽门管溃疡常伴胃酸分泌过高，餐后可立即出现中上腹疼痛，程度较为剧烈而无节律性，抑酸疗效差。由于幽门管易痉挛和瘢痕形成，常引起梗阻而呕吐，或出现穿孔和出血。

（四）球后溃疡　一般指位于十二指肠乳头近端溃疡，约占消化性溃疡的 5%。常为慢性。穿孔时易穿透至浆膜腔进入胰腺及周围脏器。夜间腹痛和背部放射性疼痛多见，常并发大量出血，内科治疗效果较差。

（五）复合性溃疡　胃与十二指肠同时存在溃疡，多数是 DU 的发生在先，本病约占消化性溃疡的 7%。

（六）难治性溃疡（refractory peptic ulcer）　诊断尚无统一标准，通常指经正规治疗（DU 8 周，GU 12 周）后，仍有腹痛、呕吐和体重减轻等症状的消化性溃疡。可能为穿透性溃疡或特殊部位的溃疡，如球后和幽门管溃疡，应与其他疾病鉴别：如胃泌素瘤、系统性肥大细胞增生、克罗恩病、真红细胞增多症、消化道淀粉样变、淋巴瘤、血管炎、局部放疗后。

（七）应激性溃疡　指在严重烧伤、颅脑外伤、脑肿瘤、严重外伤和大手术、严重的急性或慢性内科疾病（如脓毒血症）等应激的情况下，在胃或十二指肠、食管产生的急性黏膜糜烂和溃疡。严重烧伤引起的急性应激性溃疡又称为 Curling 溃疡；颅脑外伤、脑肿瘤或颅内神经外科手术引起的溃疡亦称为 Cushing 溃疡。可能发病机制为：①应激时出现胃酸分泌过多，黏液分泌不足，胃黏膜屏障受损，黏膜自身消化形成溃疡；②应激时交感神经兴奋，黏膜下层的动静脉短路开放，黏膜缺血；③败血症和烧伤可导致弥散性血管内凝血，引起胃黏膜内小血栓形成，导致黏膜损伤。主要表现是大出血，较难以控制。内镜检查时溃疡多发生于高位胃体，呈多发性浅表性不规则的溃疡，直径在 0.5～1.0cm，甚至更大，周围水肿不明显，没有纤维化，溃疡愈合后一般不留瘢痕。

（八）Dieulafoy 溃疡　是引起上消化道出血的少见原因之一，病情凶险，病死率高。多发生于距贲门 6cm 以内的胃底贲门部。黏膜破溃较小，仅限于黏膜肌层的浅溃疡，但黏膜下有易破裂出血的管径较粗的小动脉，即恒径动脉。恒径动脉是一种发育异常的血管，易形成迂曲或瘤样扩张，一旦黏膜受损，可引起大出血。

（九）Meckel 憩室溃疡　回肠末段先天性憩室内常含有异位组织，最多见是胃黏膜，其次是胰腺组织、十二指肠和空肠黏膜。异位组织分泌胃酸引起憩室和周围黏膜产生溃疡。Meckel 憩室溃疡儿童多见，表现为大量出血或穿孔。死亡者多为老年人，因延误诊断所致。

【并发症】

（一）上消化道出血　是本病最常见并发症，发生率约20%～25%。DU多于GU。10%～15%患者以出血为消化性溃疡的首见症状，出血容易复发。

临床表现取决于出血的部位、速度和出血量。如十二指肠后壁溃疡，因溃穿毗邻的胰十二指肠动脉而致异常迅猛的大量出血。出血速度快而量多者，表现为呕血及黑便；也可引起休克。出血量少，仅表现为黑便。并发出血前，溃疡局部的充血致上腹疼痛加重，出血后则因充血缓解使疼痛减轻，同时血液对胃酸的中和与稀释作用，腹痛可随之缓解。

临床表现不典型者须与急性糜烂性胃炎、食管胃底静脉曲张破裂、食管贲门撕裂症和胃癌等上消化道出血进行鉴别诊断。出血后24～48小时内进行急诊内镜检查确诊率高，必要时还可进行内镜下止血治疗。

（二）穿孔　溃疡穿透浆膜层达游离腹腔导致急性穿孔，穿孔部位多为十二指肠前壁或胃前壁。十二指肠后壁和胃后壁溃疡穿透至浆膜层，与邻近器官、组织粘连，胃肠内容物不流入腹腔在局部形成包裹性积液，称为穿透性溃疡或溃疡慢性穿孔。

急性穿孔时，临床上突然出现剧烈腹痛。常起始于右上腹或中上腹，持续而较快蔓延至全腹。也可放射至肩部（大多为右侧）。因腹痛剧烈而卧床，两腿蜷曲而不愿移动。体检腹肌强直，有压痛和反跳痛。腹部X线透视膈下有游离气体，无膈下游离气体并不能排除穿孔存在。严重穿孔患者或溃疡累及胰腺时，血清淀粉酶增高。亚急性或慢性穿孔者可有局限性腹膜炎、肠粘连或肠梗阻征象。后壁溃疡穿透时，疼痛节律可发生改变，向后背放射，抗酸治疗效果差。

需与急性阑尾炎、急性胰腺炎、宫外孕破裂等急腹症相鉴别。

（三）输出道梗阻　大多由DU和幽门管溃疡所致，溃疡周围组织的炎性充血、水肿致幽门反射性痉挛，内科治疗通常有效，称为功能性或内科性输出道梗阻。反之，由于溃疡愈合，瘢痕组织收缩或与周围组织粘连而阻塞幽门通道，则属持久性，需内镜下扩张治疗或外科手术治疗，称为器质性或外科性输出道梗阻。

梗阻引起胃潴留、呕吐是幽门梗阻的主要症状。呕吐时量大，可超过1L，内含发酵宿食，呕吐后患者可感舒适轻松。因反复大量呕吐，可致低氯低钾性代谢性碱中毒，出现呼吸短促、四肢无力、烦躁不安，甚至手足搐搦征。空腹时上腹部饱胀和逆蠕动的胃型以及上腹部振水音，是幽门梗阻的特征性体征。

（四）癌变　大多数资料报道GU癌变的发生率约1%～3%，DU不会引起癌变。对中年以上、有长期GU病史，顽固不愈、近来疼痛节律性消失、食欲缺乏、体重明显减轻和粪便隐血试验持续阳性的患者，应在内镜检查中多取活检，除外癌变。少数溃疡型胃癌可像良性溃疡那样愈合，因此胃溃疡治疗后应复查胃镜。

【影像学检查】

（一）内镜检查　是确诊消化性溃疡的主要方法，在内镜直视下可确定溃疡的部位、大小、形态与数目，结合活检病理结果，判断良恶性胃溃疡以及溃疡的生命周期。

内镜下将溃疡分为三期：①活动期（A期）：圆形或椭圆形，覆厚黄或白色苔，边缘光滑，充血水肿，呈红晕环绕；②愈合期（H期）：溃疡变浅缩小，表面薄白苔，周围充血水肿消退后可出现皱襞集中；③瘢痕期（S期）：底部白苔消失，溃疡被红色上皮覆盖，渐变为白色上皮，纠集的皱襞消失。消化性出血性溃疡内镜下一般采用Forrest分级方法初步评估溃疡的再出血风险（Ⅰa：喷射性出血；Ⅰb：活动性渗血；Ⅱa：溃疡见裸露血管；Ⅱb：溃疡附着血凝块；Ⅱc：溃疡有黑色基底；Ⅲ：溃疡基底洁净）。

（二）X线钡餐检查　钡剂填充溃疡的凹陷部分所造成的龛影是诊断溃疡的直接征象。切面观，壁龛突出胃壁轮廓以外，呈半圆形或长方形。正面观，龛影呈圆形或椭圆形的密度增深影，因溃疡周围组织炎症水肿，龛影周围可见透亮带，或因溃疡纤维组织的收缩，四周黏膜皱襞呈放射状向壁龛集中，达壁龛边缘。而局部组织痉挛、激惹和变形等征象为溃疡间接表现，特异性相对有限。

【诊断和鉴别诊断】

病史是诊断消化性溃疡的初步依据，根据本病具有慢性病程、周期性发作和节律性中上腹疼痛等特点，可作出初步诊断。内镜检查是确诊的手段。

本病应与下列疾病作鉴别：

（一）胃癌　主要手段为内镜活组织病理检查。对于怀疑恶性溃疡的患者，应行多处内镜下活检，阴性者必须短期内复查内镜并再次活检。内镜下恶性溃疡形状不规则，底凹凸不平，苔污秽，边缘结节样隆起。X线钡餐为鉴别诊断提供一定依据，龛影位于胃腔之内，边缘不整，龛影周围胃壁僵硬，呈结节状隆起，向溃疡聚集的皱襞有融合和中断现象。

（二）功能性消化不良　患者常表现为上腹疼痛、反酸、嗳气、胃灼热、上腹饱胀、恶心、呕吐、食欲缺乏等，部分患者症状可酷似消化性溃疡，易于消化性溃疡诊断相混淆。内镜检查则示完全正常或轻度胃炎。

（三）慢性胆囊炎和胆石症　对疼痛与进食油腻有关、位于右上腹、并放射至背部且伴发热、黄疸的典型病例不难与消化性溃疡作出鉴别。对不典型的患者，鉴别需借助腹部B超或内镜下逆行胆管造影检查。

（四）胃泌素瘤（gastrinoma）　又称卓-艾综合征（Zollinger-Ellison综合征），由胰腺非B细胞瘤分泌大量胃泌素

所致，肿瘤往往较小，生长慢，多为恶性。大量胃泌素导致胃酸分泌量显著增高，引起顽固性多发性溃疡，不典型部位溃疡（如十二指肠降段、横段或空肠近端等），易并发出血、穿孔，多伴有腹泻和明显消瘦。胃液分析、血清胃泌素检测和激发试验（胰泌素试验或钙输注试验阳性）有助于胃泌素瘤定性诊断，而超声检查（包括超声内镜）、CT、MRI、选择性血管造影术等有助于定位诊断。

（五）克罗恩病 累及胃和十二指肠的克罗恩病较少，不超过5%。少数有胃灼热、上腹痛、吞咽困难和呕吐，甚至幽门梗阻，大多数可无症状。内镜下表现为深溃疡或阿弗他溃疡，周围充血、结节样隆起或狭窄。部分活检标本可见肉芽肿病变有助于鉴别诊断。鉴别还可借助于超声内镜、CT、MRI和肠镜检查。

【治疗】

本病一般采取综合性治疗措施。治疗目的在于缓解临床症状，促进溃疡愈合，防止溃疡复发，减少并发症。

（一）一般治疗 避免过度紧张与劳累。溃疡活动期伴并发症时，需卧床休息。戒烟酒，避免食用咖啡、浓茶、辛辣等刺激性食物；不过饱，以防止胃窦部过度扩张而增加胃泌素的分泌。对少数伴有焦虑、失眠等症状的患者，可短期给予一些镇静药，如地西泮（定安）等。对可诱发溃疡病的药物使用时应慎重，如NSAIDs、肾上腺皮质激素、利血平等。

（二）常用治疗药物

1. 降低胃酸药物

（1）碱性制酸药：中和胃酸，降低胃蛋白酶活性，缓解疼痛，促进溃疡愈合。此类药物曾是治疗溃疡主要药物之一，如碳酸氢钠、氢氧化铝等，目前常作为止痛的辅助用药。

（2）H_2受体阻断药（H_2RA）：选择性竞争结合H_2受体，使胃酸分泌明显减少，促进溃疡愈合。已进入市场的品种有西咪替丁（cimetidine）、雷尼替丁（ranitidine）、法莫替丁（famotidine）。H_2RA有良好的疗效，价格低廉，是治疗溃疡中应用广泛的药物。DU治疗4周的愈合率为75%～95%，GU治疗8周的愈合率为80%。

（3）质子泵抑制药（PPI）：明显减少任何通路引起的酸分泌。奥美拉唑（OME）是一种苯丙咪唑硫氧化物，需酸性环境才能被激活。血浆内OME进入壁细胞后，在分泌小管的酸间隙内质子化，转化为活性物质次磺酰胺，后者与质子泵管腔面上的2个巯乙胺共价结合，对ATP酶产生不可逆的抑制作用，从而阻断酸分泌的最后步骤。待新的ATP酶合成后，酸分泌才能恢复。80%OME通过肾脏排泄。常用的PPI有奥美拉唑（治疗溃疡量20mg/d）、兰索拉唑（30mg/d），泮托拉唑（40mg/d），雷贝拉唑（10mg/d）和埃索美拉唑（20mg/d）等。常规剂量下PPI可迅速控制症状和使溃疡愈合。DU治疗2周的愈合率为70%，4周为90%，6～8周几乎全部愈合。

对长期应用PPI者血清胃泌素可以中度升高（达正常的2～3倍），但临床上尚无明显肠嗜铬细胞（ECL）增生和类癌者报道。长期抑酸可引起上腹饱胀、腹痛、便秘、恶心等消化不良表现，也可诱发胃肠道菌群过度繁殖。

2. 胃黏膜保护药

（1）铋剂：在酸性环境下铋与溃疡面的黏蛋白形成螯合剂，覆盖于胃黏膜上发挥治疗作用，促进胃上皮细胞分泌黏液，抑制胃蛋白酶活性，促进前列腺素的分泌，对胃黏膜起保护作用。能干扰Hp的代谢，可用于根除Hp的联合治疗。慢性肾功能不全者慎用，有舌苔、牙齿黑染、黑便等不良反应，为避免铋在体内过量积聚，引起脑病，不宜长期使用。

（2）硫糖铝：在酸性胃液中，凝聚成糊状黏稠物，附着黏膜表面，阻止胃酸、胃蛋白酶侵袭溃疡面，有利于黏膜上皮细胞的再生和阻止氢离子向黏膜内逆弥散，促进内源性前列腺素合成。副作用轻微，主要为便秘。

（3）米索前列醇（Misoprostol）：能抑制胃酸分泌，增加胃十二指肠黏膜黏液/碳酸氢盐分泌，增加黏膜血流量，加速黏膜修复。主要用于NSAIDs溃疡的预防。不良反应主要是腹泻，孕妇慎用，能引起子宫收缩。

（4）其他：用于保护胃黏膜的药物还有铝碳酸镁、替普瑞酮、膜固思特等。

3. 胃肠动力药物　当部分患者出现恶心、呕吐和腹胀等症状，提示有胃潴留、排空迟缓、胆汁反流或胃食管反流者，可予促进胃动力药物，如甲氧氯普胺、多潘立酮、莫沙比利、伊托比利等。

（三）药物治疗的选择

1. 治疗Hp感染　对消化性溃疡Hp阳性者，无论是溃疡初发或复发，活动或静止，有无并发症都应行Hp感染的治疗已得到国际上的共识。

胃pH值较低的环境中大多数抗生素不能穿透黏液层到达细菌，因此对Hp感染不易根除，迄今为止，也尚无单一药物能有效根除Hp感染，因而根治Hp感染通常采用以PPI或铋剂为基础联合应用2个抗生素的三联疗法或四联疗法。（具体方案见胃炎章节）

抗Hp感染治疗完成4周后应进行再次检测，了解是否达到根除Hp，可选用呼气试验和粪Hp抗原检测进行复查，呼气试验复查前1周需停止使用抗酸药物，防止检测中出现假阴性。

2. 抑制胃酸治疗　H_2RA和PPI是胃、十二指肠溃疡的抑酸首选一线药物，普遍认为PPI疗效优于H_2RA，这是由于PPI使胃内pH>3以上的时间每天长达15～17小时，而H_2RA仅为8～12小时。碱性制酸药由于溃疡愈合率低，仅作为加强止痛的辅助用药。

Hp相关性溃疡根除Hp后，再予2～4周（DU）或4～6周（GU）抑酸分泌治疗；非Hp相关溃疡如NSAIDs溃疡，

则常规抑酸治疗，DU疗程为4～6周，GU为8周。

3. NSAIDs溃疡的治疗和预防　NSAIDs相关性溃疡者应尽可能停用或减少NSAIDs用量。若病情需要长期服用NSAIDs，宜选择COX-2抑制药，减少胃肠道反应，提高患者耐受性和安全性。PPI、米索前列醇和大剂量H_2RA能促进溃疡的愈合。然而大剂量的米索前列醇可导致胃痉挛和腹泻，而小剂量治疗效果差，故预防性治疗应在个体化基础上选择用药。

Hp感染和NSAIDs是引起溃疡的两个最重要并且相互独立的致病因素。已发生NSAIDs相关性溃疡者，停用NSAIDs同时应根除Hp治疗。

4. 难治性溃疡的治疗　首先需排除Hp感染、服用NSAIDs和胃泌素瘤的可能，排除其他病因如克罗恩病所致的良性溃疡及早期溃疡型恶性肿瘤等。对难治性溃疡去除病因后，如根除Hp感染、停服NSAIDs，使用PPI或加倍剂量后大多数溃疡均可愈合。如果药物治疗失败宜考虑手术。

5. 溃疡复发的预防　抑酸分泌疗法治愈溃疡者1年内复发率约30%～50%。吸烟、胃酸分泌高、以前有过并发症、使用NSAIDs药、Hp感染等是导致溃疡复发的重要危险因素，应尽可能地消除上述危险因素。对Hp感染阳性的溃疡者，根除Hp感染后，溃疡的复发率明显降低。溃疡的愈合不仅是缺损黏膜的修复，更需要黏膜下组织结构的修复与重建，从而具备完整的黏膜防御功能。溃疡高质量愈合者1年溃疡复发率明显低于低质量愈合者，因此应同时加强胃黏膜保护剂的应用。

维持抑酸治疗是预防溃疡复发的一种治疗方法，但维持治疗需长期服药，停药后溃疡仍会复发，而根除Hp后，大部分溃疡患者复发率明显降低。因此维持抑酸和根除Hp互补治疗能更有效预防溃疡复发和减少并发症。维持治疗的指征：有复发史的非Hp、非NSAIDs溃疡者，根除Hp感染后溃疡仍复发者；Hp相关性溃疡而Hp感染未能根除者；长期服用NSAIDs者；高龄或伴有并发症不能耐受者以及伴有严重疾病者都需使用药物维持治疗。维持治疗方法：每日2次或睡前1次服用H_2RA，也可用标准PPI剂量，根据病情维持3～6个月，长者1～2年，3个月后可减为半量维持，对于老年人治疗时间甚至更长。

（四）并发症治疗

1. 大量出血　①有休克者，密切观察生命体征，补充血容量，纠正酸中毒。②局部止血药的使用，用冰水或在冰盐水150ml中加入去甲肾上腺素8mg反复灌洗胃腔，观察胃液。也可口服。老年人慎用强烈血管收缩剂。③全身用药，H_2RA和PPI抑制胃酸分泌，如奥美拉唑40mg，每12小时1次，静滴或静推，必要时可增至剂量80mg或8mg/h静脉泵入，维持使用。PPI止血效果显著优于H_2RA。生长抑素可直接抑制胃酸和胃泌素分泌，促进前列腺素合成，减少胃黏膜血流量。④内镜下止血是快速而有效的手段。

2. 急性穿孔　禁食并放置胃管抽吸胃内容物，防止腹腔继发感染。饱食后发生穿孔，常伴有弥漫性腹膜炎，需在6～12小时内施行急诊手术。慢性穿孔进展较缓慢，穿孔毗邻脏器可引起粘连和瘘管形成，必须外科手术。

3. 输出道梗阻　幽门或十二指肠梗阻的初期，功能性或器质性梗阻治疗方法基本相同，包括：①静脉输液，纠正水、电解质代谢紊乱和代谢性碱中毒，补充能量；②放置胃管，以解除胃潴留；③口服或注射H_2RA和PPI；④不全性梗阻可应用促进胃动力药，减少胃潴留。

（五）外科治疗　适应证：①急性溃疡穿孔；②穿透性溃疡；③大量或反复出血，内科治疗无效者；④器质性幽门梗阻；⑤胃溃疡癌变或癌变不能除外者；⑥顽固性或难治性溃疡，如幽门管溃疡、球后溃疡多属此类。

【预后】

由于对消化性溃疡发病机制的深入研究及抗酸药物的不断发展，内科治疗溃疡已取得良好的疗效，95%以上的消化性溃疡都可治愈。

参考文献

1. 刘文忠. 消化性溃疡//王吉耀. 内科学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2010：434-445.

2. Kuipers EJ, Blaser MJ. Acid peptic disease. Goldmanns Cecil Medicine, 24th ed. Elsevier saunders, 2012：886-895.

3. Malfertheiner P, Chan FKL, McColl KEL. Peptic ulcer disease. Lancet, 2009, 374 (9699)：1449-1461.

第三节　胃排空障碍

高　虹

胃排空指的是胃内容物进入到十二指肠的过程，是在中枢神经系统调控下自主神经系统、平滑肌细胞和肠神经元协调完成的，任何一方面的调控异常均会导致胃排空障碍(disorders of gastric emptying)。

胃排空障碍包括胃排空延迟和胃排空加速。没有机械性出口梗阻的餐后胃排空延迟称为胃轻瘫(gastroparesis)，是一种胃动力性疾病，常发生于消化性溃疡迷走神经切断术后或全身性疾病如糖尿病、硬皮病、淀粉样变等。胃排空加速可发生在十二指肠溃疡、卓-艾综合征、胃大部切除术后和吸收不良患者，表现为不同程度的固体和(或)液体排空加快。胃排空的动力来源于胃的收缩活动，同时受十二指肠内压及幽门阻力的影响。胃蠕动的节律迟缓或失常也可引起胃内压降低，导致胃排空障碍。

本章节主要阐述胃轻瘫，关于胃手术后出现的胃排空加速见本章第五节(胃部手术后的远期并发症中的倾倒综合征)。

【病因】

胃轻瘫的主要病因有特发性(36%)、糖尿病(29%)、腹部手术后(13%),还包括一些自身免疫性疾病、肿瘤、神经系统疾病。尿毒症、酸中毒、低钾血症、低钙血症、全身或腹腔内感染、剧烈疼痛、严重贫血以及抗精神病药物和抗胆碱能药物等也可致本病。急性胃轻瘫常常与电解质紊乱、酮症酸中毒、全身感染或者急性腹部外伤有关。胃轻瘫在一些慢性病中很常见,如糖尿病、硬皮病、淀粉样变性或慢性特发性假性肠梗阻等。在功能性消化不良患者中特发性胃轻瘫更为常见。

(一) 特发性胃轻瘫 特发性胃轻瘫的发病机制不明,部分特发性胃轻瘫患者中存在严重的焦虑和抑郁,19%的患者存在前驱感染,如急性胃肠炎、食物中毒或者呼吸道感染。病毒感染后发生的胃轻瘫病程呈自限性,成人相关的病毒可能有EB病毒、Norwalk病毒、Hawaii病毒等,一般在18个月内恢复;轮状病毒感染可能是儿童胃轻瘫的病因之一,一般在24个月内恢复。罕见的胃轻瘫的病因包括药物、神经病变和结缔组织疾病。α_2肾上腺素激动药和三环类抗抑郁药可减慢胃肠运动,累及中枢神经系统的疾病如帕金森病、多发性硬化和淀粉样变性也可能导致胃轻瘫。

特发性胃轻瘫患者的胃底调节功能受损,对胃气囊扩张的敏感性增加。炎症因子可能参与了特发性胃轻瘫的发病过程。

(二) 糖尿病胃轻瘫 5%~12%的糖尿病患者出现胃轻瘫的症状。长期糖尿病增加了糖尿病患者发生胃排空障碍的可能,久患1型糖尿病的患者27%~65%出现胃排空延迟,而在2型糖尿病患者中发生率可达30%,因消化道症状来就诊的糖尿病患者中有一半存在胃排空延迟。

糖尿病胃轻瘫的发病机制与多种因素有关,是神经肌肉病变的结果。糖尿病胃轻瘫患者局部胃功能受损,空腹和餐后胃窦收缩减少,直径增加,部分患者出现胃窦痉挛。而胃底感受阈值上升,对进餐的调节迟钝。胃外的因素也在糖尿病胃轻瘫的发生机制中发挥作用,研究发现,糖尿病患者迷走神经受损,自主神经病变严重程度与胃排空时间相关。线粒体DNA 3243突变促进2型糖尿病患者出现胃轻瘫。高血糖症使移行运动复合波停止,增加胃底的容受性,增加胃的敏感性,破坏正常的慢波活动,影响胃对促动力药物的反应。

(三) 手术后胃轻瘫 手术后胃轻瘫常常发生在上腹部手术后,是由于迷走神经损伤导致的。依据手术范围和术式胃轻瘫的发生率不同。

胃大部切除术后残胃功能性排空障碍的发生率约8.5%,高危因素有糖尿病、腹膜炎、高龄、营养不良和消化道出血、胆-胰瘘、吻合口瘘等并发症,通常在4周内恢复,个别患者需要6周。

【病理】

糖尿病患者和特发性胃轻瘫患者的迷走神经出现不同程度的髓鞘变性,神经细胞胞体、神经节细胞和神经纤维减少,伴或不伴淋巴细胞浸润,结缔组织增多,伴有平滑肌纤维化,间质Cajal细胞数量减少,形态异常。特发性胃轻瘫患者的神经元NO合成酶显著降低。

【临床表现】

胃轻瘫可发生于任何年龄,女性多见。胃轻瘫的症状多样,常常没有特异性,通常表现为恶心、呕吐、腹胀、早饱、餐后持续性上腹饱满和上腹痛等。其中恶心、呕吐为本病的主要表现,日夜均可发生,每天1至数次。呕吐物可以为宿食,具有发酵的酸臭味,一般不含胆汁。腹痛可为钝痛、绞痛或烧灼痛。呕吐后症状可以暂时获得缓解。随着疾病进展,可以出现食管炎、贲门食管黏膜撕裂、消化性溃疡、胃石等相应表现。急性患者可致脱水和电解质代谢紊乱;慢性患者,病程往往较长,可有营养不良和体重减轻。严重或长期呕吐者,因胃酸和钾离子的大量丢失,可引起碱中毒,并致手足抽搐。

胃轻瘫主要症状指数(GCSI)用以评估2周以上3个方面(早饱、恶心/呕吐和腹胀)的9个症状,能够反映胃排空情况。

体格检查可见脱水表现,可有上腹部或者不确定部位的压痛,也可能没有阳性发现。另一些检查可能发现患者基础疾病相关的情况,如系统性硬化患者肢端雷诺现象、大关节的挛缩等。

【辅助检查】

可见不同程度的贫血、低白蛋白血症、电解质与酸碱平衡紊乱和肾前性氮质血症等。常规的实验室检查一般难以确诊胃轻瘫,但可以帮助排除其他疾病。如腹痛患者可以借助血淀粉酶、脂肪酶等与胰腺炎鉴别。X线钡餐检查可见钡剂胃排空减慢,未发现胃流出道有器质性梗阻病变。内镜能够排除上消化道器质性疾病,观察有无导致机械性梗阻的病变,如肿瘤、消化性溃疡。如果内镜没有发现异常,应该进一步检查评估患者的胃排空状态和测定胃内压。

胃排空检查是评价胃运动功能的重要方法,有助于胃轻瘫的诊断,但应该注意胃轻瘫的症状与胃排空状态可以不一致。能够定量测定胃排空的方法有插管法、吸收试验、X线、超声波、核素显像、胃阻抗图、胃磁图、呼气试验、MRI和无线动力胶囊等(表18-5-4),其中,核素闪烁扫描技术准确性高、放射照射少,目前仍然是评估胃排空的金标准,但不适用于孕妇。

核素闪烁扫描技术是一种非侵入性的定量方法,在进食固体的标记餐后定时扫描胃容量来反应胃内残留的食物量。尽管用胃排空闪烁扫描法检测胃排空延迟已经有

很多年，但因为缺乏标准餐、患者体位和扫描的频率及时间的规范使其应用受到限制。美国神经胃肠病学和动力学会以及核医学学会建议应用低脂含蛋白的标准餐，在进食后即刻、1小时、2小时和4小时的时候进行扫描。含^{99m}锝的标准餐包括2个鸡蛋、2片面包和1罐水。如果1小时胃残留超过90%，2小时超过60%，4小时超过10%，则认为胃排空延迟。4小时残留率超过10%是主要评价标准，如果患者在2小时的时候胃残留正常，建议完成4小时的扫描。

多种因素对胃排空闪烁扫描的结果产生影响，如药物、吸烟和高脂血症。抗胆碱能药物、三环类抗抑郁药物、麻醉剂、肾上腺素能药物减缓胃排空，而胃动力药物（甲氧氯普胺、多潘立酮、红霉素、莫沙必利等）则加速胃排空。因此，在检查前应该停用这些药物48小时以上。检查当天不能吸烟，如果血糖高于15mmol/L，需要注射胰岛素降低血糖或待血糖控制后进行检测。

表 18-5-4　胃排空检查方法

方法	原理	具体方法	优缺点
插管法	染料稀释试验	通过胃管抽出不同时间点的胃内容物，比色法测定染料浓度，计算不同时间点胃容量	准确 侵入性方法，患者接受难，只能检测液体排空。现应用较少，仅作其他方法的验证方法
吸收试验	通过测定在胃中不吸收而在小肠上段吸收的药物的血浓度反映胃排空情况	口服含1.5g对乙酰氨基酚的温水500ml，采集服药前以及服药后15分钟、30分钟、45分钟、60分钟和90分钟的静脉血，测定对乙酰氨基酚浓度，计算药物吸收情况	方便、经济、易重复，较为准确 受到小肠运动和吸收的影响
X线	通过X线监测不同时间胃内存留的标志物获得胃对固体的排空情况	吞服含10颗含直径2mm、长10mm、重40mg钡条的胶囊，如果6小时胃内仍有标志物视为排空延迟	简单易行 不能完全反映生理性胃营养物的排空，需暴露于X线
超声波	通过超声脉冲测量胃单径的变化反映胃体积的变化	测定胃底-体单径，5分钟内饮温水或混合食物500ml，间隔10分钟测定同一切面内径变化，计算胃半排空时间	经济、安全、可靠、易重复，可用于儿童和孕妇 胃腔内或邻近肠腔气体可影响检查结果，对胃固体排空准确性差
核素显像	检测上腹部核素影像的动态变化	服核素标记试餐后间隔15分钟用闪烁扫描方法记录4小时	胃排空金标准 尚缺乏一致的标准
胃阻抗图	通过记录腹部阻抗-时间曲线了解胃排空情况	测定上腹部基础阻抗，2分钟内饮水500ml，记录阻抗下降至70%、50%、30%的时间	简便，无放射性 不能测定胃固体排空
胃磁图	用磁示踪剂显示胃磁场滞留百分率	服Fe_3O_4粉2g，间隔30分钟用永磁体磁化胃内示踪剂，弱磁仪测定胃体、胃窦磁场变化	经济、准确、无放射性 操作烦琐
呼气试验	通过测定呼出气体中标记的放射性核素CO_2间接反映胃排空情况	进食^{13}C或^{14}C标记的食物，第1小时每10分钟收集呼出的气体，以后每15分钟收集呼出的气体直至4小时	可靠，非侵入性，没有放射性 腹泻、肝硬化患者对辛酸的代谢受到影响
MRI	用钆络合物作为顺磁性造影剂显示胃立体影像的变化来反映胃排空情况	行上腹部MRI，摄入500ml含钆的液体，重复MRI摄片，每15分钟重复1次直到120分钟或胃排空完毕	无创伤性，准确性高，能够检测胃对固体和液体混合物的排空，可靠，可同时检测动力和胃分泌能力 昂贵，尚没有标准化，目前主要用于临床研究
无线动力胶囊	通过一次性微型装置定量检测腔内pH和压力	吞服无线动力胶囊，将接收器固定在腰部或颈部，监测胶囊进入近端小肠的时间反映胃排空	该方法能够显示不消化的固体排空，反映了空腹时远端胃的移行运动复合波

【诊断与鉴别诊断】

需要除外其他引起恶心、呕吐、腹痛等症状的疾病才能诊断本病，包括食管炎、消化性溃疡、肿瘤、肠梗阻、克罗恩病和胰腺、胆道疾病等，还要与药物的不良反应和尿毒症进行鉴别。一般结合既往病史以及胃镜、钡餐检查可以鉴别。

胃排空过快或延迟均可以出现上腹饱胀、早饱、上腹痛、恶心等症状，但两者在治疗上有差异，因此鉴别诊断很重要。当出现不明原因的胃潴留、功能性消化不良患者出现严重胃排空延迟症状时，除了排除器质性病变还需要进行必要的胃动力检测，包括胃排空检查、胃压力测定等。

【治疗】

治疗原则包括：维持水电解质平衡，发现和治疗基础疾病，去除病因以及缓解症状。停用影响患者胃动力或者影响止吐药效果的药物，监测和控制糖尿病患者的血糖，治疗高脂血症。

对于轻症患者，建议调整饮食，并应用药物治疗，包括甲氧氯普胺、止吐药物（丙氯拉嗪、昂丹司琼、苯海拉明等）、促动力药物（多潘立酮 10mg 每日 3 次、莫沙必利 5mg 每日 3 次、依托必利 50mg 每日 3 次等），必要时禁食并行胃肠减压。对于脱水、顽固性呕吐等临床表现严重的患者，应住院治疗。

术后胃轻瘫患者可内镜治疗，经过长期内科治疗无效时，可选择空肠造瘘术、胃电起搏治疗。胃电起搏治疗能够有效缓解患者症状，并有持续的作用，其主要并发症是感染，大约 5%～10%的患者因此需要拆除该装置。此外，部分患者通过中药或者针灸治疗亦可取得一定疗效。有报道胃镜下幽门括约肌内注射肉毒杆菌可治疗胃轻瘫，但其远期治疗效果受到质疑。干细胞治疗使 Cajal 细胞得到再生并恢复功能或者减轻炎症，是胃轻瘫治疗的一个研究方向。

食管、幽门手术中加用气囊进行幽门扩张，减少胃排空阻力，可以预防术后胃轻瘫的发生。手术后应积极改善营养状态，控制糖尿病，引流腹腔、膈下残留脓肿，抗感染治疗。对无明确原因的胃排空障碍在等待 4 周同时加强支持疗法的情况下，如无改善，对少数患者可再次手术，术式选择以全胃切除为宜。对高危患者，术前要有出现胃排空障碍的心理准备，术中行预防性小肠造瘘、胃造瘘，为长期等待胃功能的恢复创造条件。

参考文献

1. Hasler WL. Gastroparesis: pathogenesis, diagnosis and management. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2011, 8(8): 438-453.

2. Tang DM, Friedenberg FK. Gastroparesis: approach, diagnostic evaluation, and management. Dis Mon, 2011, 57(2): 74-101.

第四节　胃　肿　瘤

董玲　刘厚钰

一、胃　　癌

18

胃癌（carcinoma of stomach）是起源于胃上皮的恶性肿瘤，是最常见的恶性肿瘤之一，居全球癌症死亡原因的前列。2008 年统计全球新发癌症患者，胃癌发病率在男性中居第 4 位，在女性中居第 6 位。死亡率排位，胃癌在男性居第 2 位，在女性居第 6 位。东亚、南美、东欧为高发区，而北美、澳大利亚、新西兰为低发区。我国属胃癌较高发病区，男女人口调整死亡率（男性是女性的 1.9 倍）是欧美发达国家的 4～8 倍；40～60 岁多见，发病率农村是城市的 1.6 倍。近 30 年欧美国家以及我国部分地区胃癌发病率呈下降趋势，近端胃癌发病率升高。

【病因与发病机制】

胃癌病因与发病机制尚未阐明，研究资料表明胃癌的发生是多因素综合作用的结果。目前认为下列因素与胃癌的发生有关：

（一）环境因素　不同国家与地区发病率有明显差别。胃癌高发区向低发区的第一代移民胃癌发生率与本土居民相似，第二代即有明显下降，第三代胃癌的发生率则与当地居民相似。提示胃癌的发病与环境因素有关，其中最主要的是饮食因素。

在人类，胃液中亚硝胺前体亚硝酸盐的含量与胃癌的患病率明显相关。如腌制食品中含有明显的硝酸盐、亚硝酸盐；萎缩性胃炎胃酸过低的情况下，硝酸盐容易还原为亚硝酸盐类物质。

高盐、低蛋白饮食、较少进食新鲜的蔬菜与水果则可能增加罹患胃癌的危险性。一些抗氧化的维生素如维生素 A、C、E 和 β-胡萝卜素及绿茶中的茶多酚有一定防癌作用。

吸烟者胃癌的发病危险性提高 1.5～3 倍，近端胃癌，特别是胃食管连接处的肿瘤可能与吸烟有关。饮酒与胃癌之间无明显相关性。

（二）感染因素

1. 幽门螺杆菌感染　幽门螺杆菌（Hp）感染，尤其是儿童期 Hp 感染与胃癌发病呈正相关，已被 WHO 列为 I 类致癌物。Hp 感染的致癌机制复杂，多数学者认为：①Hp 感染主要作用于慢性活动性胃炎—慢性萎缩性胃炎—肠化生的癌变起始阶段；其中白介素-1β 在炎症反应中起了重要作用。②Hp 感染导致胃内低酸状态，削弱其清除亚硝酸盐、氧自由基的作用。

2. EB 病毒感染　胃癌患者的癌细胞中，大约 10% 有 EB 病毒感染，报道在美国和德国发生率最高，在中国最低；

它与未分化胃癌尤其是淋巴上皮样癌关系密切，淋巴结转移较少；在这些患者中，Hp 感染率较低。

（三）遗传因素　胃癌发病有家族聚集倾向，患者的一级亲属发病率升高 2～4 倍。较多学者认为某些遗传素质使易感者在同样的环境条件下更易致癌。25%常染色体显性遗传性弥漫型胃癌易感家族存在上皮钙粘素（E-cadherin）突变，被称为遗传性弥漫型胃癌。此外遗传性非息肉性结直肠癌（Ⅱ型）容易伴发胃癌。

（四）分子标志物　随着细胞分子生物学的发展，发现了一批与胃癌的早期预警和早期诊断相关的分子标志物。癌基因活化、抑癌基因失活、端粒丢失、错配修复基因异常、APC 突变也参与胃癌发生的病理途径。癌基因甲基化水平越低，其胃癌分化程度往往越差。

（五）癌前期变化　癌前期变化指某些具有较强的恶变倾向的病变，包括癌前期状态（precancerous conditions）与癌前期病变（precancerous lesions）。前者系临床概念，后者为病理学概念。

1. 胃的癌前期状态　包括慢性萎缩性胃炎、胃息肉、手术后胃等。

（1）慢性萎缩性胃炎：慢性萎缩性胃炎基础上可进一步发生肠上皮化生、上皮内瘤变而癌变。其病史长短和严重程度与胃癌的发生率有关，据报道胃癌的发生率为 2%～10%。

（2）胃息肉：最常见的是炎性或增生性息肉，很少癌变。腺瘤型息肉癌变率为 15%～40%，直径＞2cm 时癌变率更高，以绒毛状腺瘤恶变率最高。恶变后多为肠型胃癌。

（3）手术后胃：远端胃手术 15～20 年后，残胃癌发生率上升 1.5～3 倍。Billroth Ⅱ式发生胃癌较 Billroth Ⅰ式为多。胃酸分泌减少致使亚硝胺等致癌物质产生增多；十二指肠内容物反流至残胃，胆酸浓度增高是促发癌变的重要因素。

（4）巨大胃黏膜肥厚症：报道恶变率为 10%～13%。

（5）肠化生：是指胃黏膜上出现类似肠腺上皮，有相对不成熟性及向肠和胃双向分化的特点。肠化生分为两型，小肠型（完全型）具有小肠黏膜的特征，分化较好；大肠型（不完全型）与大肠黏膜相似，其中Ⅱb 型肠化生分化不成熟，与胃癌发生（尤其是肠型胃癌）有一定关系。

2. 胃的癌前期病变　又称上皮内瘤变，是胃黏膜上皮出现明显的细胞异型和结构异常，具有较高的癌变倾向，但无间质侵犯，是非浸润性肿瘤性上皮病变。国际上通行的做法是分为低、高两级别；高级别不典型增生癌变率高。

【病理】

（一）胃癌的发生部位　胃癌可发生于胃的任何部位，半数以上发生于胃窦部，大弯、小弯及前后壁均可受累，其次在贲门部，胃体部及累及全胃者相对较少。胃食管连接处腺癌占胃癌的 25%，与远端胃肿瘤不同，近几十年来的发病率一直升高，多发生在 Barrett 食管化生情况下，是食管腺癌的变型。

（二）大体形态

1. 早期胃癌　是指病变仅限于黏膜及黏膜下层，不论范围大小和有无淋巴结转移。原位癌是指未突破固有膜的癌肿，也属早期胃癌。可分隆起型（息肉型，Ⅰ型）、表浅型（平坦型，Ⅱ型）和深凹陷型（溃疡型，Ⅲ型）。Ⅱ型中又分Ⅱa（隆起表浅型）、Ⅱb（平坦表浅型）及Ⅱc（凹陷表浅型）三个亚型。以上各型可有不同的组合。如Ⅱc＋Ⅱa，Ⅱc＋Ⅲ等。

2. 中晚期胃癌　也称进展型胃癌，胃癌一旦突破黏膜下层即为进展期胃癌。按 Borrmann 分型法，有以下几种类型：

（1）Ⅰ型（息肉样癌）：癌肿呈息肉样明显突出于黏膜面，呈结节状、息肉状，表面可有糜烂或溃疡，与周围正常黏膜分界清楚。

（2）Ⅱ型（溃疡型癌）：肿瘤呈盘状，中央坏死，常有较大而深的溃疡；边缘隆起呈堤状，与周围正常组织分界清楚。

（3）Ⅲ型（溃疡浸润型癌）：肿瘤呈浸润性生长，常形成明显向周围及深部浸润的肿块，中央坏死形成溃疡，与周围正常黏膜分界不清。

（4）Ⅳ型（弥漫浸润型癌）：又称皮革胃，癌组织在胃壁内广泛浸润，胃壁厚而僵硬，胃腔变小，浸润区和正常黏膜界限不清。

两种或两种以上病变同时并存者为混合型。其中以Ⅲ型、Ⅱ型多见。

（三）组织病理学　胃癌 90%～95%是腺癌，极少数是腺鳞癌、鳞癌、类癌等。按组织结构不同，腺癌包括管状腺癌、乳头状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌等数种，根据其分化程度又可分为高分化、中分化与低分化 3 种。根据组织起源可分为肠型和弥散型。

（四）转移途径

1. 直接播散　浸润型胃癌可沿黏膜或浆膜直接向胃壁内、食管或十二指肠发展。肿瘤一旦侵及浆膜，即容易向周围邻近器官或组织如肝、胰、脾、横结肠、空肠、膈肌、大网膜及腹壁等浸润。癌细胞脱落时也可种植于腹腔、盆腔、卵巢与直肠膀胱陷窝等处。胃癌种植于卵巢称 Krukenberg 瘤。

2. 淋巴结转移　占胃癌转移的 70%，胃下部癌肿常转移至幽门下、胃下及腹腔动脉旁等淋巴结，而上部癌肿常转移至胰旁、贲门旁、胃上等淋巴结。晚期癌可能转移至主动脉周围及膈上淋巴结。由于腹腔淋巴结与胸导管直接交通，故可转移至左锁骨上淋巴结。也可以有跳跃式淋巴结转移。

3. 血行转移　最常受累的脏器是肝和肺，其次是胰腺、骨、肾上腺、脑、皮肤等处。

（五）临床病理分期　参照美国癌症联合委员会(AJCC)和国际抗癌联盟(UICC)颁布的第7版TNM分期标准(2010版)。与既往的TNM分期相比，新版的分期系统对肿瘤浸润和淋巴结转移等判定进行了较大的调整。

【临床表现】

（一）症状　早期胃癌70%以上无症状，病情发展到一定程度才出现自觉症状，如有上腹不适、反酸、嗳气、早饱等非特异性消化不良症状。

进展期胃癌常见症状如下：

1. 上腹疼痛　最常见。疼痛逐渐加重，与进食无明确关系或餐后加重，部分患者疼痛与消化性溃疡相似，进食或服抗酸药可有一定程度缓解。癌肿侵及胰腺或横结肠系膜时可呈持续性剧痛，向腰背部放射。极少数癌性溃疡穿孔时可出现腹膜刺激征。

2. 食欲缺乏和消瘦　多见，往往进行性加重，晚期呈恶病质状态。

3. 呕血和黑便　1/3的胃癌患者经常有少量出血，10%～15%患者表现为呕血，可伴有贫血。

4. 胃癌位于贲门附近可引起咽下困难，位于幽门附近可引起幽门梗阻。

5. 癌肿扩散转移引起的症状　如腹水、黄疸及肝、肺、脑、卵巢、骨髓等转移引起的相应症状。

（二）体征　早期胃癌可无任何体征，中晚期癌的体征以上腹压痛最为常见。1/3患者可扪及上腹部肿块，质坚而不规则。其他体征如肝脏肿大、黄疸、腹水、左锁骨上淋巴结肿大、直肠前隐窝肿块常提示远处转移。

（三）并发症　胃癌可发生出血、穿孔、梗阻、胃肠瘘管、胃周围粘连及脓肿形成等。

（四）伴癌综合征　有些胃癌可以分泌某些特殊激素或具有某些生物活性的物质而引起某些特殊的临床表现称伴癌综合征。①皮肤表现：Leser-Trelat综合征，突然出现并迅速加重的脂溢性角化病、黑棘皮病等；②神经综合征：多发性神经炎、小脑变性等；③血栓-栓塞综合征；④血液病综合征：微血管病性贫血等；⑤膜性肾病等。

【辅助检查】

（一）内镜　内镜检查和活检，是诊断胃癌最重要、最可靠的方法。目前内镜诊断的先进水平应体现在早期胃癌的诊断率上。

1. 胃镜　是诊断胃癌最重要、最可靠的方法。

2. 色素内镜(可选)　常规内镜检查完成后，建议对临床疑诊早期胃癌、高危人群、年龄>40岁的受检者常规行靛胭脂染色，以提高早期胃癌的检出率。

3. 放大内镜(可选)　放大内镜直接观察胃黏膜表面形态，根据胃小凹形状及表面血管形态可准确鉴别良恶性病变；与染色剂配合使用效果更好，有助于提高小癌灶、微小癌灶及异型增生的检出率。

4. 超声内镜检查(EUS)　提高对病变性质和累及深度的判断能力。诊断浸润深度的准确性为65%～92%，淋巴结转移的准确性为50%～90%。是局部切除包括内镜黏膜切除(EMR)和内镜黏膜下层切除(ESD)的必要检查。

（二）影像学检查

1. X线检查　上消化道气钡双重对比造影是诊断胃癌的重要方法。特别适宜用于高度怀疑而胃镜检查阴性的浸润性胃癌(皮革胃)，可见黏膜紊乱、胃腔缩小、胃壁僵硬、无蠕动波。

2. CT检查　CT扫描已常规应用于胃癌患者术前分期，对肿瘤分期的准确性达到43%～82%。

3. 正电子发射计算机断层扫描仪(PET/CT)　在术前分期方面PET/CT的精确度高于CT(PET/CT为68%，CT为53%)。但约36%的腹膜小转移灶患者在PET检测中不显像。

（三）组织学诊断　组织病理学是胃癌的确诊依据。在治疗开始前，应尽可能获得病理学诊断。

（四）肿瘤标志物　癌胚抗原(CEA)在40%～50%的胃癌病例中升高，在随访而非普查和诊断中有一定意义。其他肿瘤标志物(CA19-9、CA125、CA724等)均有可能在部分胃癌病例中出现不同程度的升高，但均无筛查或诊断价值。

（五）其他　有非消化道症状且无法除外其他脏器如脑、骨转移者，应通过相应检查手段除外远处转移，女性患者需行盆腔相关检查。

【诊断与鉴别诊断】

凡有下列情况者，应高度警惕，并及时进行胃肠钡餐X线检查、胃镜和活组织病理检查，以明确诊断：①40岁以后出现中上腹不适或疼痛，无明显节律性并伴明显食欲缺乏和消瘦者；②胃溃疡患者，经严格内科治疗而症状仍无好转者；③慢性萎缩性胃炎伴有肠上皮化生及不典型增生，经内科治疗无效者；④X线检查显示胃息肉>2cm者；⑤中年以上患者，出现不明原因贫血、消瘦和粪便隐血持续阳性者。

胃癌需与胃溃疡、胃息肉、胃平滑肌瘤、胃巨大皱襞症、肥厚性胃窦炎、疣状胃炎、胃黏膜脱垂等良性病变相鉴别。还需与原发性恶性淋巴瘤、胃肉瘤等胃部其他恶性肿瘤相鉴别。与其他如胃类癌、胃底静脉瘤、假性淋巴瘤、异物肉芽肿等病变相鉴别。当上腹部摸到肿块时尚须与横结肠或胰腺肿块相区别，有肝转移者与原发性肝癌者相区别。

【治疗】

胃癌的治疗原则：①早期治疗：早期发现、早期诊断、早期治疗是提高胃癌疗效的关键；②手术为主的综合治疗：以手术为中心，开展化疗、放疗、靶向治疗、中医中药等疗法，是改善胃癌预后的重要手段。

胃癌的治疗方案的选择：①Ⅰ期胃癌可视为早癌，以根治性手术切除为主。一般不主张辅助治疗；②Ⅱ期胃癌可视为中期，根治性手术切除为主，术后常规辅以化疗、免疫治疗。③Ⅲ期胃癌已属进展期，手术以扩大根治性切除为主，术后更应强调放化疗、靶向治疗等综合性疗法；④Ⅳ期胃癌属晚期，以非手术治疗为主。

（一）手术治疗　手术切除是胃癌的主要治疗手段，也是目前能治愈胃癌的唯一方法。胃癌手术分为根治性手术和姑息性手术，应力争根治性切除。对于Tis（原位癌）和T_{1a}期患者，无论身体状况评估如何，有经验的中心均可行内镜下黏膜切除术（EMR）和内镜下黏膜下剥离术（ESD），参见本篇第二章“内镜在消化系统疾病中的应用”。T_{1b}～T_3应切除足够的胃，保证显微镜下切缘阴性（一般是距离肿瘤5cm）。T_4期肿瘤应将累及组织整块切除。无法切除的肿瘤除非存在症状，否则不应行姑息性胃切除，可行胃空肠吻合术或胃造瘘术缓解症状。

此外通过内镜应用电灼、激光、微波、注射无水乙醇（酒精）等方法亦可取得一定效果。对于出血和梗阻的患者，内镜下金属支架置入术和经皮胃镜内造瘘术的治疗方案已经占据了和传统外科手术同等重要的位置。

腹腔镜探查作用受到重视，NCCN指南建议对T_3或淋巴结阳性的患者考虑腹腔镜探查确定分期，并进行腹腔冲洗。腹腔冲洗液脱落细胞学检查阳性，是提示根治术后高复发风险的独立预测因素。

（二）非手术治疗

1. 化学疗法　主要用于3个方面：术前新辅助化疗，通过缩小原发灶，降低分期，增大根治性切除可能性；术后辅助化疗，旨在根治性切除术后，清除隐匿性微转移灶，防止复发；而对肿瘤播散者，则希望通过化疗可以控制症状，延长生存。

5-FU是胃癌治疗的基础药物，衍生物通过改善剂型而增效。优氟啶（UFD）是FT 207和尿嘧啶1∶4混合物，后者在细胞内抑制5-FU降解而增效；S-1是新一代UFT类药物的代表，配方中CDHP可抑制5-FU降解。去氧氟尿苷（5′-DFUR）疗效指数大于5-FU的7～10倍。卡培他滨经酶作用后生成活性5-FU，在肿瘤中浓度是正常组织的3～10倍，副作用较5′-DFUR少。

新一代药物：紫杉类：紫杉醇（Paclitaxel）和多西紫杉醇（Docetaxel）；

第三代铂类：奥沙利铂（Oxaliplatin）；

拓扑异构酶Ⅰ抑制剂：伊立替康（CPT-11）；

新型口服氟尿嘧啶类：卡培他滨（Capecitabine）和S-1。

（1）挽救治疗（姑息化疗）：晚期胃癌是不能治愈的。与最佳支持治疗相比较，化疗能明显改善患者生存率。在生存率方面，联合化疗疗效优于5-FU单药。联合化疗中，5-FU和DDP联合加或不加蒽环类药物，以加蒽环类药物疗效较好。卡培他滨和奥沙利铂代替FU和DDP作为Ⅰ类证据获得NCCN推荐。

而三药联合方案并未显示出较两药方案明显的优势。改良的多西他赛联合FU和DDP方案减少了毒性，可使身体状况好的患者获益。

2012 NCCN推荐DCF及其改良方案、ECF及其改良方案、5-FU为基础的化疗方案、紫杉醇为基础的化疗方案为一线治疗方案；指南还增加了二线治疗推荐，包括伊立替康单药或联合DDP、多西他赛单药或联合紫杉醇＋伊立替康方案。

临床常用方案如下：

1）ELF

CF	300mg/m²	静脉滴注（10min inf）	第1～3天
VP-16	120mg/m²	静脉滴注（50min inf）	第1～3天
5-FU	500mg/m²	静脉滴注（50min inf）	第1～3天

每3～4周重复，适合治疗65岁以上的老年胃癌患者。

2）ECF

EPI-ADM	50mg/m²	静脉滴注	第1天
DDP	60mg/m²	静脉滴注	第1天
5-FU	200mg/m²	持续静脉滴注	第1～21天

每4周重复

目前欧洲许多学者将ECF作为胃癌的标准方案，并在许多临床研究中作为对照方案。

3）FOLFOX

FOLFOX4

Oxaliplatin	85mg/m²	静脉滴注（2小时）	第1天
CF	200mg/m²	静脉滴注（2小时）	第1，2天
5-FU	400mg/m²	静脉滴注	第1，2天
5-FU	600mg/m²	持续静脉滴注（22小时）	第1，2天

FOLFOX6

Oxaliplatin	100mg/m²	静脉滴注（2小时）	第1天
CF	400mg/m²	静脉滴注（2小时）	第1，2天
5-FU	400mg/m²	静脉滴注	第1天
5-FU	2400～3000mg/m²	持续静脉滴注（46小时）	

FOLFOX方案　每2周重复

4）EOX

EPI-ADM	50mg/m²	静脉滴注	第1天
Oxaliplatin	130mg/m²	静脉滴注（2小时）	第1天
Capecitabine	1000mg/m²	每日2次口服	第1～14天

每3周重复

5）DCF

Docetaxel	75mg/m²	静脉滴注	第1天
DDP	60～75mg/m²	静脉滴注	第1天
5-FU	700mg/m²·d	持续静脉滴注	第1～5天

每4周重复

DCF方案不良反应较严重，在>65岁的患者中治疗获益/风险比稍差，不宜用于老年胃癌患者。目前尚有多种改良DCF方案。

6）S1单药或联合治疗

S1单药：体表面积＜1.25m^2 40mg每日2次口服；1.25m^2≤体表面积＜1.5m^2 50mg每日2次口服；体表面积≥1.5m^2 60mg每日2次口服，4周，停2周。可用于年老体弱、体力状况较差的患者。

S1联合DDP：S1 40～60mg，每日2次，3周，休息2周，DDP 60mg/m^2第8天静脉滴注。

7）FOLFIRI方案

CPT-11	180mg/m^2	静脉滴注（90分钟）	第1天
CF	200mg/m^2	静脉滴注（2小时）	第1、2天
5-FU	400mg/m^2	静脉注射（推注）	第1、2天
5-FU	600mg/m^2	静脉滴注（22小时）	第1、2天

每2周重复，28天为1周期

目前仍不能确定晚期胃癌的规范标准化疗方案。临床上化疗方案的选择需依患者的一般状况、治疗的耐受性和肿瘤内科专家的个人经验而决定。

2. 辅助治疗

（1）术前化疗（新辅助化疗）：术前化疗用于估计根治手术切除有困难或不可能，且有远处转移倾向的局部晚期胃癌。术前辅助化疗的多个临床试验有了肯定的结果，大多新辅助化疗采用术前3个疗程化疗，MAGIC试验提示ECF方案在新辅助化疗中的合理性。（见挽救治疗）

（2）术后辅助化疗：早期胃癌根治性手术，其中T_1N_0和T_2N_0中无不良预后因素的患者只需要随访；但T_2N_0中有不良预后因素的患者（肿瘤细胞分化差、分级高、淋巴管血管有侵犯，年龄＜50岁）和中晚期胃癌接受根治性或姑息性手术后都需接受辅助治疗。NCCN指南推荐进展期胃癌（T_2以上或N＋），术后可行紫杉醇联合放疗的治疗方案（Ⅰ级证据）；术前新辅助治疗的患者，建议术后可用ECF或改良方案进行治疗（Ⅰ级证据）。最近随访数据显示，S1单药辅助化疗可提高胃癌患者术后5年生存率。

对于局部晚期的胃癌患者需术后辅助化疗，在大多学者已达成共识，但化疗方案、辅助化疗持续的时间尚无规范。术后辅助化疗多以静脉全身化疗为主，也有同时进行术后早期腹腔内化疗。

建议化疗方案：

1）FOLFOX：见“挽救治疗”。

2）ECF方案：见“挽救治疗”。

腹腔内化疗对清除腹腔内转移或复发的肿瘤有较好疗效，一般提倡大容量（2L左右）、大剂量（如5-FU、MMC、DDP）给药，化疗药物灌注液加温至42℃左右可提高疗效，低渗液在短时间内也有杀灭癌细胞的作用。

抗癌药物的毒性作用主要为消化道反应、心脏、造血系统、肝肾功能损害、脱发与皮肤反应。用药期间应定期检查。此外，某些抗癌药已制成多相脂质体，可增加其对肿瘤细胞的亲和性，增加疗效，减少毒副作用。

（三）放射治疗　放射治疗主要用于胃癌术后辅助治疗，不可手术的局部晚期胃癌的综合治疗，以及晚期胃癌的姑息治疗，可使用常规放疗技术。T_2N_0期患者可随访或采取放化疗联合（氟尿嘧啶（FU）或紫杉类为基础联合放疗增敏）治疗。

（四）靶向治疗　其高效低毒特性越来越引起临床医师的重视。

1. HER2检查　NCCN指南建议，对不能手术的局部进展期胃癌、复发或转移的胃或胃食管结合部癌，治疗前应采用免疫组化（IHC）或荧光原位杂交（FISH）检测人表皮生长因子受体2（HER2）过表达情况。HER2强阳性患者可应用曲妥珠单抗联合化学治疗。首次8mg/kg静脉给药，以后每3周按6mg/kg给药。

2. 表皮生长因子受体（EGFR）抑制药　EGFR属酪氨酸激酶受体，在进展期胃癌高度表达。EGFR抑制药包括胞外单抗（mABs）如西妥昔单抗等；胞内抑制药（TKIs），如吉非替尼、拉帕替尼等。上述药物与标准化疗方案联合的多项Ⅲ期研究正在进行中。

3. 血管生成抑制剂　肿瘤血管生成与肿瘤生长、转移有关。血管内皮生长因子（VEGF）在胃癌组织中的表达与胃癌复发、预后有关。贝伐单抗（阿瓦斯汀）是重组人源化抗VEGF单抗，其与顺铂、依立替康联合治疗晚期胃癌的Ⅰ期临床研究已完成。

（五）中药治疗　可作为对晚期胃癌的一种辅助治疗。

（六）营养支持、其他症状的控制　合理补充营养或人工营养支持。如果患者不能口服进食，应考虑肠内管饲营养。积极缓解疼痛、食欲缺乏、恶病质、贫血、出血等症状，改善患者生活质量。

【随访】

所有接受治疗的患者都应进行随访。一般为治疗后1～3年内每3～6个月1次，治疗后3～5年每6个月1次，5年后每年1次。

【预后】

胃癌的预后取决于肿瘤的部位与范围、组织类型、浸润胃壁的深度、转移情况、宿主反应、手术方式等。女性较男性预后要好；远端胃癌较近端胃癌的预后好。5年存活率：Ⅰ期胃癌术后可达90%以上，Ⅱ期胃癌为70%左右，Ⅲ期胃癌为25%～50%，Ⅳ期胃癌＜10%。

【预防】

注意饮食卫生、避免或减少摄入可能的致癌物质，多进食含维生素C丰富的蔬菜、水果等。对癌前期病变，要密切随访，以便早期发现，及时治疗。对遗传性弥漫性胃癌家族史并携带CDH1种系突变的年轻患者，推荐进行遗传咨询，可考虑实施预防性胃切除术。

二、其他胃恶性肿瘤

（一）原发性胃淋巴瘤（primary lymphoma of stomach） 是原发于胃、起源于黏膜下层淋巴组织的恶性肿瘤，是胃癌以外胃内发病率最高的恶性肿瘤，约占所有胃恶性肿瘤的3%～11%。发病年龄以50～59岁最常见，儿童罕见，男性发病率高。

18

病变多好发于胃窦部及幽门前区，病理组织学上绝大部分是B细胞淋巴瘤，呈低度恶性，并具有局限化趋势，即黏膜相关淋巴组织淋巴瘤（mucosa associated lymphoid tissue lymphoma，MALT）。

病因与发病机制尚未完全阐明。但研究发现胃MALT淋巴瘤的Hp检出率可高达80%以上；有效抗Hp治疗可引起了胃MALT淋巴瘤的消退。认为在Hp感染情况下，胃黏膜由淋巴细胞性胃炎不断发展为MALT淋巴瘤。染色体移位t(11；18)(q21；q21)影响对Hp根除的反应，并容易复发。

本病的临床症状缺乏特异性。早期症状不明显，最常见的是上腹痛，食欲缺乏或厌食，消瘦等。消化道出血、穿孔、幽门梗阻发生率较低。

X线钡餐表现黏膜粗大、紊乱，广泛浸润可形如皮革胃；也可表现为腔内多发不规则龛影或菜花样充盈缺损。如"鹅卵石样"改变，易误诊为胃癌、胃溃疡。

胃镜表现为：①胃内多发结节状隆起或扁平型肿块；②单发或多发不规则呈地图状溃疡，底平边缘增厚，胃壁无明显僵硬感；③异常粗大的黏膜皱襞。由于胃恶性淋巴瘤病变常位于黏膜下层，应于适当深度、多部位取材，提高诊断阳性率。

疾病主要采用Musshoff改良的Ann Arbor分期系统。CT和超声内镜能提供大多数胃淋巴瘤的分期，某种程度上EUS更优于CT。

应与胃癌、假性淋巴瘤、慢性胃炎淋巴组织反应性增生相鉴别。

Hp阳性的MALT淋巴瘤首选抗Hp治疗，大多数病例可发现肿瘤消退，尤其当病变分期为ⅠE和Ⅱ1E者。对HP根除无效，分期为ⅠE～Ⅱ1E的胃MALT可考虑放射治疗。化疗和靶向治疗可用于各期的胃MALT淋巴瘤。而外科手术往往限于治疗穿孔、内科治疗无效的出血等并发症。

预后与肿瘤大小、浸润范围、肿瘤组织类型、治疗方式有关。

（二）胃类癌（gastric carcinoid tumors） 少见，约占类癌的3%。Ⅰ型主要表现为慢性萎缩性胃炎、恶性贫血；预后较好；Ⅱ型常与Zollinger Ellison综合征相关，Ⅲ型散发、少见，恶性程度最高。

内镜下常见小息肉样、圆形黏膜下肿块，表面常呈黄色。一般可在内镜下切除肿瘤，并定期随访；对大的无蒂病变和恶性病变应外科手术切除。术后定期随访。

（三）胃转移性癌（metastatic carcinoma） 少见，发病率0.2%～5.4%。X线下表现为"牛眼征"；内镜下为单发或多发黏膜下病灶，多位于胃体上部，可突出于胃腔伴坏死出血。治疗与原发性肿瘤相似，以放化疗为主。

三、胃良性肿瘤

胃良性肿瘤占胃肿瘤的1%～5%，可分为上皮性肿瘤和非上皮性肿瘤（来源于胃壁间叶组织）。

（一）胃息肉（gastric polyps） 组织学分类主要为：肿瘤性即腺瘤性息肉；非肿瘤性包括增生性息肉、炎性息肉、错构瘤性息肉等。也可以是胃肠道息肉病的表现之一。

腺瘤性息肉多见于40岁以上男性，常位于胃窦部。病理分为管状、绒毛状腺瘤。常单发，基底宽，多平整，后者表面呈乳头状。早期无症状，当息肉增大或有并发症时，可有上腹隐痛、出血、梗阻。腺瘤癌变率为30%～40%，管状腺瘤的癌变率为10%，与组织学异常增生程度正相关；绒毛状腺瘤的癌变率为40%～60%，与大小呈正相关。

增生性息肉约占胃良性息肉的90%，以胃窦部居多，常单发，小而无蒂，表面光滑。增生性息肉不是癌前期病变，但发生息肉的黏膜可能伴有萎缩、肠化、不典型增生，应予重视。

胃黏膜炎症可呈结节状改变，表现为炎性假息肉或炎性纤维息肉。

内镜检查是确诊息肉及其性质的最常用、可靠的方法；活检应选取息肉高低不平、颜色改变、糜烂溃疡处，并包括其顶部和基底部。

内镜下息肉切除术是首选方法，定期内镜随访。对可能发生并发症、内镜下不能切除的广基息肉应手术切除。如发现恶变组织，则按胃癌处理。

（二）胃黏膜下肿瘤（gastric submucosal tumor） 较少见。表面有正常黏膜覆盖，大多数是非上皮源性的，除异位胰腺外，均来自胃壁的间叶组织，主要有间质瘤、神经组织肿瘤、纤维瘤、脂肪瘤、血管瘤等。以间质瘤最常见。

内镜特征有：①呈丘状、半球形或球形隆起；②基底多宽大，境界不太明显；③表面黏膜紧张光滑，色泽与周围黏膜相同，顶部可出现坏死溃疡；④可见到桥形皱襞。

胃肠道间质瘤见本篇第六章第二节。

参考文献

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology™ Gastric Cancer (including cancer in the proximal 5cm of the stomach), version. 2. ,2012.

2. Archie V, Kauh J, Jones DV Jr, et al. Gastric cancer: Standards for the 21st century. Crit Rev Oncol Hematol. 2006, 57(2):

123-131.

3. Ruskoné-Fourmestraux A, Fischbach W, Aleman BM, et al. EGILS consensus report. Gastric entranodal marginal zone B-cell lymphoma of MALT. Gut, 2011, 60(6): 747-758.

第五节　胃部手术后的远期并发症

倪燕君　杨秉辉

无论因良性或恶性疾病所进行的胃大部或全胃切除术，术后皆有发生并发症的可能。这些并发症依其发生的时间，大致可分为两类。一类称近期并发症，多在术后2周内发生，如十二指肠残端漏、胃肠道出血、急性输入袢或输出袢梗阻、胰腺炎和胃排空障碍等，此类疾病多由外科医师处理。另一类是在术后远期发生的，称为胃部手术后的远期并发症(long-term complications post gastric operation)。本章叙述的包括：倾倒综合征、盲袢综合征、残窦综合征、溃疡复发、碱性反流性胃炎、残胃癌及胃切除后的营养不良。

一、倾倒综合征

倾倒综合征(dumping syndrome)包括早期倾倒综合征与晚期倾倒综合征，后者又称为餐后低血糖综合征。

早期倾倒综合征

早期倾倒综合征系指胃部手术后，由于失去幽门及胃的正常生理功能，胃内食糜突然进入十二指肠或空肠而引起的一系列症状。

任何类型的胃手术后皆可并发倾倒综合征。据报道毕氏Ⅱ式比毕氏Ⅰ式术后发病率更高，多达15%～45%的患者术后6个月内发生此综合征。胃切除越多、吻合口越大，发病率越高，切除胃2/3者发病率40%左右，切除3/4者则约为50%。甚至有人认为胃手术后几乎所有的病例都或多或少地有倾倒综合征的表现，但大多随着时间的推移而减轻。主要是因为患者逐步习惯于自我饮食调节而减轻了症状。

【病因与发病机制】

倾倒综合征的发病机制较为复杂，为多因素综合作用的结果，可能与下列因素有关。

（一）血容量下降　胃切除术后，患者失去了幽门的调节功能，残胃容积缩小，以及迷走神经切除后影响了餐后胃的舒张，以致进食后大量高渗性食糜骤然倾入十二指肠与空肠，引起大量细胞外液迅速转运至肠腔内，导致血容量下降、血糖明显升高，在短时间内，可有多达1/4循环血容量的液体渗入肠腔，致使血液发生浓缩，电解质紊乱，引起脉速、虚脱等症状。而多达上千毫升的液体积聚于肠道内将使肠管膨胀、蠕动亢进和排空加速，引起腹痛、腹泻。

（二）消化道激素的作用　由于小肠膨胀和肠腔渗透压的剧变，可以刺激多种消化道激素的释放，如缓激肽、血管活性肠肽、肠高血糖素、5-羟色胺、神经降压素、胃抑肽、胰多肽、胃动素、P物质、慢反应素、胰岛素和血管紧张素等，皆曾被认为与本征的发生有关，但目前尚无定论。

（三）神经精神因素　神经精神因素可致幽门调节功能障碍而致胃排空加快。此外，肠管的快速膨胀和下垂可同时刺激腹腔神经丛，引起神经反射作用。

神经内分泌的共同作用可导致一系列血管舒缩功能和胃肠道功能的紊乱，具体机制尚不清楚。

【临床表现】

（一）消化道症状　常在餐后20～30分钟时发作，患者感上腹饱胀不适、恶心、呕吐、嗳气、肠鸣音频繁，阵发性脐周绞痛，继而大量腹泻。

（二）循环系统症状　包括乏力、头昏、眩晕、极度软弱、颤抖、大汗淋漓，面色潮红或苍白，心动过速，烦躁不安甚至虚脱、昏厥。

倾倒综合征多发生于胃切除后1～3周患者开始饮食时，在摄入大量含糖液体和淀粉类食物后最易发生，一般经60～90分钟可自行缓解。瘦弱无力、神经质者较易发生。年轻女性多见。十二指肠溃疡术后较胃溃疡术后多见。毕氏Ⅰ式术后多发生循环系统症状，而毕氏Ⅱ式术后易发生消化道症状，且症状多较重。

【诊断】

根据病史和典型症状即可作出诊断。不典型者可作下列检查：

（一）倾倒激发试验　空腹口服75g葡萄糖(50%葡萄糖150ml)，或经导管注射50g葡萄糖(20%葡萄糖250ml)于十二指肠降部或空肠上部，出现有关症状者为阳性。

（二）血液检查　发病时血细胞比容增高，血钠、血氯升高而血钾降低。血糖迅速增高，血浆胰岛素含量升高，后期则血糖降低，可有助于诊断。

（三）其他检查　X线腹部平片可见胃肠吻合口远端肠管扩张，有液体潴留。胃排空检查如属正常或减缓则可排除本症。胃镜和钡餐检查可帮助确定解剖和功能变化。

【治疗】

（一）饮食调理　大多数轻、中度患者经调整饮食后，症状能逐步缓解消失。包括少量多餐，进低糖、高蛋白、高纤维素的干食；餐后平卧20～30分钟可减轻症状的发作。

（二）药物治疗　可考虑在餐前20～30分钟时服用抗胆碱能药物，以阻止过度的胃肠蠕动。口服甲苯磺丁脲

(D860)0.5～1.0g，可以缩短高血糖症的持续时间而减轻症状。α-糖苷水解酶抑制剂能抑制双糖和多糖的水解，减慢肠道的吸收并降低渗透压，可使血糖、胰岛素及血容量的变化减轻而减缓症状。果胶可增加食物的黏稠性，延缓碳水化合物的吸收。生长抑素对各种消化道激素有抑制作用，并能抑制胃肠和胆道的运动，减少胃酸和胰液的分泌；用量为奥曲肽 50～100μg，每日 3 次，餐前皮下注射，能有效地缓解倾倒综合征的症状。

（三）手术　内科治疗无效者可行胃空肠 Roux-en-Y 吻合术；或在残胃与十二指肠残端间插入一段约 10cm 逆蠕动型空肠，称为"倒置空肠间置术"，有效率在 80%左右；也可考虑行空肠代胃术。

晚期倾倒综合征
（late dumping syndrome）

亦称为餐后血糖过低症，是指于餐后 1～2 小时内发生的低血糖症。发生率较低，约占全部餐后综合征的 25%。

【病因与发病机制】

胃切除术后残胃排空过速，葡萄糖迅速被肠黏膜吸收，而使血糖骤然增高，过度刺激胰岛素分泌引起本症。当血糖浓度过低时，引起内源性肾上腺素释放，可出现肾上腺素增多的症状。

【临床表现】

（一）低血糖症状　软弱、头晕、颤抖、出冷汗。严重者可出现意识障碍。

（二）肾上腺素增多症状　心悸、心动过速等。

【诊断】

根据病史与症状诊断不难，发病时作血糖测定更可确诊。需检测血中胰岛素水平，排除胰岛素瘤。

【治疗】

以饮食调节为主，少量多餐，减少淀粉类食物，增加蛋白质、脂肪类食物；低血糖症状出现时，稍进糖食即可缓解症状。症状严重者可在餐前应用胰岛素或甲苯磺丁脲，以预防血糖突然增高而过度刺激胰岛素的分泌而诱发本症。发作时，采用奥曲肽治疗亦甚有效。

二、盲袢综合征

盲袢综合征（blind loop syndrome）是指小肠内容物在肠腔内停滞和细菌过度繁殖引起的腹泻、贫血、吸收不良和体重减轻的综合征。盲袢综合征可由炎症性肠病、硬皮病及神经功能失调等引起，但主要见于胃切除、胃肠吻合术后导致盲袢或盲袋（即肠袢）的形成并发生淤滞而引起。

【病因与发病机制】

正常人小肠上段仅存在少量细菌，如细菌过度繁殖可引起本病。原因有：①胃部手术后，进入小肠的细菌数超量；②输入袢淤滞、术后盲袢、空肠旁路、肠侧侧吻合术等引起肠腔内细菌清除延缓。

小肠内细菌的过度繁殖可损伤小肠黏膜，影响肠道对营养物质的吸收。同时大量的维生素 B_{12} 被细菌消耗，可造成维生素 B_{12} 缺乏。此外，大量的细菌可将结合性胆盐分解为非结合性胆盐，影响脂肪微粒的形成，从而影响脂肪物质的吸收。非结合胆盐还能刺激肠蠕动，导致脂肪泻和水泻。

【临床表现】

（一）胃肠道症状　腹泻是每个病例皆有的表现，包括脂肪泻和水泻。常有腹胀、腹痛，可有恶心、呕吐，粪便多恶臭。偶有因肠袢黏膜糜烂或溃疡形成而引起消化道出血、穿孔。

（二）消化吸收不良的症状　由于维生素 B_{12} 吸收不良和被消耗，常引起高色素性大细胞贫血，亦可因铁吸收障碍而有低色素性小细胞贫血。可因各种维生素吸收障碍引起夜盲症、口角炎、舌炎、糙皮病、低钙性搐搦及骨质软化等。由于消化吸收的障碍，低蛋白血症及体重减轻十分常见。

（三）神经系统症状　少数患者可出现深部感觉受损、步态不稳、共济失调、肌张力异常等神经系统症状。

【诊断】

根据病史和腹泻等典型症状诊断不难。不典型的病例可作下列检查以辅助诊断：

（一）小肠抽吸液检查　用插管法取得小肠液作细菌培养，如细菌总数超过 $10^5/mm^3$，即提示小肠细菌过度生长。亦可测定小肠液中非结合性胆汁酸，本征为阳性。

（二）尿排泄物测定　尿兰母和酚是蛋白质在肠内被细菌分解的产物，患者尿中排泄量明显增加。

（三）呼吸试验　由于在盲袢内繁殖的细菌能把 ^{14}C 标记的甘氨酸由胆盐分解出来而被吸收，经过代谢变为 $^{14}CO_2$，运送到血液，经肺呼出。本征 $^{14}CO_2$ 的排出可较正常人高 10 倍。

（四）X 线造影或 CT 检查　可显示出盲袢、狭窄、瘘管等小肠病变，有助于诊断的确立。

本综合征需与短肠综合征、胃手术后内因子缺乏及原发性吸收不良等进行鉴别。小肠细菌过度生长为鉴别之要点。

【治疗】

（一）手术　对小肠解剖结构上的异常，应尽可能通过手术予以纠正。如切除盲袢或狭窄部位，或将毕氏Ⅱ式手

术改为毕氏Ⅰ式手术。

（二）抗感染及支持治疗　可根据药敏试验，调节抗菌药物以避免耐药菌株的形成。营养支持治疗极为重要，必要时需由肠外途径给予补充。除糖、脂肪、蛋白质外，各种维生素、铁剂、钙剂等皆应补充。

三、残窦综合征

残窦综合征（residual antral syndrome）是指毕氏Ⅱ式手术胃窦切除不全，残留胃窦黏膜受到反流的十二指肠液刺激而产生大量胃泌素，作用于壁细胞，使胃酸浓度过高而引起的综合征。

【病因与发病机制】

毕氏Ⅱ式手术时，如胃远端切除不尽，残留胃窦黏膜受到反流的碱性十二指肠液刺激而产生大量的胃泌素，并刺激胃的壁细胞，促使胃酸分泌过多，导致约40%的病例术后发生吻合口溃疡。

【临床表现】

典型表现是胃液分泌过多、胃酸过高和吻合口溃疡所致的一系列临床症状。主要为发作性上腹痛、夜间腹痛，少数可有出血、穿孔或梗阻等表现。

【诊断】

本综合征术前确诊不易。多在手术探查十二指肠残端时始获确诊。

需与胃泌素瘤鉴别。一般认为如果胃大部切除术后基础胃酸排出量＞5mmol/L，基础胃酸排出量与增量组胺试验后最大胃酸排出量之比＜0.6，静脉注射胰泌素后血清胃泌素浓度明显上升（正常值20～100pmol/L）者多为胃泌素瘤。^{99}Tc胃窦扫描对确定是否有残窦存在或在胰腺部位有无胃泌素瘤存在亦有价值。胃镜和上消化道钡餐造影对确诊残余胃窦均不满意。

【治疗】

宜采取手术治疗，彻底切除包括幽门括约肌在内的全部残留胃窦，并恢复顺行的、生理的十二指肠通道。对不能手术治疗者，H_2受体阻断药、质子泵抑制药等治疗亦有效果。

四、复发性消化性溃疡

消化性溃疡经胃切除术后再次发生的溃疡称为复发性溃疡（recurrent ulcer），其中尤以吻合口或吻合口附近空肠黏膜上的溃疡最为多见。

吻合口溃疡男性多于女性，以术后2～3年最为多见，平均发病率为1%～10%，其中95%见于十二指肠溃疡术后。十二指肠溃疡术后吻合口溃疡的发生率为3%～10%，胃溃疡术后则为2%。单纯胃肠吻合术后吻合口溃疡发病率高达34%，毕氏Ⅰ式术后为3.7%～28%；毕氏Ⅱ式为2.5%～13.4%；迷走神经干切断加幽门成形术后为3.1%～9.0%；迷走神经干切断加幽门窦部切除术后为0.3%～5.0%。

18

【病因与发病机制】

（一）手术方法不适当

1. 胃切除量不足　是造成溃疡复发的主要原因。胃切除越少，吻合口溃疡的发生率越高。据报道，十二指肠溃疡患者胃切除30%～50%者，复发率为1/3左右；胃切除50%～70%者，复发率仅1/10左右；胃切除75%则能有效地预防溃疡的复发。

2. 胃窦残留　胃窦切除不足，形成残窦综合征，引起吻合口溃疡。

3. 毕Ⅱ式吻合术时，空肠输入袢过长，或错误地做了胃回肠或胃结肠吻合，均可因回、结肠黏膜对酸性物质的耐受性较低而导致吻合口溃疡。

4. 迷走神经切断不完全或术后神经再生，是迷走神经切断术吻合口溃疡发生的主要原因。

5. 幽门成形术或胃肠吻合术后，胃窦引流不良，可致胃滞留及（或）肠内容物反流而刺激胃酸分泌，引起吻合口溃疡。

（二）胃酸分泌过多　胃泌素瘤（Zollinger Ellison综合征Ⅱ型）、胃窦G细胞增生（Zollinger Ellison综合征Ⅰ型）、多发性内分泌腺瘤病等皆可使胃酸分泌增加。

（三）药物　长期服用非甾体类消炎药、肾上腺皮质激素及利血平等药物，常可诱发消化性溃疡的复发。

（四）其他　甲状旁腺功能亢进症、门腔分流术后及吸烟等。残胃内细菌过度生长、特别是幽门螺杆菌感染亦是吻合口溃疡发生的原因。

【临床表现】

（一）症状　80%～90%的患者有腹痛，多呈阵发性中上腹或左上腹部痛，可有节律性，夜间痛常见，可放射至背部，进食或服用抗酸药物可缓解。食欲缺乏、恶心、呕吐和体重减轻者约占40%；发生梗阻者约占20%；穿孔者1%～9%；消化道出血者约占50%，多为粪隐血阳性。大量或长期出血者可致贫血。少数病例出血可为其唯一的临床表现。

（二）体征　腹部压痛位置常与腹痛部位相符，多位于左中上腹，可有肌紧张。病程较长者，在脐上方或其偏左处可扪及边缘不清的肿块，可能是吻合口溃疡的炎性反应累及浆膜层而形成的渗出粘连。

【诊断】

胃切除术后再发生中上腹痛，进食和抑酸剂可缓解者，提示有吻合口溃疡的可能。如有上消化道出血者，则吻合口溃疡的可能更大。粪隐血持续阳性者在排除其他原因的情况下，亦应考虑吻合口溃疡。

（一）上消化道钡餐　是诊断消化性溃疡的重要方法之一。除可见溃疡征象外，还可观察胃排空情况，排除梗阻性病变，但对毕Ⅱ式术后复发的吻合口溃疡漏诊率可高达50%。在X线检查时如发现下列征象中的两项，即可考虑本病的诊断：①吻合口处有持久性压痛；②吻合口有明显畸形；③吻合口狭窄；④吻合口有钡剂残留；⑤胃排空延缓；⑥邻近吻合口的输出袢畸形，出现壁龛。

（二）胃镜检查　是确诊溃疡复发最有价值的方法，可确定溃疡的形态、大小、数目及部位，并能取活组织检查。

（三）胃液分析　如基础酸分泌量＞2mmol/h，组胺刺激后最大酸分泌量＞6mmol/h，提示溃疡复发。目前已很少应用。

（四）血清胃泌素测定　胃泌素＞500pg/ml，应考虑胃泌素瘤或胃窦组织残留。

【治疗】

（一）药物　治疗药物主要为质子泵抑制剂，但停药后易复发，故多主张给予较长期的维持治疗。合并幽门螺杆菌感染者，应予抗幽门螺杆菌治疗。

（二）手术　若有大出血、穿孔、梗阻等并发症，或药物治疗无效、疑为恶性溃疡或胃泌素瘤者应作手术治疗。

五、碱性反流性胃炎

碱性反流性胃炎（alkaline reflux gastritis）是指胃切除术后，由于幽门功能不全，过量的十二指肠液反流导致胃黏膜损伤。毕Ⅱ式术后的发病率高于毕Ⅰ式者，而迷走神经切断术者最低，发病随年龄增大有增多的趋势。

【病因与发病机制】

胃手术切除了幽门或迷走神经干的切断使幽门失去神经支配，十二指肠液反流入胃的机会明显增多。其中的胆汁和胰液可破坏胃黏膜屏障，致使H^+逆向弥散进入胃黏膜，导致胃黏膜炎症、出血、糜烂及溃疡形成，胰蛋白酶反流入胃可能是最主要的原因。此外，胃手术尤其是毕氏Ⅱ式术后，抵抗H^+逆向弥散作用的胃泌素分泌减少，使胃黏膜屏障功能削弱，也是反流性胃炎的病因之一。

【临床表现】

（一）腹痛　中上腹持续性烧灼痛最为常见，约80%～90%，晨起明显，餐后加重，服抑酸药物无效。

（二）恶心及呕吐　胆汁性呕吐为其特征性表现，发病率约15%～25%，呕吐后症状不能缓解，呕吐常可于半夜发生，呕吐物中可含有食物残渣。

（三）其他　可有贫血、消瘦、舌炎和腹泻等慢性萎缩性胃炎的表现。

【诊断】

胃切除术后，持续性中上腹烧灼痛并伴有胆汁性呕吐者，应考虑碱性反流性胃炎的可能。应与慢性梗阻综合征、吻合口炎等鉴别。

（一）X线钡餐检查　吻合口、输入袢和输出袢均通畅，可排除机械性梗阻。

（二）胃镜　残胃黏膜不同程度的炎症，或有多发性糜烂及溃疡，有胆汁反流入胃者，可确诊。

（三）胃排空检查　了解残胃排空功能，若有排空延迟，手术效果常不理想。

（四）激发试验　胃内注入0.1mol氢氧化钠溶液20ml，患者出现上述症状为阳性。

（五）胃液分析　禁食状态下胆酸含量升高有助于诊断。

【治疗】

（一）药物　多潘立酮，可促进胃排空，减少胃食管反流；考来烯胺（消胆胺）可与胃中胆盐结合，并加速其排除，但长期使用者应补充脂溶性维生素；H_2受体阻断药可减少氢离子分泌，促进胆酸溶解；质子泵抑制药也有一定作用。

（二）手术　对症状较重且持久，严重影响工作和生活的患者，应手术治疗。手术方法首选Roux-en-Y手术；毕氏Ⅱ式改为毕氏Ⅰ式吻合术或输入袢与输出袢之间作侧侧吻合术；Henley空肠袢替换术，今已少用。

六、残胃癌

残胃癌（cancer of gastric remnant）亦称胃手术后胃癌。通常是指因各种良性病变行胃部分切除术后的残胃内的原发癌。若因恶性病变而做手术者则一般指手术后20年以上发生的胃癌。残胃癌发生率一般认为在1%～5%之间，男性多见，平均年龄为65岁。

从胃手术至残胃癌发生的间隔时间文献报道不一，平均为13～19年，最长间隔为40年。胃与十二指肠溃疡术后残胃癌的发生率大致相仿。毕氏Ⅱ式和单纯胃空肠吻合术者比毕氏Ⅰ式者更易发生残胃癌。残胃癌的好发部位是吻合口，但亦可发生于整个残胃。

【病因与发病机制】

胃大部切除或迷走神经切断后，胃呈低酸或无酸状态，加以胃泌素分泌下降使保护性黏液减少，胃黏膜逐步萎缩。

而胃手术后的胆汁、胰液和肠液的反流更损害胃黏膜，形成慢性萎缩性胃炎、肠上皮化生和不典型增生，乃是残胃癌发生的重要原因。

胃手术后胃酸减少，有利于细菌在胃内的生长繁殖，细菌毒素及胆汁被细菌分解的代谢产物，可有促癌作用。而含硝酸盐还原酶的细菌更能促进致癌物亚硝胺的形成。胃手术后的瘢痕甚至不吸收缝线的刺激，亦可能是残胃癌发生的因素之一。

总之，胃手术改变了胃的正常解剖和生理功能，使胃更多地暴露于致癌、促癌物的作用之下，当机体免疫功能低下时，残胃癌即可发生。

【临床表现】

与一般胃癌大致相仿。胃切除术后 10 年以上发生胃纳减退、体重减轻、粪便隐血试验阳性，以及中上腹持续性疼痛且不能被制酸解痉药物缓解等症状，需警惕残胃癌可能。

【诊断】

由于手术改变了胃的正常解剖和生理功能，X 线钡餐造影常可遗漏较小的病灶，故确诊率只约 50%左右。胃镜检查及活检，是诊断本病的主要方法，其确诊率在 90%以上。腹部 CT 有利于评估残胃癌的浸润程度。

【治疗】

一旦确诊应即手术，尽可能争取作根治性切除术。残胃癌行残胃次全胃切除术或残胃全胃切除术后的 5 年生存率和一般胃癌相仿。

【预防】

从严掌握胃手术的指征。因溃疡病而必须做手术者应尽可能作毕氏Ⅰ式手术或选择性迷走神经切除术。

七、胃切除后营养不良

胃切除术后可引起胃肠的解剖生理改变和营养吸收障碍，而产生腹泻、消瘦、贫血和维生素缺乏等一系列临床表现，称为胃切除后营养不良（postgastrectomy malnutrition）。

【病因与发病机制】

1. 由于迷走神经切断术使胰腺的迷走神经支配受损，引起胰腺的外分泌功能障碍。

2. 在胃内未经充分混合及稀释的高渗性食糜过多过快地进入小肠，促使小肠分泌过多和肠蠕动过快，使食糜通过小肠的时间过短而影响消化吸收。

3. 食物经捷径进入小肠，以致胆汁、胰液和肠液不能协调地分泌和有效地促进消化和吸收，维生素 D 及钙吸收障碍。

4. 毕氏Ⅱ式术后的输入袢可发生排空不良和淤滞，以致细菌繁殖过多，发生盲袢综合征和脂肪泻。

5. 胃切除术后胃容量减小，或患者因餐后综合征而惧食，因而进食减少。

6. 由于胃酸过低、胃排空过快或胃空肠吻合术后含铁食物绕过铁质吸收的主要场所十二指肠，可致铁吸收不良。

7. 由于胃切除术致内因子缺乏，可引起维生素 B_{12} 和叶酸的吸收不良。

【临床表现】

胃切除后营养不良主要表现为吸收不良综合征、贫血和代谢性骨病。

吸收不良综合征表现为体重减轻、腹泻及维生素缺乏等。体重减轻在胃手术后颇为常见。估计约 1/3 患者术后体重减轻，尤以毕氏Ⅱ式术后为甚。腹泻多发生于清晨或餐后，一般不伴腹痛，脂肪泻亦常见。维生素吸收障碍常表现为以 B 族维生素缺乏所致的周围神经炎、口角炎等。

贫血主要为缺铁性贫血，亦可有因维生素 B_{12} 和叶酸缺乏所致的巨幼细胞性贫血。贫血的发生率约为 1/3～1/2。

代谢性骨病由维生素 D 及钙的摄入和吸收障碍而引起，表现为腰背痛、多发性骨关节痛。严重者可致骨骼畸形、跛行、病理性骨折特别是脊椎骨折等。

【诊断】

根据病史和症状，吸收不良综合征不难诊断。血清铁、维生素 B_{12} 与叶酸的测定对胃切除后的贫血有诊断价值。血清钙、磷的降低，尿钙排出量的减少，血清碱性磷酸酶增高结合骨骼 X 线摄片见骨质疏松、骨皮质变薄等，代谢性骨病可确诊。不典型病例可作生化检查以助诊断。此类患者多表现为血清碱性磷酸酶增高，血钙、血磷降低，25-羟基维生素 D 降低，1,25-二羟基维生素 D 升高等。

【治疗】

应给予高热量、易消化的营养物质，并注意补充 B 族维生素。若有倾倒综合征应予相应治疗。鼓励患者进食，必要时可予肠内营养及胃肠外营养支持。酌用抗生素以控制肠腔内细菌的生长，应用抗胆碱能药物可减慢小肠蠕动，皆有利于吸收不良综合征的改善。缺铁与缺乏维生素 B_{12} 或叶酸引起的贫血应通过胃肠外途径补充。代谢性骨病在给予维生素 D 与钙剂的同时应予蛋白同化激素以促进蛋白质的合成。

参考文献

1. Mine S, Sano T, Tsutsumi K, et al. Large scale investigation

into dumping syndrome after gastrectomy for gastric cancer. J Am Coll Surg, 2010, 211(5): 628-636.

2. Bolton JS, Conway WC 2nd. Postgastrectomy syndromes. Surg Clin North Am, 2011, 91(5): 1105-1122.

3. 吴文溪. 胃和十二指肠术后并发症//吴在德, 吴肇汉. 外科学. 第7版. 北京：人民卫生出版社, 2007：434-437.

18

第六节 十二指肠壅积症

沈锡中

十二指肠壅积症(duodenal stasis)是指各种原因引起的十二指肠阻塞，以致近端十二指肠食糜滞留及肠管代偿性扩张而产生的临床综合征。

【病因】

引起本症原因很多，以肠系膜上动脉压迫十二指肠形成壅积者居多(约占50%以上)，称为肠系膜上动脉综合征(superior mesenteric artery syndrome)。其他原因有：①先天性十二指肠畸形：如先天性腹膜束带压迫牵拉而阻断十二指肠；十二指肠远端先天性狭窄或闭塞；环状胰腺压迫十二指肠降段；十二指肠发育不良产生的巨十二指肠以及十二指肠因先天性变异而严重下垂，可折拗十二指肠空肠角而使之关闭，从而产生壅积症。②十二指肠肠内外占位压迫：十二指肠良、恶性肿瘤；腹膜后肿瘤如肾脏肿瘤、胰腺癌、淋巴瘤；十二指肠的转移癌，邻近肿大的淋巴结(癌转移)、肠系膜囊肿或腹主动脉瘤压迫十二指肠。③十二指肠远端或近端空肠浸润性疾病和炎症：如进行性系统性硬化症、Crohn病以及憩室炎性粘连或压迫引起缩窄等。④粘连缩窄：胆囊和胃手术后发生粘连牵拉十二指肠；胃空肠吻合术后粘连、溃疡、狭窄或输入袢综合征。

【发病机制】

十二指肠水平部位于腹膜后，从右至左横跨第3腰椎和腹主动脉，其前方被肠系膜根部内的肠系膜上血管神经束所横跨(图18-5-1)。若两者之间的角度过小，可使十二指肠受压。肠系膜上动脉一般在第1腰椎水平处分出，与主动脉呈30°~42°角。此外，下列5个因素也是引起机械性梗阻的原因：①肠系膜上动脉过长、过短；②肠系膜上动脉变异，从腹主动脉分出的部位过低或分出时角度狭窄；③异常粗大的静脉横压在十二指肠前方；④脊柱前凸畸形使十二指肠占有的空隙减少；⑤瘦长型或内脏下垂者肠管重量牵引肠系膜根部。

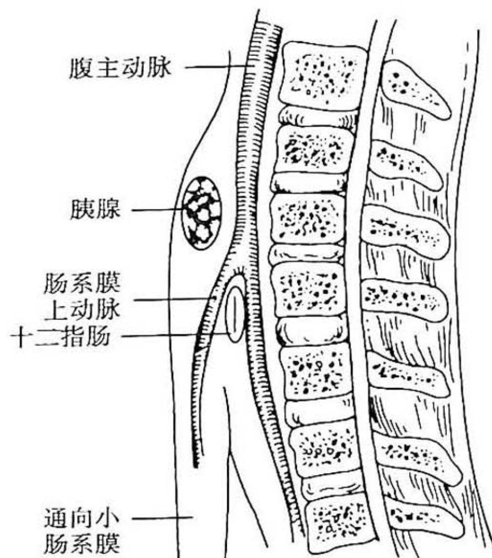


图18-5-1 肠系膜血管的解剖位置示意

【临床表现】

急性发作常发生于躯干被石膏固定或牵引而引起，主要临床表现为急性胃扩张。慢性梗阻是临床上最常见的类型，典型的临床表现为餐后上腹部胀痛或绞痛，有时疼痛可位于右上腹、脐上甚至后背部，俯卧位或胸膝位可以减轻疼痛，部分患者可表现出与十二指肠溃疡类似的疼痛。其他常见的临床症状有呃逆、恶心及呕吐，多在饭后出现，呕吐物含有胆汁。如不能缓解，长期发作，可导致消瘦、脱水和全身营养不良。

【诊断】

典型的症状是诊断的重要依据。X线钡餐检查特征：十二指肠水平部见钡柱中断(突然垂直切断)；受阻近段肠管强有力的顺向蠕动及逆蠕动构成的钟摆运动；俯卧位时钡剂顺利通过，逆蠕动消失。必要时作选择性肠系膜上动脉造影，侧位像结合X线钡餐检查可显示血管与十二指肠在解剖角度上的关系。螺旋CT血管造影并三维重建技术，适用于体质虚弱或不能行血管造影的患者。

【鉴别诊断】

消化不良症状需与消化性溃疡鉴别，有时两者也可并存，胃镜可明确诊断。B超、CT等影像学检查有助于诊断十二指肠肠外病变如胰头癌或巨大胰腺囊肿压迫而引起十二指肠淤积。必要时小肠镜排除高位小肠肿瘤引起的梗阻。本病也需与十二指肠内的结石、蛔虫团、异物所致十二指肠梗阻相区别。

【治疗】

无明显症状者可不必处理。急性发作期给予静脉营养，胃管减压和抗痉挛药物治疗急性胃扩张。平时宜少量多餐，餐后作膝胸位半小时，加强腹肌锻炼。如内科保守治疗无效，可采用手术治疗。手术方式可选用：①十二指肠空肠吻合术；②胃空肠吻合术；③十二指肠复位术；④韧带松解术；⑤腹腔镜手术等。

参考文献

1. 郑长生，夏冰. 十二指肠疾病. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2011：210-213.

2. Munene G，Knab M，Parag B. Laparoscopic duodenojejunostomy for superior mesenteric artery syndrome. Am Surg，2010，76(3)：321-324.

第七节 裂孔疝

陈坚 徐三荣

裂孔疝(hiatus hernia)，又名食管裂孔疝，是指腹腔内脏器(主要是胃)通过膈食管裂孔进入胸腔所致的疾病。食管裂孔疝是膈疝中最常见者，达90%以上。

【病因与发病机制】

本病病因知之甚少，一般认为，与某些先天性和后天性因素有关，归纳如下：

1. 食管发育不全的先天因素。

2. 食管裂孔部位的结构异常 如肌肉有萎缩或肌肉张力减弱。

3. 长期腹腔压力增高的后天因素 如妊娠、腹水、慢性咳嗽、习惯性便秘等可使胃体疝入膈肌之上而形成食管裂孔疝。

4. 手术后裂孔疝 如胃上部或贲门部手术，破坏了正常的结构亦可引起疝。

5. 创伤性裂孔疝。

【临床分型与病理】

一般按解剖学特征可分为以下4类：

1. 滑动型裂孔疝 是食管的膈下段及胃底的一部分经过食管裂孔突入胸腔所造成。滑动型裂孔疝占整个食管裂孔疝的90%左右，一般疝囊比较小，且可复原，故半数以上患者可无任何临床症状。部分患者可出现胃食管反流病，长期的胃食管反流病可致食管瘢痕收缩而出现短食管状态。

2. 食管旁疝 又称滚动型裂孔疝。食管旁疝是由于膈食管裂孔的左前缘薄弱或缺损，胃底的一部分(主要是大弯侧)从食管的左前方突入胸腔，随着病程进展，缺损也可加重，而导致全胃通过缺损部位疝入胸腔，形成巨大裂孔疝。食管旁疝较少见，也极少发生胃食管反流，但约1/3的巨大裂孔疝易发生嵌顿，故临床上有重要意义。

3. 混合型裂孔疝 指滑动型和食管旁疝同时存在的裂孔疝，此型最少见，其发生与膈食管裂孔过大有关，兼有滑动型和食管旁疝的特点。

4. 先天性短食管性裂孔疝 此型疝少见，可为长期胃食管反流病致食管纤维化，或为手术后、或为先天性原因致食管缩短。此型患者无论卧位还是立位，其贲门总是固定于膈上。患者伴不同程度的胃食管反流，加上局部循环障碍，易发生胃食管反流病或食管溃疡，有时疝入胸腔的胃会出现嵌顿或扭转而坏死。

【临床表现】

裂孔疝患者可以无症状或症状轻微，症状轻重与疝囊大小、食管炎症的严重程度无关。滑动型裂孔疝患者常常没有症状；若有症状，往往是由于胃食管反流造成的，小部分是由于疝的机械性压迫所致。食管旁裂孔疝的临床表现主要由于机械性影响，患者可以耐受多年；混合型裂孔疝在两个方面都可以发生症状。裂孔疝症状归纳起来具体如下：

1. 胃食管反流症状 表现为胸骨后或剑突下烧灼感、胃内容物上反感、上腹饱胀、嗳气、疼痛等。疼痛性质多为烧灼感或针刺样痛，可放射至背部、肩部、颈部等处。平卧、进食甜食、酸性食物，均可能诱发并可加重症状。此症状尤以滑动型裂孔疝多见。

2. 并发症症状

(1) 出血：裂孔疝有时可出血，主要是食管炎和疝囊炎所致，多为慢性少量渗血，可致贫血。

(2) 食管狭窄：在有反流症状患者中，少数发生器质性狭窄，以致出现吞咽困难、吞咽疼痛、食后呕吐等症状。在此类患者要警惕食管炎并发Barret食管以及食管癌的可能。

(3) 疝囊嵌顿：一般见于食管旁疝。裂孔疝患者如突然剧烈上腹痛伴呕吐，完全不能吞咽或同时发生大出血，提示发生急性嵌顿。

3. 疝囊压迫症状 当疝囊较大压迫心肺、纵隔，可以产生气急、心悸、咳嗽、发绀等症状。压迫食管时可感觉在胸骨后有食管停滞或吞咽困难。

【诊断与检查】

根据患者的临床表现结合适当的辅助检查，本病的诊断不难。对于有胃食管反流症状、年龄较大、肥胖且症状与体位明显相关的可疑患者应行以下辅助检查：

1. X线检查 是目前诊断食管裂孔疝的主要方法。对于可复性裂孔疝(特别是轻度者)，一次检查阴性也不能排除本病，临床上高度可疑者应重复检查，并取特殊体位如仰卧头低足高位等，其钡餐造影可显示直接征象及间接征象。

直接征象包括：①膈上疝囊；②食管下括约肌环(A环)升高和收缩；③疝囊内有粗大迂曲的胃黏膜皱襞影；④食管胃环(B环)的出现；⑤食管旁裂孔疝可见食管一侧有疝囊(胃囊)，而食管-胃连接部仍在横膈裂孔下；⑥混合型可有巨大疝囊或胃轴扭转。

间接征象包括：①横膈食管裂孔增宽（>4cm）；②钡

剂反流入膈上疝囊；③横膈上至少 3cm 外有凹环，食管缩短。

2. 内镜检查　对食管裂孔疝的诊断率较前提高，可与 X 线检查相互补充，协助诊断。镜下可有如下表现：①食管下段齿状线升高；②食管腔内有潴留液；③贲门口扩大和（或）松弛；④His 角变钝；⑤胃底变浅；⑥膈食管裂孔宽大而松弛。

3. 食管测压　食管测压可出现异常图形，有助于诊断。主要有以下表现：①食管下括约肌（LES）测压时出现双压力带；②食管下括约肌压力（LESP）下降，低于正常值。

【鉴别诊断】

裂孔疝并发症所引起的临床症状需与以下疾病进行鉴别：

1. 心绞痛　食管裂孔疝的发病年龄也是冠心病的好发年龄，伴有胃食管反流病患者的胸痛可与心绞痛相似，可放射至左肩和左臂，含服硝酸甘油亦可缓解症状。此时心电图改变对两者的诊断最有帮助。

2. 下食管和贲门癌　易发生于老年人。癌组织浸润食管下端可破坏 LES 引起胃食管反流和吞咽困难，应警惕此病。

3. 慢性胃炎　可有上腹不适、反酸、胃灼热等症状，内镜及上消化道钡餐检查有助于鉴别。

4. 消化性溃疡　抑酸治疗效果明显，与有症状的食管裂孔疝治疗后反应相似，上腹不适、反酸、胃灼热等症状通常于空腹时发生，与体位变化无关。内镜检查可明确诊断。

5. 胆道疾病　除上腹不适外，一般可有炎症性疾病的表现，如发热、血白细胞增高、胆管结石伴胆管炎的患者多有黄疸，体检右上腹可有局限性压痛，生化检查转氨酶和胆系酶可有不同程度的增高，B 超及 CT 扫描有助于诊断。

【治疗】

无症状、无并发症的滑动型裂孔疝患者无须治疗，大多数有症状的裂孔疝患者仅内科治疗就可控制；有严重并发症的滑动型裂孔疝患者和食管旁疝患者均应考虑手术治疗。

（一）内科治疗　主要目的是降低腹腔压力，防止或减少反流，缓解症状，减少并发症。治疗原则是消除疝形成的因素，控制胃食管反流，促进食管排空以及减少胃酸的分泌。具体治疗方法同胃食管反流病。

（二）外科治疗　约 2%～4%的患者需要手术。手术指征：症状明显、经内科长期治疗无效；有重度胃食管反流病、食管狭窄、上消化道大出血、食管癌等严重并发症；长期消化道出血合并贫血；裂孔疝发生急性嵌顿或绞窄；食管旁疝，尤其是疝囊较大。

手术方法：主要是疝修补术及抗反流手术。常用的术式有：①贲门前固定术；②后方胃固定术（Hill 修复法）；③经腹胃底折叠术（Nissen 手术）；④Belsey 四点手术（或可称 Mark Ⅳ）。同时近年来由于微创手术的迅速发展，上述部分手术可通过胸腔镜或腹腔镜完成。文献报道术后早期症状完全缓解率可高达 80%～90%，少数为 47%，仅 5%完全失败，约 10%复发反流。

参考文献

1. Moraes-Filho JP, Navarro-Rodriguez T, Barbuti R, et al. Guidelines for the diagnosis and management of gastroesophageal reflux disease: an evidence-based consensus. Arq Gastroenterol, 2010, 47(1): 99-115.

2. Rathore MA, Andrabi SI, Bhatti MI, et al. Metaanalysis of recurrence after laparoscopic repair of paraesophageal hernia. JSLS, 2007, 11(4): 456.

3. Gockel I, Heintz A, Trinh TT, et al. Laparoscopic anterior semifundoplication in patients with intrathoracic stomach. Am Surg, 2008, 74(1): 15.

第六章　肠 道 疾 病

第一节　功能性胃肠病

朱畴文　王吉耀

功能性胃肠病（functional gastrointestinal disorders，FGIDs）指的是表现为慢性或反复发作的胃肠道症状，而无法用形态学或生化异常解释的一组综合征。这些症状因发生的主要部位和症状特征而有不同命名，涉及部位包括食管、胃和十二指肠、肠道、胆道、肛门等。目前认为，FGIDs是一组由生物、心理、社会因素共同作用而引起的胃肠感知动力障碍性疾病，是消化系统的常见病，通常需要在排除炎症、感染、肿瘤及其他结构性异常等器质性病变后根据症状作出诊断。

【分类】

2006年5月，FGIDs的国际罗马Ⅲ专家工作组推出了《功能性胃肠病罗马Ⅲ新分类和诊断标准》（表18-6-1）。这是根据1999年罗马Ⅱ标准颁布后神经胃肠病学领域的研究进展及临床应用后的反馈结果，基于循证医学而作的修订，特别指出其病理生理模式必须综合考虑生物-心理-社会模式，并提供了建立治疗性医患关系的指南。

罗马Ⅲ诊断标准要求FGIDs在诊断前症状至少存在6个月，且最近3个月活动症状，符合各种不同FGIDs诊断标准，其间限制比较宽松且缩短，医生和患者容易理解，病例选择误差小，会使更多的FGIDs患者得到早期诊断和治疗，减少了不必要的医疗花费，更符合临床实践。另外，罗马Ⅲ标准还调整了FGIDs的分类。

以往对FGID症状的解释，认为主要由胃肠动力异常所致。随着神经胃肠病学的研究进展，越来越多的证据提示FGID的症状与许多因素有关，如动力改变、内脏高敏感性、黏膜免疫、炎症功能改变以及中枢神经系统（CNS）和肠神经系统（ENS）调节功能的改变等。

以下介绍部分功能性胃肠病，以及与功能性和动力性关系密切的部分异常，重点以功能性消化不良、肠易激综合征和功能性便秘为例。

表18-6-1　罗马Ⅲ标准的功能性胃肠病的分类（成人）

A1　功能性食管疾病
A11　功能性胃灼热
A21　推测来源于食管的功能性胸痛
A31　功能性吞咽困难
A41　癔球症
B1　功能性胃十二指肠疾病
B11　功能性消化不良
B1a1　餐后不适综合征
B1b1　上腹痛综合征
B21　嗳气疾病
B2a1　吞气症
B2b1　非特异性过度嗳气
B31　恶心和呕吐疾病
B3a1　慢性特发性恶心
B3b1　功能性呕吐
B3c1　周期性呕吐综合征
B41　成人反刍综合征
C1　功能性肠疾病
C11　肠易激综合征
C21　功能性胀气
C31　功能性便秘
C41　功能性腹泻
C51　非特异性功能性肠疾病
D1　功能性腹痛综合征
E1　功能性胆囊和Oddi括约肌（SO）疾病
E11　功能性胆囊疾病
E21　功能性胆道SO疾病
E31　功能性胰腺SO疾病
F1　功能性肛门直肠疾病
F11　功能性大便失禁
F21　功能性肛门直肠疼痛
F2a1　慢性肛门痛
F2b1　痉挛性肛部痛
F31　功能性排便疾病
F3a1　不协调排便
F3b1　不充分的排便推力

一、癔 球 症

癔球症(globus hystericus)是主观上有某种说不清楚的东西或团块,在咽底部环状软骨水平处引起胀满、受压或阻塞等不适感,也被称为环咽部运动障碍,中医学称为"梅核气"。普通人群中的一半可间歇性地有此感觉,但以绝经期女性多见。患者在发病中多有精神因素,性格上有强迫观念。病因包括环咽部运动障碍、神经肌肉疾病和局部损害等,而发病机制很可能与咽肌或上食管括约肌的功能失调有关,临床表现主要为特殊形式的咽下困难,经常做吞咽动作以求解除症状,有咽部异物感等。用食管镜和直接喉镜检查不能发现咽食管部有任何器质性病变或异物。最常用的诊断方法是X线活动摄影术和食管测压,但其压力改变亦无明确的定论。

罗马Ⅲ标准把癔球症列为功能性食管疾病的一种,其诊断标准为:诊断前症状出现至少6个月,近3个月满足以下标准(必须包括以下所有条件):①喉部持续或间断的无痛性团块或异物感;②感觉出现在两餐之间;③没有吞咽困难或吞咽痛;④没有胃食管酸反流引起症状的证据;⑤没有伴组织病理学异常的食管运动障碍。虽然病因治疗对有明确的神经肌肉疾病引起的症状有效,但病因常常欠清晰,且尚未发现有明显有效的药物,可试用钙拮抗药。对环咽部高压或松弛不全的患者可应用探条扩张术,甚至环咽部肌切开术。

二、嗳 气 症

曾被称为神经性嗳气,显示其内在的功能性异常。患者有反复发作的连续性嗳气,企图通过嗳气来解除患者本人认为是胃肠充气所造成的腹部不适和饱胀。事实上是由于不自觉地反复吞入大量空气才嗳气不尽,与进食无关。此症亦有癔症色彩,多在别人面前发作。罗马Ⅲ标准将其归入胃十二指肠疾病中,并把嗳气症再细分为吞气症和非特异性过度嗳气。吞气症,在诊断前症状出现至少6个月,近3个月满足以下标准(必须包括以下所有条件):①每周至少发生数次反复嗳气;②可以客观地观察或检测到吞咽空气。非特异性过度嗳气诊断标准为:诊断前症状出现至少6个月,近3个月满足以下标准(必须包括以下所有条件):①每周至少发生数次反复嗳气;②没有过度吞咽空气的证据。

嗳气症需与胃食管反流性疾病(GERD)鉴别。治疗上可通过解释症状、演示正确动作、饮食调整(如避免嚼硬物、口香糖和饮产气饮料、鼓励慢咽、小口吞咽等),一般不提倡药物治疗,症状严重时,可试用精神镇静类药物。

三、功能性呕吐

最主要主诉是反复呕吐,而无导致呕吐的病理或明显心理病因。罗马Ⅲ诊断标准将其归入胃十二指肠疾病,其诊断标准如下(必须包括以下所有条件):①呕吐平均每周发作1次或1次以上;②不存在进食障碍、反刍或主要精神疾病(依据DSM-Ⅳ);③不存在自行诱导或长期应用大麻;④没有可以解释反复呕吐的中枢神经系统疾病或代谢性疾病。诊断前症状出现至少6个月,近3个月满足以上标准。罗马Ⅲ标准另外还提及"周期性呕吐综合征"的诊断,主要表现为同样的呕吐症状反复急性发作,每次发作持续不超过1周,且在前1年有3次或多次间断发作,在发作间期无恶心和呕吐。如果有偏头痛史或家族史则更加支持。

诊断时需特别注意除外GERD和功能性消化不良(FD)。治疗时需重视营养支持,可试用抗恶心药物、抗抑郁药物,而心理支持、行为治疗等尚未证明有明确疗效。

四、神经性厌食

神经性厌食(anorexia nervosa,AN)是一种以厌食、严重的体重减轻和闭经(女性)为主要表现而无器质性基础的病症。病因不清,可能是精神因素、生理、家庭及社会文化等综合作用的结果。胃排空延迟及运动障碍是长期饥饿的结果还是食欲缺乏的原因,亦不十分清楚。西方青年女性中患病率为10%。患者常因害怕发胖破坏体型而节制饮食、拒食,甚至贪食后又偷偷呕掉,在情绪上孤立,回避亲属;虽然体重减轻仍认为自己过胖,避免饮食,进行过度的体育活动,通过服药抑制食欲,甚至服利尿药和泻药。体重减轻甚至达恶病质程度。患者常有神经内分泌功能失调,表现为闭经、低血压、心动过缓、体温过低以及贫血水肿等。患者有多种胃电生理和神经激素的异常,如胃电节律障碍、胃窦收缩受损、固体食物的胃排空明显迟缓。体重、症状与胃排空之间无明显关系。诊断依赖于典型的临床表现,食欲消失为特征性症状,恶病质的外表与充沛的精力共存是又一特征,胃排空明显延迟是一客观指标,还需排除其他器质性疾病。有报告提示长期服用促胃肠动力药对神经性厌食有效,可加快排空,缓解胃潴留症状,确切的依据尚不充分。精神障碍的恢复十分重要,故抗抑郁药有应用价值。

五、功能性消化不良

消化不良(dyspepsia)是指源于胃十二指肠区域的一种症状或一组症状,其特异性的症状包括餐后饱胀、早饱感、上腹痛或上腹烧灼感。经检查排除了可引起这些症状的器质性、全身性或代谢性疾病时,这一临床症候群便称为功能性消化不良(functional dyspepsia,FD)。曾被称为非溃疡性消化不良。FD是临床上最常见的一种功能性胃肠病,欧美国家人群患病率达19%~41%,国内为18%~45%,占消化门诊的20%~50%,已成为影响现代人生活质量的重要疾病之一。

【病因与发病机制】

FD多表现为异质性病症，其病因与发病机制至今尚未清楚，主要与以下因素相关。

（一）Hp感染 流行病学研究无足够证据证实或排除两者间存在因果关系。根除Hp后确实有部分FD患者消化不良症状得到改善。症状的产生是Hp、宿主和环境因素共同作用的结果。

（二）胃酸 胃酸在FD病理生理机制中的作用未明。但抑酸治疗对少数患者确实可起到缓解消化不良症状的作用。

（三）胃肠运动功能障碍 目前认为是FD的主要病理生理学基础。研究发现：空腹时FD患者消化间期移行性运动复合波（migrating motor complex，MMC）明显异常；患者胃内食物分布异常，在远端胃积聚相对较多，与恶心和早饱症状有明显相关性；其胃窦-幽门-十二指肠-空肠协调收缩运动异常可致十二指肠胃反流、引起上腹痛等症状；患者还表现为固体、液体或固液混合餐的胃排空延迟，引起餐后腹胀、恶心、呕吐等症状。另外，胃肠动力障碍常与胃电活动异常并存。

（四）内脏感觉异常 也是FD的主要病理生理学基础之一。内脏感觉过敏表现为一个或多个部位对机械或化学刺激的敏感性增高，如近端胃容受性障碍（适应性舒张不足），并与早饱症状有关，更易出现上腹疼痛和嗳气；FD患者还可存在十二指肠对酸、脂质等化学物质敏感，出现恶心症状。内脏感觉过敏的具体机制尚未明确，研究较多的是炎性细胞及其释放的介质的作用，包括5-羟色胺（5-hydroxytryptamine，5-HT）的作用。

（五）胃肠激素紊乱和脑-肠轴功能障碍 胃肠激素如胃动素、胃泌素、胆囊收缩素以及血管活性肠肽、降钙素基因相关肽及P物质等，可能涉足了FD的病理生理机制，且与胃电活动的变化相关。自主神经系统功能异常，尤其是迷走传出神经功能障碍，被认为是胃容受功能受损和胃窦动力低下的可能机制之一。

（六）精神心理因素 FD是一种公认的心身疾病，精神、心理因素的研究进展表明其可能是FD的重要病因。中枢神经系统对内脏高敏感性的发生起重要作用。躯体化、人际敏感、不良生活事件与功能性胃肠道疾病显著相关，焦虑和抑郁等精神障碍和个性异常参与了FD的发生。

【临床表现】

1. 餐后饱胀 食物长时间存留于胃内引起的不适感。

2. 早饱感 指进食少许食物即感胃部饱满，食欲消失，不能进常规量的饮食。

3. 上腹痛 位于胸骨剑突下与脐水平以上、两侧锁骨中线之间区域的疼痛，疼痛多无规律性，部分患者与进食有关，有时患者无疼痛感，而主诉为特别的不适。

4. 上腹烧灼感 位于胸骨剑突下与脐水平以上、两侧锁骨中线之间区域的难受的灼热感，与胃灼热不同，后者指胸骨后的烧灼样疼痛或不适，是GERD的特征性症状。

恶心、呕吐并不常见，往往发生在胃排空明显延迟的患者。不少患者同时伴有失眠、焦虑、抑郁、头痛、注意力不集中等精神症状。

FD患者常以上述某一个或某一组症状为主，在病程中症状也可发生变化。起病多缓慢，病程常经年累月，呈持续性或反复发作，不少患者有饮食、精神等诱发因素。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准 根据功能性胃肠病的罗马Ⅲ诊断标准，功能性消化不良的诊断需满足：诊断前症状出现至少6个月，近3个月满足以下标准：

1. 主要标准 必须包括以下1条或多条：①餐后饱胀不适；②早饱感；③上腹痛；④上腹烧灼感。并且没有可以解释上述症状的器质性疾病的证据（包括上消化道内镜检查）。

2. 亚型标准 FD根据临床特点，还可以分为以下两个亚型，各自的诊断标准分别为：

（1）餐后不适综合征（postprandial distress syndrome，PDS）：病程6个月，近3个月至少具备以下1个症状：①发生在进平常餐量后的餐后饱胀，每周发作数次；②早饱感使其不能完成平常餐量的进食，每周发作数次。支持诊断的条件包括上腹胀或餐后恶心或过度嗳气，可同时存在EPS。

（2）上腹疼痛综合征（epigastric pain syndrome，EPS）：病程6个月，近3个月必须具备以下所有症状：①至少中等程度的上腹部疼痛或烧灼感，每周至少1次；②疼痛为间断性；③不放射或不在腹部其他区域/胸部出现；④排便或排气后不缓解；⑤不符合胆囊或Oddi括约肌功能障碍的诊断标准。支持诊断的条件包括疼痛可为烧灼样，但不向胸骨后传导；疼痛常因进餐诱发或缓解，但也可发生在空腹状态；可同时存在PDS。

（二）诊断程序 引起消化不良症状的疾病很多，因此FD为一排除性诊断，临床上要求既不漏诊器质性疾病、又不应该无选择性地进行全面的实验室及特殊检查。需全面病史采集和体格检查。注意有无提示器质性疾病的"报警"症状和体征：消瘦、贫血、上腹包块、频繁呕吐、呕血或黑便、年龄＞45岁的初发病者、消化不良症状进行性加重、有肿瘤家族史等。对年龄＜45岁且无"报警"症状和体征者，可先选择基本的实验室检查（肝、肾功能以及血糖等生化检查）、腹部超声检查以及胃镜检查；也可先予经验性治疗2～4周观察疗效。对诊断可疑或治疗无效者有针对性地选择进一步检查，包括消化系统肿瘤标志物检测、腹部CT扫描，有条件的可行胃电图、胃排空、胃容纳功能和感知功能检查。对有"报警"症状和体征者，必须进行彻底检查直至找到病因。对怀疑胃肠外疾病引起的消化不良患者，应选

择相应的检查以利病因诊断。

对诊断不能肯定者，进行定期随访，可能发现隐蔽的器质性疾病。对有精神心理障碍者，也建议及时进行检查，明确排除器质性疾病对解释病情更为有利。

（三）鉴别诊断　首先需要与引起消化不良的器质性疾病包括食管、胃十二指肠、肝胆胰等病变，特别是消化性溃疡、胃食管反流病(GERD)及恶性病变，也需与以产生上消化道症状为突出表现的其他系统疾病相鉴别，如糖尿病、慢性肾功能不全、充血性心力衰竭、甲状腺功能亢进症及硬皮病等，以及某些药物，包括 NSAID 类和某些抗生素等。虽然胃灼热与上腹烧灼感有区别，但常常难以辨别，首要症状并不能可靠地识别食管疾病（主要为 GERD）和消化不良（如 PDS、EPS）之间存在的重叠，应暂诊断为 GERD，如在给予足量的试验性抑酸治疗后消化不良症状不能缓解，则胃灼热症状的存在不能排除 FD。FD 也可与 IBS 并存。

【治疗】

治疗以缓解症状，提高患者的生活质量为主要目的，依据其可能存在的病理生理学异常进行整体调节，选择个体化的治疗方案。

（一）一般治疗　帮助患者认识、理解病情，建立、改善生活习惯，避免烟、酒及服用非甾体类抗炎药。无特殊食谱，但应避免个人生活经历中会诱发症状的食物。失眠、焦虑者可适当予镇静剂。

（二）药物治疗　由于 FD 症状的多样性，目前尚无特效药，主要是经验性治疗。

1. 抑酸药　适用于非进餐相关消化不良中以上腹痛、烧灼感为主要症状者。可选择 H_2 受体阻断药或质子泵抑制药。制酸药可选用铝碳酸镁，尤其对于伴有胆汁反流者。

2. 促胃肠动力药　可改善与进餐相关的上腹部症状，以上腹饱胀、早饱、嗳气为主要症状患者常作为优先选用，常用药有多潘立酮（10mg，3 次/日）、莫沙必利（5mg，3 次/日）或伊托必利，均在餐前 15～30 分钟服用，疗程 2～8 周。少部分患者有腹鸣、稀便或腹泻、腹痛不良反应，减量或使用一段时间后这些不良反应可减轻。

3. 根除幽门螺杆菌治疗　对少部分有幽门螺杆菌感染的 FD 患者可能有效。

4. 助消化药　消化酶和微生态制剂可作为治疗消化不良的辅助用药，改善与进餐相关的腹胀、食欲缺乏等症状。

5. 精神心理治疗　上述治疗疗效欠佳而伴随精神症状明显者可试用抗抑郁药，常用的有三环类如阿米替林、5-HT 再摄取抑制药如氟西汀等。此外，行为治疗、认知疗法和心理干预等也可试用。

六、肠易激综合征

肠易激综合征(irritable bowel syndrome，IBS)是临床上最常见的一种胃肠道功能紊乱性疾患，是一组包括腹痛、腹胀、不适、以大便习惯改变为主要特征，并伴大便性状异常，持续存在或间歇发作，而又缺乏形态学和生物化学异常改变等可用器质性疾病解释的临床症状。

罗马Ⅲ诊断标准根据大便的性状细分临床分型为腹泻型(IBS-D)、便秘型(IBS-C)、混合型(IBS-M)和未定型(IBS-U)。IBS 是西方国家最常见的消化性疾病之一，其患病率在 9%～22%之间。我国约 7%～12%。患者多以年轻人和中年人为主，为 20～50 岁，老年后初次发病者少见，但患病率并非明显降低，女性较男性更为多见（男：女约 1：1.2～2），有家族聚集倾向。IBS 对患者的生活质量和社会交往有明显的负面影响，并直接或间接地消耗大量的医疗保健资源。

【病因与发病机制】

肠易激综合征的病因尚不明确。可能与以下因素有关：

（一）胃肠动力异常　长期以来胃肠道动力学异常是症状发生的主要病理学基础，并具有以下特征：①广泛性：功能异常不仅局限于结肠，常可涉及全胃肠道，包括食管、胃、小肠、回盲肠部以及胆管系统等也在一定程度上存在“易激性”，尤其是小肠，目前被认为是与 IBS 症状的产生有密切关系；②高反应性：对各种生理性和非生理性刺激（如进食、肠腔扩张、肠内化学物质、某些胃肠激素等）的动力学反应过强，并呈反复发作过程。

1. 结肠动力改变　腹泻型 IBS 患者结肠运动指数增多，各段结肠推进性蠕动明显增加，以降乙结肠明显，并可伴腹痛。而便秘型 IBS 患者则多表现为痉挛性收缩和腹胀，结肠节段性收缩增加，高幅推进性收缩减少。腹泻型 IBS 患者胃结肠反射呈持续的增高反应，便秘型则反应减少。

2. 小肠动力异常　消化期，IBS 患者小肠高幅性收缩明显增加。消化间期，IBS 患者小肠消化间期移行运动复合波(migrating motor complex，MMC)异常，腹泻型患者的 MMC 周期在白天比正常人缩短，于Ⅱ期出现更多的快速推进性收缩波群。便秘型患者 MMC Ⅲ期收缩的幅度降低。

3. 其他部位胃肠动力异常　腹泻型患者乙状结肠、直肠壁张力减低，而直肠的节律性收缩增强；而便秘型患者相反。IBS 患者下食管括约肌(LES)压力较低，食管体部重复性收缩和自发性收缩较多，食管下段对气囊扩张的耐受性差。部分患者见胃食管反流。

（二）内脏高敏感　大量研究普遍观察到 IBS 患者对

胃肠道充盈扩张、肠肌收缩等生理现象极为敏感，较易感到腹痛，即痛阈降低，甚至对正常状态下的肠蠕动亦较常人更易感觉到。IBS患者进行肠镜检查时感觉腹痛的程度亦明显高于正常人。这种感觉异常的神经生理基础可能是黏膜及黏膜下的内脏传入神经末梢兴奋阈值降低，和(或)中枢神经系统对传入神经冲动的感知异常，以及传出神经对传入信息的负反馈抑制的调控能力的减弱，从而相对增强了痛觉的信号。

也有研究提示内脏高敏感性的产生与患者的心理因素有关，食物、药物、应激事件、行为因素也可能对结肠感受和中枢神经的调控异常起一定作用。

(三) 肠道炎症、免疫功能改变与菌群失调　大量的研究提示IBS与肠道感染有关。流行病学研究显示，急性感染是诱发IBS的危险因素之一，而无论任何亚型的IBS患者都存在免疫系统的异常激活。有学者提出"感染后的肠易激综合征"(post-infectious irritable bowel syndrome)的概念。感染引起IBS的确切机制还不明确，原因可能是肠道菌群激活黏膜内的免疫反应，从而导致慢性的轻度炎症，以及肠道神经系统损伤，肠道内的内分泌细胞及T淋巴细胞数量和功能的改变，感染物改变胃肠道动力及内脏的敏感性等。

(四) 中枢感觉异常和神经内分泌　研究表明IBS患者存在CNS的感觉异常和调节异常，IBS可以被认为是对脑-肠系统的超敏反应，包括对肠神经系统和CNS。

由于脑-肠轴还通过胃肠激素等神经内分泌系统达到胃肠功能调节的目的，5-HT已被认为是参与胃肠道动力和感觉的非常重要的神经递质，其3型和4型受体对5-HT激动药或拮抗药的不同反应是近年来药物治疗开发的热点。研究还发现，IBS患者血浆中胆囊收缩素(CCK)、生长抑素(SS)和胃动素的浓度也有明显改变。

(五) 社会心理因素　精神紧张加重胃肠道症状。应激可以引起大部分人产生胃肠道症状，但是在IBS患者中，这种反应尤其明显，比正常人更多抱怨生活中的应激事件，并且症状的发生、严重程度和应激强度相关。

IBS患者往往同时有心理和精神障碍，社会心理因素对IBS患者的影响可能通过CNS介导。心理社会因素和社会文化因素影响健康状态和临床结果，也可以影响IBS患者的临床表现和治疗效果。不利因素包括：情感、性、生理虐待史、睡眠剥夺、应激生活事件、长期社会应激以及不良的心理应对等。

此外，IBS有明显的家族聚集的倾向，因此基因易感性遗传因素也需认真考虑。

总之，IBS的病理生理变化呈多样性，但其特征是对多种生理性或非生理性刺激的反应性增高，主要包括胃肠动力异常、内脏感觉过度敏感、中枢及周围神经系统高敏感以及社会心理因素等。其发病机制决非单一，而且各种可能的机制间存在密切相互联系。因此，IBS是在特殊个体基质基础上，以神经系统、内分泌系统及免疫系统为中介，以社会心理因素刺激为契机而引发的心身疾病。

【临床表现】

1. **腹痛或腹部不适**　与排便相关，为一项主要症状且为IBS必备症状，大多伴有排便异常并于排便后缓解或改善，部分患者易在进食后出现；可发生于任何部位，局限性或弥漫性，性质、程度各异，但不会进行性加重，极少有睡眠中痛醒者。不少患者有排便习惯的改变，如腹泻、便秘或两者交替。

2. **腹泻**　一般每日3～5次左右，少数可达十数次。粪量正常(<200g/d)，禁食72小时后应消失，夜间不出现(这点极罕见于器质性疾患)，通常仅在晨起时发生，约1/3患者可因进食诱发。大便多呈稀糊状，也可为成形软便或稀水样。可带有黏液，但无脓血。排便不干扰睡眠。

3. **便秘**　为排便困难，粪便干结、量少，呈羊粪状或细杆状，表面可附黏液；亦可间或与短期腹泻交替，排便不尽感明显，粪便可带较多黏液；早期多为间断性，后期可为持续性，甚至长期依赖泻药。

4. **其他**　腹胀在白天加重，夜间睡眠后减轻，腹围一般不增加。近半数患者有胃灼热、早饱、恶心、呕吐等上消化道症状，常伴非结肠源性症状和胃肠外症状，如慢性盆腔痛、性功能障碍和风湿样症状等。

IBS起病通常缓慢、隐匿，间歇性发作，有缓解期；病程可长达数年至数十年，但全身健康状况却不受影响。症状的出现或加重与精神因素或遭遇应激事件有关，部分患者尚有不同程度的心理精神异常表现，如抑郁、焦虑、紧张、多疑或敌意等，精神、饮食等因素常可诱使症状复发或加重。症状虽有个体差异，对于某一具体患者则多为固定不变的发病规律和形式。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 诊断

1. 罗马Ⅲ诊断标准

(1) 反复发作腹痛或腹部不适，在最近3个月内每月至少3天，且伴有以下两条或两条以上：①排便后改善；②发作时伴排便次数的改变；③发作时伴排便性状的改变。

(2) 目前的症状持续至少3个月，且诊断前至少6个月曾有过1次发作。

(3) 研究或临床验证时，疼痛或腹部不适频率至少1周2天作为入选条件。

2. 罗马Ⅲ诊断标准根据Bristol大便性状分型作为IBS亚型的分型标准：

(1) IBS便秘型(IBS-C)：块状或硬便>25%，且稀便或水样便<25%；

(2) IBS腹泻型(IBS-D)：稀便或水样便>25%，且块

状或硬便<25%；

（3）IBS 混合型（IBS-M）：稀便和硬便均>25%；

（4）IBS 未定型（IBS-U）：排便性状改变未达到上述三型要求。根据症状分为 IBS 伴腹泻和 IBS 伴便秘。

IBS 的诊断属排除性诊断。按上述标准，在谨慎地排除可引起腹痛、腹泻、便秘的各种器质性疾病基础上可作出诊断。因此，一般在通过详细询问病史、临床特征、用药史以及心理精神史和常规的体检即可诊断大部分 IBS，诊断作出后还要注意随访，以确保诊断的正确性。一般而言，在仔细体格检查的基础上，应常规进行全血细胞计数、大便潜血和镜检、肝功能检查、红细胞沉降率（ESR）和乙状结肠镜活检。对年老、症状进展迅速的患者则需要更彻底的检查以排除器质性疾病。以腹泻为主的 IBS，除非有预警（包括发热、体重下降、便血或黑便、贫血、腹部包块以及年龄因素）症状，一般很少需要作进一步检查。

根据该标准作出 IBS 诊断的患者，长期随访证明其后最终诊断为器质性疾病的可能性相当低，且与自然人群相似。

3. 推荐诊断程序　①首先根据病史和临床特征等为基础作出初步诊断。诊断较明确者可试行诊断性治疗并进一步观察；②对新近出现持续的大便习惯（频率、性状）改变或与以往发作形式不同或症状逐步加重者、有大肠癌家族史者、年龄≥40 岁者，应将结肠镜检查或钡剂灌肠 X 线检查列为常规。对无上述情况，年龄在 40 岁以下，具有典型 IBS 症状者，粪便常规为必要检查。IBS 患者有一部分症状与器质性疾病是重叠的，例如：甲状腺疾病、乳糜泻、炎症性肠病、显微镜下结肠炎、乳糖不耐受、小肠细菌过度生长，甚至结肠癌，如果缺乏预警症状，临床表现都可类似 IBS。因此对怀疑 IBS 的患者进行一些针对性的检查，是有一定临床意义的。对于诊断可疑和症状顽固、治疗无效者，应有选择性地作进一步检查以排除器质性疾病：血钙，甲状腺功能检查，乳糖氢呼气试验，粪便培养和镜检，72 小时粪便脂肪定量，上胃肠道内镜检查和抽取胃十二指肠液镜检、培养（以排除小肠细菌污染综合征和某些寄生虫感染，如贾第鞭毛虫），小肠造影，胃肠通过时间测定，肛门直肠压力测定，钡灌肠，排粪造影，胃十二指肠压力测定，腹部 B 超和 CT，^{75}Se 类胆酸牛磺酸试验（^{75}Se HCAT，用于观察有无胆汁酸吸收不良），抗肌内膜抗体，肠腔放置气囊和直肠测压等运动功能检查。

（二）鉴别诊断

1. 以腹痛为主的 IBS　应与肠道炎症性疾病相鉴别，如肠道细菌感染、肠结核、溃疡性结肠炎和克罗恩病等，可根据粪便细菌培养和纤维结肠镜检查加以鉴别。与肝胆胰疾病引起的腹痛相鉴别，主要依赖于超声波、CT、MRI 等影像学检查结果。也需与妇科疾病引起的腹痛相鉴别。功能性消化不良亦引起腹痛，文献报道两种疾病的重叠率在 30%以上，若患者还存在上述预警症状，需立即行内镜检查以资鉴别。

2. 以便秘为主的 IBS　除了需与由于妊娠、饮食习惯改变或外出旅游等有关的偶发便秘鉴别外，还要考虑腹腔内脏器质性病变阻塞肠道的原因，如腹腔内巨大肿瘤等。功能性便秘，与 IBS 便秘型有时在临床上鉴别较为困难，见本章下节。

3. 以腹泻为主的 IBS　与功能性腹泻有时在临床上鉴别较为困难。功能性腹泻是持续性或反复排稀便（糊状便）或水样便，不伴有腹痛。其罗马Ⅲ诊断标准为：至少 75%的大便为不伴有腹痛的松散（糊状）便或水样便。诊断前症状出现至少 6 个月，近 3 个月满足以上诊断。许多疾病可引起不伴腹痛的慢性腹泻，但达不到 IBS 的诊断标准。有时仅据病史对 IBS 与功能性腹泻难以鉴别，必要时可进行诊断性试验治疗。

4. 鉴别诊断　还应包括甲状腺功能亢进症、胃泌素瘤、乳糖酶缺乏症、肠道吸收不良综合征等。一般而言，以下临床症状不支持 IBS 的诊断，而多提示存在肠道器质性疾病：老年起病，进行性加重，惊扰睡眠，发热，明显消瘦，脱水，吸收不良，夜间腹泻，大便带脓血或脂肪泻，直肠出血，腹痛与排便关系不肯定，心身疾病多继发于症状等。

总之，IBS 是指一组以腹痛、腹胀、排便习惯和大便性状异常，缺乏特异性的形态学、生化和感染性病因的症候群。临床上以症状为诊断基础，结合肠镜和钡剂灌肠检查排除肠道器质性病变后可成立诊断，胃肠道运动、内脏敏感性检查等是近年来的值得进一步研究的方向。

【治疗】

IBS 治疗的目的是消除患者顾虑，改善症状，提高生活质量。治疗原则是在建立良好医患关系基础上，根据症状严重程度进行分级治疗和根据症状类型进行对症治疗。注意治疗措施的个体化和综合运用。建议采用综合治疗，应包括精神心理行为干预治疗、饮食调整及药物治疗。

（一）建立良好的医患关系　建立良好的医患关系是最有效、经济的 IBS 治疗方法，也是所有治疗方法得以有效实施的基础。在这种关系中，医生须注意倾听、分析解释、明确问题和期望、给予答复，并使患者参与到治疗过程中，使患者树立信心，增加信任，从而减少患者的就医次数，提高患者的满意度。

（二）饮食治疗　包括调整饮食（减少乳糖、小麦和难溶性纤维的摄入），避免以下因素：过度饮食、大量饮酒、咖啡因、高脂饮食、某些具有“产气”作用的蔬菜或豆类等、精加工面粉和人工食品、山梨糖醇及果糖。注意调整膳食纤维及纤维制剂：如谷物、水果、蔬菜、种子、坚果和豆类等主要膳食纤维，包括水溶性纤维[果胶、树胶、粘胶和一些植物，如欧车前（psyllium）、卵叶车前（ispaghula）、瓜儿豆（guar）等]以及非水溶性纤维（如纤维素、半纤维素和木质素等）。主要用于便秘为主要症状的 IBS 患者，一般从低剂

量开始逐步增加剂量并应个体化。发现由饮食引起的不良反应(食物不耐受、食物过敏)采用食物过敏原皮肤试验和食物激发试验发现致敏食物,包括亚裔人群常见的乳糖不耐受,行剔除饮食治疗。

(三)药物治疗 治疗的方法及对药物的选择应因人而异,对症处理。以腹泻症状为主要表现的IBS患者的药物治疗可选择解痉、止泻类药物;以便秘症状为主要表现的IBS患者的药物治疗可选择促动力、通便类药物,但应避免应用刺激性缓泻剂;以腹痛、腹胀为主要表现的IBS患者的药物治疗可选择具有调节内脏感觉作用的药物,纠正内脏感觉异常,缓解症状;具有明显抑郁和(或)焦虑等精神障碍表现者,应考虑给予心理行为干预的认知疗法及低剂量抗抑郁、抗焦虑药物治疗。

1. 解痉药 抗胆碱能药物最常用,除阿托品和莨菪碱类外;常使用相对特异性肠道平滑肌钙离子通道拮抗药,调节肠道运动,如匹维溴胺50mg,3次/日;奥替溴胺40mg,3次/日。另外,曲美布汀为外周性脑啡肽类似物,作用于外周阿片类受体以刺激小肠动力和阿络酮通路以抑制结肠动力,是一种胃肠运动双向调节剂,100mg,3次/日。系统综述结果显示薄荷油有明确的获益,NNT为3,副作用非常罕见。

2. 止泻药 腹泻型IBS可选用洛哌丁胺,为人工合成的外周阿片肽μ受体激动剂,2~4mg,以后每腹泻1次再服2mg,日用量不超过16mg,或复方地芬诺酯(苯乙哌啶),每次1~2片,2~4次/日;但需注意便秘、腹胀等不良反应。轻症者可选用吸附剂,如双八面体蒙脱石等。

3. 导泻药 便秘可使用导泻药,一般主张使用作用温和的轻泻药以减少不良反应和药物依赖性。如高渗性轻泻剂,氧化镁乳30~45ml睡前服,或乳果糖15~30ml睡前服,或乳果糖(10~15ml,3次/日)、山梨醇(5~10g,3次/日);也常用渗透性轻泻剂如聚乙二醇(PEG4000)、容积性泻剂如欧车前制剂或甲基纤维素等。

4. 肠道感觉和(或)动力调节药 非多托嗪(fedotozine):是阿片类κ受体激动剂,特异性抑制外周内脏传入神经而降低内脏敏感性,30~70mg,3次/日,能有效地缓解IBS患者的腹痛症状。氯谷胺(loxiglumide):为胆囊收缩素(CCK)受体拮抗药,可促进结肠转运及胃排空,缩短结肠转运时间,增加排便频率;还可降低内脏高敏感性。生长抑素及其类似物,如奥曲肽具有缓解躯体和内脏疼痛的作用。促动力药如多潘立酮10mg,3次/日;莫沙比利(mosapride),5~10mg,3次/日或伊托必利均可用于IBS-C的治疗。

5. 益生菌 益生菌是一类具有调整宿主肠道微生物群生态平衡而发挥生理作用的微生物制剂,某些益生菌可以减低肠道细胞钙离子通道和类阿片受体的表达,减少循环中细胞因子的水平,从而减少内脏的高敏感性和炎症反应,在IBS中起作用。目前证据显示在IBS中,益生菌比安慰剂更加有效。它们可以作为患者(特别是有腹痛和胀气患者)的二线用药。

6. 抗精神病药 对腹痛症状重而上述治疗无效,特别是伴有较明显精神症状者可试用。腹泻型患者若对抗痉挛药或薄荷油反应不好,可使用三环类抗抑郁药,如阿米替林25~50mg,2~4次/日。而在便秘型患者中,若使用卵叶车前草效果不佳,可以使用选择性5-羟色胺重摄取抑制药,如帕罗西汀或西酞普兰,可加快小肠蠕动,并避免三环类抗抑郁药最常见的不良反应——便秘。

此外,小剂量的抗抑郁药即可显著地降低内脏敏感性,减少胃肠道症状。IBS患者常常反感医生对其使用抗抑郁药,导致患者依从性差。因此,应用抗抑郁药的关键在于用药前对患者进行充分解释,使患者理解用药意图并愿意试用。

(四)心理和行为治疗 许多研究认为认知行为治疗、标准心理以及催眠疗法对部分IBS患者具有一定疗效。

(五)中医药治疗 有报道中药、针灸等治疗IBS有效,有待进一步验证。

【预后】

IBS呈良性过程,症状可反复或间歇发作,影响生活质量,但一般不会严重影响全身情况。在医师的持续关注下,许多患者经进一步咨询、健康教育和合理用药,可在数周至数年内达到症状的缓解。无疗效者可增加精神心理方面的支持治疗和应用一些有特殊作用的药物;对重症、顽固的病例,不必追求治愈,更应着力于患者功能的改善,提高生活质量。

七、功能性便秘

便秘一般即指慢性便秘,主要是指粪便干结、排便困难或不尽感以及在不用通便药时完全排空粪便的次数明显减少等。上述症状若同时存在2种以上时,可诊断为症状性便秘。便秘的病因包括功能性和器质性两种。如能排除便秘的器质性病因,如由胃肠道疾病、累及消化道的系统性疾病如糖尿病、神经系统疾病等引起,即可诊断为功能性便秘(functional constipation)。

【病因与发病机制】

正常的排便生理过程包括产生便意和排便动作两个过程:①肠内容物以正常速度通过各肠段,粪便及时抵达直肠,直肠扩张引起排便反射即发生便意;②经直肠排出,排便动作受到大脑皮质和腰骶部脊髓内低级中枢的调节,通过直肠收缩、肛门括约肌松弛、腹肌及膈肌收缩、两旁侧肛提肌收缩、盆底下降、腹肌和膈肌也协调收缩,腹压增高,促使粪便排出肛门。正常排便生理过程中出现某一环节的障碍都可能引起便秘。

功能性便秘,根据病理生理学机制可将患者分为排空

迟缓型、功能性出口梗阻型和合并或混合型。

（一）排空迟缓型 又称慢传输型便秘（slow transit constipation，STC）或结肠无力，在特发性便秘中占13%，是指肠内容物从近端结肠向远端结肠和直肠运动的速度低于正常人，这种异常被证明与异常的肠道动力有关，其机制包括结肠高幅推进性收缩数量减少和远端不协调的运动增多，可能存在肠肌间神经丛的异常和肠神经递质的改变。

（二）功能性出口梗阻型便秘（outlet obstructive constipation，OOC） 又称为盆底功能障碍或盆底肌协调运动障碍，是指粪便堆积于直肠内而不能顺利地从肛门排出，占28%，可伴有轻度的结肠传输减慢或正常。导致盆底功能障碍的机制很复杂且不明确，可分为盆底肌群张力过高（不能松弛或松弛不良或矛盾运动）以及肌肉张力过低（巨直肠和严重的盆底下垂）。这些异常包括横纹肌、平滑肌功能不良和动力障碍、直肠感觉损害、中枢或盆腔阴部神经功能异常等。

（三）混合型便秘 兼备以上两型的原因特点。

【临床表现】

有时患者唯一的主诉是粪便干结、排便费力。结肠痉挛引起便秘时，排出的粪便呈羊粪状。由于用力排出坚硬的粪块，可引起肛门疼痛、肛裂，甚至诱发痔疮和乳头炎。有时，在排便时由于粪块嵌塞于直肠腔内难于排出，但有少量水样粪质绕过粪块自肛门排出，而形成假性腹泻。部分患者排便时可有左腹痉挛性痛和下坠感。另外还可有腹痛、腹胀、恶心、口臭、食欲缺乏、疲乏无力及头痛、头昏等症状。体检时，常可在降结肠和乙状结肠部位触及粪块及痉挛的肠段。

【辅助检查】

（一）结肠镜检查 可直接观察黏膜是否存在病变，并可做活组织检查以明确病变的性质，以排除器质性病变。

（二）特殊检查 胃肠通过试验（gastrointestinal transit test，GIT），肛门直肠测压（anorectal manometry，ARM），排粪造影（barium defecography，BD），气囊排出试验（balloon expulsion test，BET），结肠压力监测等。其他还包括放射性核素直肠造影、盆底肌电图和肛门超声内镜检查等。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准 采用罗马Ⅲ诊断标准，在排除器质性疾病导致的便秘后，符合以下情况者可判定为功能性便秘：诊断前症状出现至少6个月，近3个月症状有下列特点：

1. 必须符合以下两点或两点以上 ①至少25%的排便感到费力；②至少25%的排便为块状便或硬便；③至少25%的排便有不尽感；④至少25%的排便有肛门直肠梗阻感/阻塞感；⑤至少25%的排便需以手法帮助（如以手指帮助排便、盆底支持）；⑥每周排便<3次。

2. 不使用轻泻药时几乎无松软便。

3. 没有足够的证据诊断IBS。

（二）诊断程序

1. 采用包括病史、体格检查、有关实验室检查、影像学检查和特殊检查等方法，排除引起便秘的器质性或医源性疾病，如代谢性、神经性、肌肉性、机械性、药物性以及其他可能的因素。

2. 区分便秘类型 ①慢传输型便秘：常有排便次数减少，少便意，粪质坚硬，因而排便困难；直肠指检时无粪便或触及坚硬的粪便，而肛门外括约肌的缩肛和用力排便功能正常；全胃肠或结肠通过时间延长，肛门直肠测压显示正常。②出口梗阻型便秘：排便费力、不尽感或下坠感、排便量少，有便意或缺乏便意；肛直肠指检时直肠内存有不少泥样粪便，用力排便时肛门外括约肌呈矛盾性收缩；全胃肠或结肠通过时间显示正常，多数标志物可潴留在直肠内；肛门直肠测压显示用力排便时肛门外括约肌呈矛盾性收缩或直肠壁的感觉阈值异常。③混合型便秘，具备①和②的特点。

3. 判别程度 根据便秘有关症状轻重及对生活影响的程度分为轻、中、重3度：①轻度，症状较轻，不影响生活，整体调整治疗即可，无须用药；②重度或难治性便秘，便秘症状持续，严重影响生活甚至工作，需用药通便排便，不能停药或药物治疗无效者；③中度，介于轻、重之间。

（三）鉴别诊断 主要予以便秘为主要表现的肠易激综合征（IBS）鉴别，后者的主要特点是腹痛、腹部不适及排便后症状改善。

【治疗】

治疗原则是根据便秘轻重、病因和类型，采用综合治疗，包括一般治疗、药物治疗、生物反馈训练和手术治疗。治疗目的是使患者缓解症状、恢复排便生理。

（一）一般治疗 包括对患者进行健康教育，了解便秘的慢性过程，为了治疗的成功而改变生活方式，包括适当的体育活动，增加液体和食物纤维的摄入，养成定时排便的习惯，如早餐后大便10～15分钟（利用胃结肠反射）等。并可适当予以心理治疗，在仔细排除引起便秘的病理性因素后，对患者做充分解释，让其消除疑虑、确立信心，并告诫患者某些非处方药物和长期精神紧张的危害，增进患者对治疗的依从性。对在应激或情绪障碍情况下加重便秘的患者，可行心理治疗。

（二）泻药 经上述处理仍未奏效者，可适当地使用轻泻剂，其基本作用为刺激肠道分泌和减少吸收，增加肠腔内渗透压和流体静力压。也应告诫患者避免过度使用轻泻剂。

1. 容积性泻药 能加速结肠和全胃肠道运转，吸附水分，使大便松软易排，缓解便秘及排便紧迫感，由于它的安

全性常为治疗的首选，主要包括可溶性纤维素（果胶、车前草、燕麦麸等）和不可溶纤维（植物纤维、木质素等），可供使用的有欧车前、聚卡波非钙、麦麸、甲基纤维素。促肠分泌药有鲁比前列酮。

2. 润滑性泻剂 能润滑肠壁，软化大便，使粪便易于排出，使用方便，如开塞露、矿物油或液状石蜡，每次10～30ml。

3. 渗透性泻剂 常用的药物有乳果糖（10～15g，3次/日）、山梨醇（5～10g，3次/日），聚乙二醇4000等。后者适用于粪块嵌塞或作为慢性便秘者的临时治疗措施。每日可摄入聚乙二醇较小体积（20g），即可产生有效的导泻作用，是对容积性轻泻剂疗效差的便秘患者的较好选择。

4. 刺激性泻剂 本身或其体内代谢物能够刺激肠壁，使肠蠕动增强，从而促进排便。长期使用可出现依赖，造成结肠黑变病，损害患者的肠神经系统，而且很可能是不可逆的。它包括含蒽醌类的植物性泻药（大黄、弗朗鼠李皮、番泻叶、芦荟）、酚酞、双醋酚丁、蓖麻油等。刺激性泻剂应在容积性和盐类泻剂无效时才使用，不适于长期使用。

5. 软化性泻药 如二辛基硫酸琥珀酸钠50～250mg/d。

（三）促动力药 用于慢传输型便秘，有莫沙必利、伊托必利或选择性作用于结肠的普卡比利（prucalopride）等。

（四）微生态制剂 能防止有害菌的定植和入侵，补充有效菌群发酵糖产生大量的有机酸，使肠腔内pH值下降，调节肠道正常蠕动，改变肠道微生态环境，改变粪便性状有利粪便排出，对缓解便秘和腹胀均有一定的作用。

（五）中医中药治疗 中医主张辨证施治、随机应变，不主张偏执；有些验方如中药敷脐辅助治疗显示疗效，但大多数的中药方剂等，都没得到有效验证。

（六）清洁灌肠 对有粪便嵌塞或严重排出道阻滞性便秘需采用清洁灌肠，或采用栓剂（甘油栓）或灌肠（开塞露）。

（七）生物反馈治疗 借助声音和图像反馈刺激大脑，通过测量内脏功能使患者了解自己的生理异常，从而学会纠正这种异常。常用于出口梗阻型便秘。

（八）手术治疗 经过正规保守治疗仍无效者，才考虑外科手术治疗，用于功能性便秘的治疗不多。应注意有无严重的心理障碍，术前需要进行疗效预测。经生理学和心理学两方面的严格评价后慎重选择。近年来，腹腔镜手术治疗慢性便秘愈来愈受到关注。

参考文献

1. McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG, et al. 循证胃肠病学和肝病学. 第3版. 王吉耀，译. 北京：人民卫生出版社，2012：314-332.

2. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome Ⅲ process. Gastroenterology, 2006, 130（5）：1377-1390.

3. 中华医学会消化病学分会. 肠易激综合征诊治的共识意见. 中华内科杂志，2003，42（9）：669-670.

4. 中华医学会消化病学分会胃肠动力学组. 外科学分会结直肠肛门外科学组. 中国慢性便秘的诊治指南（2007，扬州）. 中华消化杂志，2007，27（9）：619-622.

第二节 胃肠道间质瘤

刘天舒

胃肠道间质瘤（gastrointestinal stromal tumor，GIST）是起源于胃肠道间叶组织，原发于胃肠道、网膜及肠系膜的肿瘤。GIST的好发年龄为40～69岁，中位年龄58岁，男女发病率无明显差异。

【病因与发病机制】

GIST的确切病因尚未完全阐明，目前认为该病的发生与GIST患者特征性的基因改变密切相关。根据已发现的相关基因改变可将GIST分为3类，即*c-kit*基因突变型（80%～85%）、*PDGFRA*基因突变型（5%～10%）和野生型（约10%）。

原癌基因*c-kit*定位于人染色体4q11-12，编码Ⅲ型酪氨酸激酶受体，即*c-kit*受体（CD117）。GIST中至少存在*c-kit* 4个位点的突变，按照发生频率的高低依次为：11号外显子（60%～70%）、9号外显子（5%～15%）、13号外显子（1%）和17号外显子（1%）。

血小板衍生生长因子受体-α（platelet-derived growth factor receptor alpha，PDGFR-α）由定位于人染色体4q12的*PDGFR-α*基因编码，有着与CD117相近的信号转导途径。GIST患者中*PDGFR-α*基因总突变率在10%左右，大多数（>80%）发生在*PDGFR-α*基因第18号外显子。

还有约10%的GIST病例不存在*c-kit*基因或*PDGFRA*基因突变，被称为野生型GIST。

【病理】

（一）大体病理学特征 GIST的好发部位依次为胃、小肠、结直肠和食管，罕见的GIST可见于网膜、肠系膜、膀胱、胆囊、胰腺、腹膜后腔及子宫。GIST通常表现为孤立、界限清楚的结节，体积范围可以从微小到巨大。

（二）组织病理学特征 GIST依据组织学主要分为3型：梭形细胞为主型，上皮样细胞为主型和混合细胞型（梭形细胞和上皮样细胞型混合存在），极少数表现为多种形态的细胞。发生于小肠的GIST大多数为梭形细胞型，发生于胃的GIST梭形细胞型和上皮样细胞型均常见，发生于肠系膜的GIST则与小肠GIST的特征相似。

（三）免疫组织化学特征 GIST中*c-kit*基因突变导致其编码的酪氨酸激酶受体CD117高表达。90%以上的GIST细胞均表达CD117，是GIST敏感且特异的标记物

功能未知蛋白1(discovered on GIST 1,DOG1)是新近发现的GIST特异性标志物,与CD117的总体敏感性几乎相同。在GIST中选择性高表达,阳性率为80%～97%,在CD117阴性的GIST患者中,DOG1阳性表达率为36%。

GIST中存在*PDGFR-α*基因激活突变,使得该基因的表达产物*PDGFRA*成为诊断GIST的新的标志物。CD117表达阴性的GIST患者,约35% *PDGFRA*表达阳性,阳性病例主要见于胃部GIST而且大多为上皮样细胞型。

另外,细胞间黏附糖蛋白CD34、平滑肌肌动蛋白(SMA)、结蛋白(desmin)和S100蛋白等分子标志物,可作为GIST辅助诊断及鉴别诊断的参考。

(四)分期　2010年国际抗癌联盟(UICC)根据肿瘤大小、核分裂象指数和肿瘤部位对GIST进行了TNM分期(表18-6-2),存在淋巴结转移和(或)远处转移的病例归为Ⅳ期。

(五)病理分级　GIST的生物学行为从良性到显著恶性不等。美国国立卫生研究院(NIH)根据肿瘤大小、核分裂计数和肿瘤原发部位,将GIST分为极低度、低度、中度和高度共4个侵袭危险性等级,并进一步分为8类(表18-6-3)。危险性越高,发生复发转移的可能性越大,预后越差。

表18-6-2　UICC GIST TNM分期方案

大小(cm)	核分裂(/50HPF)	T分期	胃	非胃
≤2	≤5	T_1	ⅠA	Ⅰ
2～5	≤5	T_2	ⅠA	Ⅰ
5～10	≤5	T_3	ⅠB	Ⅱ
>10	≤5	T_4	Ⅱ	ⅡA
≤2	>5	T_1	Ⅱ	ⅡA
2～5	>5	T_2	Ⅱ	ⅡB
5～10	>5	T_3	ⅢA	ⅡB
>10	>5	T_4	ⅢB	ⅡB

表18-6-3　原发GIST切除术后侵袭危险性分级

侵袭危险性	肿瘤最大径(cm)	核分裂计数(/50HPF)	肿瘤原发部位
极低度	≤2.0	≤5	任何部位
低度	2.1～5.0	≤5	任何部位
中度	≤5	6～10	胃
	5.1～10.0	≤5	胃
高度	>10	任何数量	任何部位
	任何大小	>10	任何部位
	>5	>5	任何部位
	2.1～5.0	>5	非胃来源
	5.1～10.0	≤5	非胃来源

注:肿瘤发生腹腔内破裂者不论大小和核分裂情况均归入高度侵袭危险性

【临床表现】

GIST的临床表现与其生长部位、肿块大小、是否引起梗阻等有关,通常无明显特异性。最常见的早期症状是出血,腹腔内出血者可表现为严重贫血或急腹症,而消化道出血则表现为呕血及黑便等;如肿瘤导致消化道梗阻,可出现吞咽困难、腹胀、腹痛、梗阻性黄疸等症状。10%～25%的患者表现为肿瘤转移的症状。约20%的患者不出现临床症状而经由内镜、影像学或在外科手术中发现。

【辅助检查】

合并出血的GIST患者可有缺铁性贫血,粪便隐血试验可持续阳性。合并梗阻性黄疸的患者可出现血胆红素升高,伴肝转移时可出现肝功能异常。

【诊断】

诊断主要依赖影像学检查和病理检测结果,尤其是后者。

1. 影像学检查　各种影像学检查方法对GIST的诊断

大多无定性价值。CT 可以帮助鉴别肿瘤的良恶性，明确肿瘤的大小、部位及浸润范围，但 CT 表现无特异性。MRI 在显示瘤内坏死、囊性变、出血及周围邻近器官受累等方面有一定价值。血管造影主要用于明确 GIST 合并消化道出血的原因及部位，并协助栓塞止血或栓塞化疗的定位。超声内镜有利于判断肿瘤的来源，对诊断 GIST 有较大的意义，配合超声内镜引导下的细针穿刺（EUS-FNA）诊断 GIST 的准确性为 91%。阳离子发射层析 X 线摄影术（PET）主要用于监测 GIST 的治疗疗效。

2. 病理诊断　GIST 的病理诊断应依据大体病理学、组织病理学、免疫组织化学检测结果以及基因检测结果综合判断。组织学符合典型 GIST、CD117 阳性的病例可作出 GIST 的诊断；组织形态学可疑，但 CD117 呈阴性的 GIST，推荐检测 DOGl 及 *PDGFRA* 的表达进行诊断；CD34（阳性率约 70%）、SMA（阳性率约 40%）、S-100（阳性率约 5%）和结蛋白（阳性率约 2%）可作为 GIST 辅助诊断及鉴别诊断的参考。

3. 基因检测　对于组织形态学上符合典型 GIST 诊断而 CD117 阴性的患者，条件许可的实验室可进行 *c-kit* 和 *PDGFRA* 的突变检测来辅助诊断，对于要进行靶向治疗的患者，基因突变检查还有指导治疗的重要作用。

【鉴别诊断】

恶性程度低的间质瘤需与腺瘤、平滑肌瘤及神经鞘瘤鉴别，SMA 和 desmin 分别在 20%～40% 和<2% 的 GIST 中局灶表达，与二者在平滑肌瘤中的弥漫表达相鉴别，S-100 在 GIST 中的阳性率不足 5%，且呈散在局灶阳性，与其在神经鞘瘤中的弥漫阳性相鉴别。

恶性程度高的间质瘤须与腺癌、淋巴瘤及类癌等鉴别。胃 GIST 需与异位胰腺及囊性肿块鉴别，肛管直肠 GIST 应注意与邻近器官肿瘤如前列腺肿瘤侵犯鉴别，肠系膜和网膜 GIST 需注意与起源于这些部位的其他肉瘤区分。

【治疗】

（一）手术治疗　对于局部或可切除的 GIST，手术是首选的治疗方法。手术的目标是做到整块切除，保证假包膜的完整。彻底切除后，应对术后标本进行仔细的病理检查以明确诊断。术中应尽量避免肿瘤破裂，避免进行复杂的多脏器联合切除，减少并发症。由于 GIST 淋巴结转移的发生率很低，所以通常不需要行淋巴结清扫。

（二）甲磺酸伊马替尼　甲磺酸伊马替尼是一种酪氨酸激酶抑制剂，可选择性抑制 c-kit、PDGFR、bcr-abl 等酪氨酸激酶受体，抑制肿瘤细胞信号转导通路。

1. 推荐剂量　初始推荐剂量为 400mg/d。对于 400mg/d 治疗无效或肿瘤缓解后再次进展的患者，增加剂量至 800mg/d，部分患者可以再次获益。对于 400mg/d 治疗无效或进展，但不能耐受 800mg/d 剂量的患者，可先增加剂量到 600mg/d，如果再进展，可以考虑尝试增加到 800mg/d。

2. 新辅助治疗　可降低肿瘤分期，降低手术风险，提高手术切除率。关于术前的应用时间，ESMO 和 NCCN 推荐应用至最大疗效时，即连续 2 次增强 CT/MRI 提示肿瘤不再缩小，应视为疗效已经达到最大，可以考虑手术。一旦证实疾病进展，需要立即停止药物治疗，进行手术干预。

3. 术后辅助治疗　术后应根据肿瘤大小、部位、核分裂计数以及术前或术中是否有肿瘤破裂等因素综合评估 GIST 的复发风险。中、高危患者是辅助治疗的适应人群。辅助治疗的时间无明确规定，一般中危患者 6～12 个月，高位患者≥24 个月，但最新的研究表明服用甲磺酸伊马替尼≥24 个月可明显降低 GIST 患者远期的复发率和死亡率。

4. 转移复发或不可切除的 GIST 患者　甲磺酸伊马替尼是这类患者的标准一线治疗药物，如果治疗有效，应持续用药，直至疾病进展或因毒性反应不能耐受。中断治疗将导致疾病加速进展。

（三）伊马替尼耐药的治疗　10%～30% 的 GIST 患者最初就对伊马替尼治疗抵抗，即原发性耐药；还有部分患者在接受伊马替尼治疗最初有效后 2 年相继出现继发性耐药。c-kit，PDGFR-α 的突变类型与耐药密切相关。c-kit 外显子 11 突变的患者对伊马替尼的反应率最高（85%），其次为 c-kit 外显子 9 突变的患者（45%），PDGFR-α 第 18 号外显子突变的患者对伊马替尼的反应最差。

对于耐药患者主要措施有：①提高伊马替尼的剂量，虽然不能增加客观缓解率，但是有证据表明可以延长患者的无进展生存时间，当然不良反应也相应增加。②尽早应用二线药物：苹果酸舒尼替尼是小分子酪氨酸激酶抑制剂，可以选择性抑制 VEGFR-2、PDGFR-β、c-kit 和 Flt-3 的活性，用于治疗对甲磺酸伊马替尼耐药或不能耐受的 GIST 患者。推荐剂量为 50mg/d，服药 4 周，停药 2 周；也有临床研究显示 37.5mg 连续用药方案的疗效与间断用药方案相当，耐受性类似，可作为个体化治疗的选择。

【预后】

GIST 完全切除术后 5 年生存率为 32%～63%，3 年生存率为 75%；不完全切除者 5 年生存率为 9%；转移性 GIST 的中位生存时间为 20 个月；局部复发者中位生存期为 9～12 个月。分子靶向药物的应用提高了患者的生存率，复发转移的 GIST 患者接受甲磺酸伊马替尼治疗后，中位总生存时间达到 57 个月。GIST 的预后还与肿瘤大小、位置、有丝分裂数、肿瘤是否破裂、基因突变类型等多种因素有关，其中 *c-kit* 基因突变伴随杂合性缺失是预后不良的因素之一。Ki-67、p53、Bcl-2 等指标也对 GIST 的预后有参考价值。由于 GIST 具有动态非定向性分化的特征，因此，即使是良性的 GIST 手术切除若干年后仍有复发可能，故 GIST 患者均应定期随访，并重视综合治疗。

参考文献

1. Dematteo RP, Ballman KV. Adjuvant imatinib mesylate after resection of localised, primary gastrointestinal stromal tumour: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet, 2009, 373 (9669):1097-1104.

2. George S, Blay JY. Clinical evaluation of continuous daily dosing of sunitinib malate in patients with advanced gastrointestinal stromal tumour after imatinib failure. Eur J Cancer, 2009, 45(11): 1959-1968.

第三节　胃肠道神经内分泌肿瘤

刘　懿

神经内分泌肿瘤罕见，在全部恶性肿瘤中的比例不足1%，多发生于胃、肠、胰腺。根据肿瘤分泌的物质是否引起典型的临床症状可以将神经内分泌肿瘤分为两大类——有功能性和无功能性。胃肠道神经内分泌肿瘤(gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours, GNTs)有类癌、胃泌素瘤、胰岛瘤、胰高血糖瘤、VIP瘤等。最常见的是类癌，其次为胃泌素瘤。

一、类癌和类癌综合征

类癌(carcinoid)是一种起源于APUD(amine precursor uptake and decarboxylation)细胞系统中的肠嗜铬细胞(又名kulchitsky细胞)的肿瘤。有功能的类癌能分泌5-羟色胺等生物活性因子，引起血管运动障碍、胃肠症状、心脏和肺部病变等，称为类癌综合征(carcinoid syndrome)。

本病为少见病，其发生率大约为2.5/10万，占全部胃肠胰神经内分泌肿瘤的50%，根据起源的部位不同，可将类癌分为前肠(肺、支气管及直到空肠的上部胃肠道)、中肠(回肠和阑尾)和后肠(直肠)，在胃肠道肿瘤中约占1.5%。类癌可发生于任何年龄，阑尾类癌的发病年龄较轻，平均30岁，其他部位的类癌发病年龄平均50岁左右。除阑尾类癌外，大部分类癌肿瘤发生于男性较多。90%以上的类癌发生于胃肠道，主要见于阑尾、末段回肠和直肠。

【病因与发病机制】

本病病因尚未阐明。类癌除能分泌具有强烈生物活性的5-HT(血清素)、胰舒血管素和组胺外，有的还可分泌其他激素，如促肾上腺皮质激素、儿茶酚胺、生长激素、甲状旁腺激素、降钙素、抗利尿素、促性腺激素、胰岛素、胰高血糖素、前列腺素、胃泌素、胃动素等。产生类癌综合征的主要物质是血清素和缓激肽，组胺也参与一部分作用。血清素对周围血管和肺血管均有直接收缩作用，对支气管也有强烈的收缩作用，对胃肠道节前迷走神经和神经节细胞有刺激作用，使胃肠道蠕动增加，分泌增多。缓激肽有强烈的扩血管作用，引起皮肤潮红。

正常情况下，食物中摄入的色氨酸仅2%左右被用作5-HT的合成，98%进入烟酸及蛋白合成的代谢途径。但在类癌综合征的患者，60%的色氨酸可被瘤细胞摄取，造成5-HT合成增加，烟酸合成减少。摄入瘤细胞的色氨酸经羟化酶催化成5-羟色氨酸(5-HTP)，再经多巴脱羟酶变成5-HT，部分储存于瘤细胞的分泌颗粒内，其余部分直接进入血液内。在血液中游离的5-HT大部分经肝、肺、脑等脏器的单胺氧化酶(MAO)降解成5-羟吲哚乙酸(5-HIAA)自尿内排出。前肠系统(支气管、胃、胰)类癌往往缺乏多巴脱羧酶，不能使5-HTP转变成5-HT，5-HTP就直接被释放进入血液内，因此患者血清内5-HTP水平升高，而5-HT不升高。患者尿中5-HTP及5-HT排出增加，而5-HIAA增加不明显，此即不典型类癌综合征。

【病理】

典型的胃肠道类癌常为细小的黄色或灰白色黏膜下结节样肿块，单发或多发，黏膜表面多完整。其形态不一，有结节状、息肉样或环状等表现。少数癌瘤表面可形成溃疡，外观酷似腺癌，常侵入肌层和浆膜层。类癌细胞在显微镜下呈正方形、柱状、多边形或圆形。细胞核均匀一致，很少有核分裂象，细胞质内含有嗜酸颗粒。胃、小肠，直肠类癌胞质内颗粒形态与组织化学各呈不同表现。

小肠类癌的转移率为30%，结肠38%，十二指肠和胃的类癌比小肠少见。

类癌的转移途径可以直接浸润生长，穿透浆膜至周围组织内，亦可发生淋巴转移或血行转移。血行转移以肝脏最为多见，亦可转移至骨、肺、脑及其他部位。

【胃肠道不同部位的类癌】

（一）食管类癌　罕见。常发生于食管胃连接处，有的食管类癌事实上是胃贲门类癌向食管的延伸。大多数为高度恶性未分化神经内分泌癌，肿瘤较大，直径可>4cm，呈息肉蕈伞状或溃疡硬化型。进展快，预后差，诊断后平均仅存活6个月。

（二）胃类癌　亦罕见。常发生于萎缩型胃炎或恶性贫血基础上，有人认为和无胃酸所致高胃泌素血症有关，后者可促使肠嗜铬细胞增生，进而发展为类癌。胃类癌好发于胃底胃体部。常为多发的黏膜下小肿瘤，呈息肉样或结节状；息肉样类癌预后好。胃类癌大多仅有非特异性症状如上腹痛和消化不良等，还可发生胃肠道出血。可能存在内分泌症状，如卓-艾综合征、库欣综合征、肢端肥大等。

（三）小肠类癌　相对多见，占小肠肿瘤的13%～34%。多见于回肠，发生转移者远多于阑尾和直肠类癌。小肠类癌的典型症状是间歇性腹痛，可长期误诊为肠易激

综合征。约70%患者可有不同程度的腹泻。但小肠X线检查大多为阴性。肝转移瘤的特点是肿瘤生长缓慢且无自觉症状或肝功能损害。多数有骨转移的患者并无明显的骨痛。腹部肿块为最常见的体征,约见于20%患者。

十二指肠类癌大多无症状。以十二指肠第二段壶腹周围多见。

(四)阑尾类癌 较常见,不少病例是在手术后常规病例检查中偶然发现。多发生于中年人。绝大部分发生于阑尾尖部,仅7%发生在根部,后者有引起阻塞性阑尾炎和黏液囊肿的危险。阑尾的杯状细胞类癌(goblet cell carcinoid)为白色黏液样肿物,直径<1cm,从黏膜深部肠腺周围发生,肿瘤主体位于黏膜下层,可浸润肌层和浆膜。杯状细胞类癌的生物学行为介于典型类癌和腺癌之间,有的作者认为其是类癌的一种变异型。

(五)结肠直肠类癌 结肠类癌的发生率较低,但直肠却是胃肠道类癌的好发部位之一,占10%~20%。直肠类癌99%发生在齿状线以上4~13cm的肠段内。多中心者仅为2%左右。

【临床表现】

类癌本身症状不明显或仅有局部症状,而类癌综合征则常有明显的全身症状。直肠类癌常常在普查时意外发现。

(一)类癌瘤的局部症状

1. **右下腹痛** 阑尾类癌可引起管腔阻塞,故常导致阑尾炎,表现为右下腹痛。

2. **肠梗阻症状** 小肠类癌及其转移性肿块可引起肠梗阻,出现腹痛、腹胀、肠鸣、恶心、呕吐等症状。

3. **腹部肿块** 少数类癌可发生腹块,恶性类癌侵犯周围组织或转移,常出现腹块。

4. **消化道出血** 胃或十二指肠类癌可发生上消化道出血;肠道类癌也可有便血或隐性出血,并可引起贫血。

5. **呼吸道症状** 支气管类癌最常见的表现为咳嗽、咳痰、咯血、胸痛等。

(二)类癌综合征的全身症状 大多数由恶性小肠类癌发生肝转移后引起,也可由支气管、胃、胰、甲状腺、卵巢等处的类癌产生。

1. **皮肤潮红** 63%~94%的患者可以有此症状,多发生于上半身,以面颈部为主。皮肤呈鲜红色的发作改变。胃类癌由于可能分泌组胺,因此可出现类似荨麻疹的皮肤潮红斑块。潮红发作时可伴有发热感、流泪、心悸、低血压、面部及眼眶部水肿。发作程度及持续时间不等,多数约1~5分钟,久病后可持续数小时。开始时数天或数周发作1次,以后可增加至1天数次。可以在情绪激动、体力活动、饮酒、进食酪胺含量高的食品、注射钙、儿茶酚胺类药物等时促发症状。发作多年后,皮肤毛细血管及小静脉可呈慢性局限性扩张,造成固定性的皮肤青紫色改变,多表现于面、鼻唇部,与长期二尖瓣狭窄的患者相仿。

2. **胃肠症状** 主要表现为肠蠕动亢进,可以引起发作性腹部绞痛、肠鸣,可以有发作性水样便的腹泻、里急后重感等。胃肠道症状见于68%~84%的患者,多数同时具有皮肤发作性潮红。少数患者可出现吸收不良综合征,引起明显营养状况低下。

3. **呼吸道症状** 可以发生小气管痉挛,引起发作性哮喘,见于8%~25%的患者,此症状有时可早于其他症状,以致误诊为过敏性疾患。与皮肤潮红一样,情绪激动、体力活动等可促发。

4. **类癌心脏病** 20%以上的类癌综合征患者可有类癌心脏病(carcinoid heart disease,CHD),是由病变侵犯心脏瓣膜所致。有CHD者3年生存率为31%,而无CHD者达68%。临床上后期可有半数病例检查出心瓣膜病。以三尖瓣闭锁不全和肺动脉瓣狭窄较为多见,可以引起右心衰竭。

5. **类癌危象** 类癌危象是类癌综合征的严重并发症。一般发生于前肠类癌及尿5-HIAA明显增高的患者(>200mg/d)。可自发地发生或由体力活动、麻醉或化疗等诱发。临床上表现为严重而普遍的皮肤潮红,常持续数小时至数日;腹泻可明显加重并伴有腹痛;中枢神经系统症状常见,自轻度头晕、眩晕至嗜睡和深度昏迷;常伴有心血管异常,如心动过速、心律失常、高血压或严重低血压。在危象发生时尿5-HIAA常可骤然增高。

6. **其他表现** 90%以上的患者有肝转移,常常有肝肿大的体征。部分病例在后期可以出现皮肤棕黄色色素沉着及过度角化,呈糙皮样改变,也可发生肌病,表现为Ⅰ型和Ⅱ型肌纤维萎缩。关节病,表现为关节部僵硬,活动时疼痛,X线片可见指间关节受侵蚀,指骨内多数囊肿样透亮区,指间关节及掌指关节之近关节区骨质疏松。

【辅助检查】

(一)生化诊断

1. **5-HT及其代谢产物测定** 血5-HT或其代谢产物尿5-HIAA的测定在类癌综合征的诊断中起关键性作用。约84%的患者血5-HT及(或)尿5-HIAA增高。尿5-HIAA特异性很高,甚至可达100%。

正常人尿5-HIAA排量为2~8mg/24h,>10mg/24h可肯定为阳性。血5-HT正常值为80μg/L,>130μg/L可作为阳性。

在测定血5-HIAA时,需要注意避免一些可能造成假阳性结果的干扰因素,例如食物中的核桃类、香蕉、菠萝、番茄,药物中的水杨酸、左旋多巴、乙酰氨基酚等。

2. **皮肤潮红激发试验** ①将10ml乙醇加入15ml橘子汁中口服,3~5分钟后,约1/3患者出现皮肤潮红;②静脉注射去甲肾上腺素15~20μg,肾上腺素5~10μg。此两种激发试验对诊断有一定的帮助,但对有心律失常、心功能

不全、哮喘史的患者慎重。

（二）定位诊断

1. 影像诊断 胃肠道 X 线造影、超声、CT、血管造影、PET 等检查，有助于类癌的定位诊断，寻找原发灶和转移瘤，对根治和延长生存期有重要意义。

2. 内镜及超声内镜 内镜检查结合病变部位的活检使很多类癌在早期能够被检出。超声内镜扫描不仅可用来诊断类癌，还可评估类癌的浸润深度及是否有淋巴结转移。

3. 核素显像检查 ^{131}I-MIBG（^{131}I metaiodobenzyl guanidine）是一种放射标记的儿茶酚胺类似物，可通过钠依赖性神经元泵，被 APUD 细胞摄取。最早是用于嗜铬细胞瘤的诊断，也可用于类癌和其他神经内分泌肿瘤的诊断，敏感度为 55%。^{11}C 标记的 5-HT 正电子扫描诊断率可超过 50%。

【诊断与鉴别诊断】

类癌的诊断颇为困难。当出现类癌综合征时诊断较易。典型者表现为皮肤潮红、腹泻、腹痛、哮喘、右心瓣膜病变和肝大等。血清 5-HT 含量增加和尿中 5-HIAA 排出增多，对诊断有意义，肿瘤的组织学检查可获得确诊。

以下疾病应与类癌综合征作鉴别：

1. 阑尾类癌应与阑尾炎或 Crohn 病作鉴别，消化道钡餐造影和 5-HT、5-HIAA 测定等，可作出鉴别。

2. 小肠类癌应与小肠其他肿瘤作鉴别，小肠钡餐造影、小肠镜检查和 5-HT、5-HIAA 测定等，可作出鉴别。

3. 直肠类癌应与直肠腺瘤或腺癌作鉴别，直肠镜检查并取活检，有确诊价值。

4. 类癌综合征应与系统性组织嗜碱细胞增多症作鉴别，后者皮肤潮红历时 20～30 分钟或更长，常伴有瘙痒和色素荨麻疹，骨髓涂片检查可查到组织嗜碱细胞异常增生。

【治疗】

（一）手术治疗 手术切除原发病灶是最有效的治疗方法。早期手术效果好，即使发生转移，切除大的原发病灶也能减轻和消除症状。

（二）内科治疗 主要针对类癌瘤所释放的不同血管活性物质以及对症处理和支持疗法。

1. 生长抑素及类似物的应用 生长抑素具有抑制多种激素释放的功能，因而已用于多种神经内分泌肿瘤包括类癌的治疗。人工合成的生长抑素八肽类似物奥曲肽，半衰期约 100 分钟，每日 150μg 皮下注射 3 次治疗类癌综合征可获较满意的疗效，可在数分钟内使皮肤潮红消退，数小时内腹泻停止。剂量过大可导致脂肪泻，长期应用有胆石生成等副作用。

奥曲肽对类癌危象亦有很好的疗效，静脉注射剂量为 100μg。长效生长抑素（sandostatin LAR）可每月注射 1 次，治疗更为方便，但价格昂贵。

2. 干扰素 α 干扰素可抑制类癌生长，有效率达 40%～50%，15%的肿瘤体积可缩小，主要不良反应为疲劳、类流感症状。

3. 肝动脉阻断和导管化疗 类癌全身化疗的效果不佳。化疗药物包括阿霉素、5-Fu、链佐霉素、丝裂霉素、顺铂、环磷酰胺等，但单独使用的有效率仅 6%～26%，中位有效期为 3～5 个月，链佐霉素和 5-Fu 联合化疗的有效率亦仅 33%，中位有效期为 7 个月。

类癌肝转移瘤的肝动脉化疗和栓塞治疗展现了很有希望的前景，但单独应用肝动脉化疗或栓塞治疗中位数缓解期均不十分理想，而联合应用肝动脉化疗和栓塞，效果较好，最长存活达 6 年。

4. 血清素拮抗剂 有下列两种：

（1）甲基麦角酰胺：每天 6～24mg 口服。急性发作时，可予 1～4mg 1 次静注，或用 10～20mg 加于 100～200ml 生理盐水中在 1～2 小时内静脉滴注，能较好地控制潮红、腹泻和哮喘发作。其控制腹泻作用强于赛庚定。副作用有低血压、晕厥、倦怠和抗药性，长期应用可并发腹膜后、心瓣膜和其他组织纤维化性损害及水潴留。

（2）赛庚定（cyproheptadine）：6～30mg/d 口服。如为了缓解急性症状，可予 50～75mg 加于 100～200ml 生理盐水中静滴，疗效与甲基麦角酰胺相似，但不会引起纤维化病变。

5. 支持疗法 食物应富于营养和热卡，补充蛋白质，给予足够维生素，避免可诱发皮肤潮红和腹泻的食物如牛奶制品、蛋类、柑橘等。

【预后】

取决于原发肿瘤的部位、转移的范围和程度以及手术治疗的效果。一般认为类癌瘤生长缓慢，即使病程偏晚，亦应尽量切除，疗效仍然较好。阑尾和直肠类癌瘤常无转移，易于切除根治，预后最佳。其术后 5 年生存率为 99%和 83%。由胃和回肠类癌引起的类癌综合征者预后也较好，经根治后，可存活 5～25 年。支气管和结肠的类癌引起的类癌综合征预后较差，存活时间仅 1～2 年，多因心、肺和肝功能衰竭而死亡。

二、胃泌素瘤

胃泌素瘤（gastrinoma）是一种具有分泌胃泌素功能的肿瘤，常位于胰和十二指肠。其临床表现主要是由于高胃泌素血症所致的胃液、胃酸分泌过多而引起的多发、难治、非典型部位的消化性溃疡和（或）腹泻等综合征群。此病在 1955 年由 Zollinger 和 Ellison 首先报道，故曾命名为卓-艾综合征（Zollinger-Ellison syndrome）。分为两种类型：①单发型，较多见，倾向于恶性腺癌；②Ⅰ型多发性内分泌瘤综合征（multiple endocrine neoplasia type Ⅰ，MEN-1）组成中

的胃泌素瘤，常染色体显性遗传，多为良性腺瘤，占胃泌素瘤的20%左右。

【病理】

胃泌素瘤大多数发生在胰腺和十二指肠，其次可位于肝、肾、脾门、肠系膜、胃、淋巴结及卵巢等部位，罕见位于心、胆总管、空肠、网膜。80%～90%的胃泌素瘤位于"胃泌素瘤三角区"内，其上方为胆囊管和胆总管交点，中间为胰腺的颈、体连接部，下方为十二指肠的第2、3部接合点。

胃泌素瘤行免疫组织化学染色可见胃泌素颗粒和嗜铬素A(chromogranin A)阳性。在组织学方向不能区别肿瘤的良恶性，确定肿瘤恶性的唯一方法是发现肿瘤与周围组织广泛浸润和(或)发生转移。当肿瘤直径>3cm时应高度怀疑为恶性。

【临床表现】

胃泌素瘤国内外报道其发病率仅为0.1～15/100万，发病以中年人多见，男性稍多于女性。胃泌素瘤虽多数为恶性，但因瘤体小，发展缓慢，所以肿瘤本身很少引起明显的症状，直至疾病的晚期才出现恶性肿瘤浸润或转移的症状。其临床表现主要与大量胃酸分泌有关。

(一) 腹痛 常是由于消化性溃疡所致，是最常见的症状，发生率在80%以上。疼痛较严重，呈持续进行性。消化性溃疡常为多发性，以在不典型部位(球后十二指肠降段和水平段，或空肠近端)为特点，对常规的抑酸药物、根治幽门螺杆菌及手术治疗的疗效欠佳，且易发生出血、穿孔及幽门梗阻等并发症。此外疼痛也可以由于胃酸反流入食管引起胃灼热的症状，约占20%。

(二) 腹泻 是本病的第二个常见症状，约占60%～70%。有10%～20%的患者腹泻可先于消化性溃疡。腹泻量大呈水样或脂肪泻，严重者可产生水、电解质和酸碱平衡紊乱。产生腹泻的原因是：①由于大量胃酸和胃液进入肠腔，超过了小肠的吸收能力，肠腔内容量增加而刺激了肠蠕动。②大量胃酸进入肠腔造成小肠黏膜直接损伤，引起炎症、渗出、绒毛萎缩变平而影响水和营养的吸收。③大量胃酸进入肠腔使胰脂肪酶失活，甘油三酯分解减少，同时大量胃酸进入肠腔使胆酸沉积，结合胆酸减少，使微胶粒形成减少，导致脂肪吸收障碍。如胃酸高分泌能控制，则腹泻也可停止。

(三) MEN-Ⅰ 是常染色体显性遗传性疾病(第11对染色体q13变异)，以甲状旁腺、胰岛细胞和垂体肿瘤组成为特征，常有家族史，最常见的症状是由甲状旁腺增生或肿瘤引起的，90%以上患者表现为高钙血症和肾结石，80%的患者伴胰腺内分泌肿瘤(包括胃泌素瘤和胰岛细胞瘤)，60%的患者伴垂体肿瘤，部分伴泌乳素瘤，可表现为溢乳和性功能减退等症状。

【诊断】

(一) 诊断及鉴别诊断 本病临床上少见，容易被忽视，有下列临床表现者应高度怀疑本病：①难治、多发、非典型部位及胃大部切除术后迅速复发的消化性溃疡，且不伴有幽门螺杆菌感染；②消化性溃疡伴有不明原因的腹泻；③胃镜显示异常粗大的胃黏膜皱襞；④消化性溃疡伴有内分泌疾病家族史；⑤消化性溃疡多次发生出血、穿孔或幽门梗阻和食管狭窄等并发症；⑥消化性溃疡伴有高钙血症、肾结石或其他内分泌疾病的临床表现。

需鉴别的诊断包括：①低胃酸继发性高胃泌素血症：低胃酸诱因包括质子泵药物使用、萎缩性胃炎等；②其他胰腺神经内分泌肿瘤引起的胃溃疡；③胃窦部胃泌素细胞增生等。

(二) 定性诊断

1. 胃液分析 有一定价值。夜间12小时胃液总量>1000ml(正常<100ml)，空腹胃液pH值<2.5，基础酸分泌量(BAO)绝大多数患者>15mmol/h，胃大部切除术或迷走神经切断术后常>5mmol/h。本病患者胃内的壁细胞几乎全部处于最大刺激状态，对五肽胃泌素刺激反应较弱，故BAO/MAO>60%。

2. 血清胃泌素测定(放射免疫法) 正常人或十二指肠溃疡的患者空腹血清胃泌素浓度平均为50～150pg/ml。胃泌素瘤的患者中99%～100%空腹血清胃泌素水平是升高的，当空腹血清胃泌素浓度>1000pg/ml，伴有相应的临床症状和胃酸高分泌，可确定胃泌素瘤的诊断。但高胃泌素血症也可由其他原因引起，应注意进行鉴别。最常见的原因是胃酸分泌减少，如恶性贫血和萎缩性胃炎，其次有胃窦G细胞增生或功能亢进、胃出口梗阻、迷走神经切断术后、残窦综合征、抑酸药物治疗后(如奥美拉唑等)、幽门螺杆菌感染及肾功能不全等情况。

3. 激发试验 适用于临床怀疑本病而空腹血清胃泌素水平为临界值或轻度升高者(150～1000pg/ml)，激发试验的方法有三种：

(1) 促胰泌素(secretin)刺激试验：是激发试验中最可靠、最有价值的一种。常用促胰泌素2U/kg静脉注射，于注射前5分钟及注射后2分钟、5分钟、10分钟分别采血样本测定血清胃泌素浓度，本病患者血清胃泌素值可增加200pg/ml以上，称促胰泌素刺激试验阳性。在正常人、胃酸缺乏和其他原因所致高胃泌素血症的患者促胰泌素刺激试验均阴性。

(2) 钙输注试验：用于临床高度怀疑本病，而促胰泌素刺激试验可疑者，常使用葡萄糖酸钙每小时5mg/kg静脉滴注3小时，于注射前及注射后每30分钟分别采血样本测定血清胃泌素值。本病患者常在滴注后第3小时达高峰，常大量增加>400pg/ml。十二指肠溃疡仅少量增加。高钙血症患者禁做此试验。

(3)标准试餐试验：常以一片面包(或等量馒头)，200ml牛奶，一个煮熟鸡蛋，50g乳酪(含20g脂肪、30g蛋白质、25g碳水化合物)餐前15分钟及餐后每隔15分钟采血样本，共90分钟，分别测定血清胃泌素浓度。本病患者仅少量增加，而胃窦G细胞功能亢进的患者，血清胃泌素水平可增加2倍以上，十二指肠溃疡的患者呈中度增加。

(4) MEN-Ⅰ的胃泌素瘤患者常伴血钙、甲状旁腺素、泌乳素、卵泡刺激素升高。

(三) 定位试验

1. 超声、CT、MRI、核素扫描　均属无创伤性检查，应首先采用，有助于胃泌素瘤的定位和瘤体大小的诊断，但阳性率较低，尤其不易发现肿瘤直径较小者。MRI用钆喷酸葡胺(Ga-DTPA)增强薄层扫描肿瘤显示轻度强化，可提高肿瘤检出的敏感性。胃泌素瘤表达高结合力的生长抑素受体，故^{123}Ⅰ-奥曲肽(octreotide)扫描对肿瘤定位和有无转移的特异性和敏感性均高于其他显像方法。

2. 内镜和超声内镜检查　内镜可发现位于上消化道内的溃疡和黏膜皱襞的变化。超声内镜用于检测胰腺，与生长抑素受体核素成像联用，能检出93%的胃泌素瘤，敏感性75%～85%，特异性95%(对胰腺)，最小可检出直径2～3mm的病损，但对十二指肠胃泌素瘤的检出率仅为50%。

3. 选择性血管造影术　选择性腹腔和肝动脉造影，有助于胃泌素瘤的定位，尤其对判断肿瘤有无肝内转移是最好的检查手段，但对瘤体直径较小者敏感性不高。

4. 经皮经肝门静脉插管采血样本测定血清胃泌素的浓度检查价值有限，但当所有影像检查阴性时可以试行。

5. 手术探查　因为胃泌素瘤大多数为恶性，故有人主张只要患者无手术禁忌证和多处肝脏转移，应行外科剖腹探查，有条件的医疗单位可行术中超声。

【治疗】

对本病的根本治疗是手术切除产生胃泌素的肿瘤，对不能发现肿瘤及肿瘤不能完全切除者可用药物治疗，如肿瘤发生浸润和转移可用化疗药物。

(一) 手术治疗　是最佳治疗。胃泌素瘤如为单个、体积小(<3cm)且无转移者，手术切除肿瘤，胃酸分泌和血清胃泌素可迅速恢复正常，临床症状消失，疾病可获治愈。如肿瘤多发，位于胰、十二指肠，行Whipple手术，并发症和死亡率较高。

(二) 药物治疗

1. H_2受体阻断药　如西咪替丁、雷尼替丁、法莫替丁等能有效降低胃酸分泌，促使溃疡愈合，消除消化性溃疡和腹泻等症状，疗效逊于PPI。

2. 质子泵抑制药(PPI)　是治疗胃泌素瘤的首选药物。如奥美拉唑、兰索拉唑、雷贝拉唑、泮托拉唑等，既有口服制剂也有静脉制剂。其强力抑酸效果能有效控制胃酸高分泌引起的症状，没有减效或失效现象。

3. 生长抑素　能减少抑酸药的用量，抑制胃泌素的分泌，短期内肿瘤不增大。长期应用花费高昂。

4. α干扰素　短期内可使肿瘤不增大，但并无减小。

5. 化疗药物　对于肿瘤不能切除，且已发生浸润和转移者，可用链左霉素、阿霉素和5-氟尿嘧啶等，可改善症状，但只有短期效果，没有延长生存期的作用。副作用有恶心、呕吐、骨髓抑制和肾衰竭。

【预后】

胃泌素瘤的恶性程度较低，生长缓慢，尽管肿瘤较大或伴有肝脏或别处转移，患者仍能正常生活多年，据报道胃泌素瘤的5年生存率为62%～75%，10年生存率为47%～53%，伴肝转移者5年生存率为20%，10年生存率为10%。死亡的主要原因为恶性肿瘤的肝转移，其次为消化性溃疡的并发症和严重腹泻所致水、电解质紊乱。对胃泌素瘤的患者应定期随访，监测胃酸分泌情况，调整抑酸药物剂量。对未治愈患者至少每年行肿瘤定位的影像检查，以便发现病灶，行根治性肿瘤切除术。

参考文献

1. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours. Gut, 2012, 61(1): 6-32.

2. Jensen RT. Pancreatic endocrine tumors//Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2012, 1292.

3. Hubbard H, Goodgame R. Evaluation of Possible Gastrinoma. MedGenMed, 2007, 9(1): 31.

第四节　消化道憩室病

孙剑勇　王吉耀

憩室(diverticulum)是消化道的局部囊样膨出，有真性(全层膨出)和假性(仅有黏膜和黏膜下层膨出)两种，绝大多数憩室向消化道腔外膨出，极少数向腔内膨出，称腔内憩室。多个憩室同时存在称为憩室病(diverticulosis)，本病见于全消化道，以结肠最为常见，十二指肠次之，胃憩室最少见。

一、食管憩室

(一) 咽-食管憩室(Zenker憩室)　国外多见，常位于下咽缩肌与环咽肌之间的左后方，因咽食管连接区的黏膜在环状软骨近侧的咽后壁肌肉缺陷处膨出而成。多发生于70岁以上者，男性约占2/3。伴发食管裂孔疝的发病率明显高于正常人群。初期憩室很小，可无任何症状，随着憩室逐步增大，临床表现为轻度吞咽困难，食物反流。饭后及睡

眠时易发生呛咳。晚期表现有喉返神经受压引起的声嘶，饮水时有气过水声及反复发作的吸入性肺炎。体检时可在锁骨上方颈根部发现面团样肿块，按压时发出气过水声。X线钡餐侧位检查有助诊断。

（二）食管中段憩室 国内多见，常位于肺门水平的食管左侧，为牵拉性的真性憩室。憩室直径多在1～2cm。多数无症状，部分病例出现胸骨后疼痛、胃灼热感，少数有吞咽困难，极少数发生纵隔脓肿或食管气管瘘。X线钡餐检查憩室多呈帐篷状突出，且口宽底小，引流通畅而很少出现钡剂残留。

（三）膈上食管憩室（食管中下段憩室） 最少见，多数患者在50岁以上。常发生在贲门食管连接处上方，食物易贮留，常伴食管贲门痉挛、反流性食管炎或食管裂孔疝。诊断依赖X线钡餐检查，CT可鉴别纵隔肿瘤、脓肿。

（四）食管壁内假性憩室 多因黏膜下腺体炎症，炎症细胞浸润压迫腺体造成腺体阻塞，扩张形成囊袋，多继发于食管痉挛、胃食管反流和念珠菌病等。憩室常有规则地分布于整个食管，憩室很小，常为1～3mm。由于炎症及病情逐渐进展，70%～90%存在食管狭窄。大部分患者表现为间隙性吞咽困难，并伴有胸骨后疼痛。

食管憩室一般可通过X线钡餐和内镜检查发现，但值得注意的是，内镜检查插镜时应在直视下循腔进镜，以免盲目插入憩室内引起穿孔。

食管憩室小而无症状者一般不需特殊治疗。一旦出现症状时先可进行非手术治疗：①宜进食清淡易消化饮食；②伴有憩室炎或反流性食管炎时应进行抗生素及抑酸剂治疗；③体位引流。如果有明显症状如胸骨后疼痛、吞咽困难等，内科治疗无效或伴有并发症及癌变者宜外科治疗。手术治疗多采用食管憩室切除，并行彻底的肌层切开，必要时加上改良的Belsey抗反流手术。

二、胃憩室

常规胃肠钡餐检查的发现率为0.043%～0.1%。绝大多数为单发。直径2～4cm，75%位于胃后壁贲门附近小弯侧，食管胃连接点下2～3cm以内，其次幽门区，胃体胃底部较少见。胃憩室多见于30～60岁，女性略多于男性，大多患者无症状，少数主诉饭后或平卧时有间歇性上腹部饱胀或下胸部疼痛，伴恶心、呕吐、胃灼热感。常见并发症为出血。诊断依赖X线钡餐检查和内镜检查。症状明显者采用体位引流、低脂饮食、少食多餐等治疗，内科治疗无效、发生大出血或穿孔等并发症、无法除外恶性病变时，需外科手术。

三、小肠憩室

（一）十二指肠憩室 是小肠憩室中最多见的。人群发生率为2%～22%。以50～60岁为多见。憩室好发于降部。66%～95%发生于十二指肠内侧，于胆总管开口处2.5cm范围内，亦称为十二指肠乳头旁憩室（peri-ampullary diverticula，PAD），与该处有胰管、胆管、血管通过且肌层较薄弱有关。位于十二指肠球部的大多为假性憩室，为球部溃疡痊愈后瘢痕收缩及局部肠壁变弱所致。十二指肠憩室大多为单个，少数多发或合并有胃、空肠、乙状结肠等处憩室，大小不等，腔外憩室较腔内憩室多见。腔内型多在十二指肠第二段。

十二指肠憩室大多数无临床症状，仅10%患者主诉上腹胀痛不适，伴恶心嗳气，饱食后加重，并发炎症或溃疡时，憩室部位可有压痛。肝胰壶腹周围憩室约有27%伴发胆石症，亦可引起胆总管梗阻、胆管炎、复发性胰腺炎。其他并发症为出血与穿孔。十二指肠腔内憩室可并发部分或完全性十二指肠梗阻，饭后出现上腹饱胀绞痛，呕吐后缓解。细菌过度生长可导致腹泻。十二指肠憩室的诊断主要依靠上消化道钡餐检查，其X线表现有时与溃疡龛影不易区别，应注意鉴别。胃镜检查不易发现憩室，而十二指肠镜检查和内镜逆行胰胆管造影术（ERCP），可大幅度提高十二指肠憩室的发现率。乳头旁憩室特别是憩室内乳头的患者，可首先考虑磁共振胆胰造影。无症状的十二指肠憩室无须治疗，有症状者又与腹部其他疾患同存时，先治疗后者。如果症状确系憩室所致，则采用内科综合治疗，包括调节饮食、抑酸解痉、体位引流。除非有难以控制的并发症或癌变，一般不考虑手术。尤其是憩室周围解剖位置复杂时，手术更应慎重。

（二）Merkel憩室 为位于回肠末端的真性憩室，系胚胎期卵黄管之回肠端闭合不全所致。男女发病率相当。典型的憩室是指状，长约0.5～13cm，距回盲瓣2～200cm，平均80～85cm。半数的憩室含有异位组织，其中70%～80%为胃黏膜，其余为胰腺、十二指肠、胆道、空肠及结肠黏膜，幽门螺杆菌可存在于异位胃黏膜内，导致感染。大部分患者无症状，出现并发症时产生相应症状。并发症的发生率为15%～30%，男性多见，大多发生于10岁前，1岁以内的占1/3。当憩室突向肠腔内时，可引起肠套叠及阻塞性肠梗阻，症状为呕吐、腹胀、便秘或有红色果酱样粪便。90%合并出血的患者中，憩室内均有异位胃黏膜存在。由于异位胃黏膜对锝（Tc）元素有浓聚作用，故可用^{99m}Tc扫描诊断本病，其特异性为88%。憩室炎是成人中常见的并发症，因憩室颈狭小，引流不畅。憩室无系膜附着，在腹腔内无固定位置，常易误诊为胆囊炎或阑尾炎，如在阑尾旁发生炎症，可穿孔形成憩室阑尾瘘。X线钡餐摄片常由于憩室炎症和梗阻不易填满而不显影，诊断常不容易。婴儿和儿童如有腹部症状，无痛性的消化道大出血，小肠梗阻或腹膜炎，鉴别诊断时均应考虑此病。拟诊为急性阑尾炎者，在手术时如没有发现阑尾炎症，应探查有无Meckel憩室。出血者血管造影可显示活动性出血及残留卵黄囊动脉及分

支。大多数无症状 Meckel 憩室无须治疗，手术适应证为出血、梗阻、炎症或穿孔，邻近肠段需一并切除。若憩室为腹腔手术偶尔发现，如果憩室大，形成纤维索带及包块时，需手术切除。

（三）空、回肠憩室　少见，X 线钡餐发现率在 1%左右，中年以上者多发，男性略多。多见于肠壁肌层脆弱的空肠上段及回肠末端。单个憩室多无症状，多发性憩室内有大量细菌繁殖时，可有消化不良症状，如腹痛、胀气、腹泻及吸收不良，并出现消瘦、贫血和脂肪泻。并发症少见，可有急性炎症、出血、穿孔、小肠梗阻和憩室内癌肿。无症状者不必治疗，凡出现严重并发症者应及时手术切除。急性炎症合并肠菌过度繁殖时可选用口服抗生素如环丙沙星及甲硝唑治疗。吸收不良症状应对症治疗。

四、结肠憩室

一般认为本病发生与经济水平和饮食习惯密切相关。经济发达的国家和地区明显高于发展中国家和经济欠发达地区，低渣或无渣饮食者明显高于高渣或多渣饮食者。结肠过敏性炎症、习惯性便秘、肠易激惹综合征、肠道慢性梗阻及炎症性肠患者群有较高的发生率。

本病病因尚不清楚，肠腔经常处于高压状态、肠壁结构异常和缺陷与本病发生有关。①长期低纤维饮食导致便秘，需要更强的结肠收缩来推动大便前进。腔内增加的外推力，导致憩室的形成。肠易激惹综合征者结肠动力学调节障碍，非推进性收缩增强，也可使肠腔内压显著增高。②结肠壁结构缺陷：结肠壁上营养血管穿过的小孔是形成憩室的薄弱点，此区域只靠环肌维持肌张力；是抵抗高压的薄弱环节，憩室可在黏膜和黏膜下层从此处环形肌束之间膨出，营养血管多包绕憩室的顶部和颈部。老年人易发憩室与其肠壁肌力减弱有关。

西方国家 75%～90%憩室发生在乙状结肠。但亚洲国家则报道 70%～90%发生在右半结肠，多数憩室的直径为 3mm 至 3cm 不等，较大憩室少见。仅 10%患者具有临床症状，表现为慢性间歇性左下腹痛，便秘伴腹部胀气及消化不良。体检时左下腹可有压痛，扪及充满粪块的乙状结肠，应与肠道易激综合征和结肠癌作鉴别。钡剂灌肠有助于诊断，低张钡灌肠更易发现憩室。结肠镜检查可排除同时存在的其他病变，如结肠癌、结肠炎等。

一般认为，单纯性无并发症的憩室病无须治疗，有症状者则对症治疗。纤维素常被用来预防憩室病患者的并发症，但缺乏相关的系统综述或随机对照试验报告。有试验显示利福昔明合用补充膳食纤维治疗 12 个月可改善无并发症憩室病的症状。

结肠憩室病并发症主要为憩室炎和出血。

（一）憩室炎（diverticulitis）　憩室炎起始于结肠壁微小穿孔导致的憩室周围炎。其发生率在 10%～25%，多见于左半结肠憩室。单纯性憩室炎占 75%，25%有脓肿、梗阻、穿孔、腹膜炎、瘘管等并发症。急性憩室炎的表现为急性左下腹痛，伴发热，下腹压痛及反跳痛，白细胞增高。左下腹部可扪及炎性腹块。部分或完全梗阻时有肠鸣音亢进，并发腹膜炎后，肠鸣消失。直肠指检触及脓肿或炎块有助于定位。应与急性阑尾炎、炎症性肠病、缺血性结肠炎、结肠癌、其他原因引起的肠梗阻、卵巢囊肿破裂、肾绞痛等鉴别。憩室膀胱瘘时，尿中可出现大量红白细胞。憩室炎伴发结肠周围脓肿时，可有关节炎和坏死性脓皮病等肠外表现。既往钡剂灌肠已显示结肠憩室则有利于诊断，B 超、CT 有助于明确诊断以及发现并发的脓肿和瘘管。对于憩室炎急性期禁忌行全结肠镜检查。肠镜或钡剂灌肠检查应于 4～6 周后进行。

轻症患者的治疗包括休息、流质饮食和口服抗生素，症状缓解后逐渐过渡到低渣软食和每日服用欧车前籽制剂，2 周后作钡剂灌肠明确诊断，1 月后恢复高渣饮食。80%出现较严重症状（如疼痛、局限性痉挛）和（或）伴有并发症（如肠梗阻等）的患者通过休息、禁食、静脉输液和抗生素治疗可以缓解，无须手术治疗。抗生素常用第三代头孢菌素、氨基糖苷类、喹诺酮类和甲硝唑等。弥漫性腹膜炎伴或不伴穿孔、不能缓解的肠梗阻、结肠内脏瘘者需急诊手术。

（二）憩室出血　5%～10%患者可发生出血，是老年人下消化道大出血中最常见的原因之一。憩室的出血来源于动脉而且常局限于单个憩室，多见于右半结肠的憩室。出血大多为无痛性并不伴憩室炎。大量出血时可出现休克症状。缓慢间断性出血者，结肠镜检查是出血定位诊断的最佳方法，而大量出血者需行胶体硫 ^{99m}Tc 或 ^{99m}Tc 标记的红细胞闪烁术放射性核素及血管造影术，对出血部位进行判断，有助于外科限定结肠切除的适宜范围。

治疗以支持疗法包括输血为主。如果出血速度 > 0.5ml/min，选择性肠系膜血管造影可显示造影剂自出血部位渗出，并可通过导管经动脉注入血管加压素或合成栓子，50%的患者可有效地止血。结肠镜下直接电凝止血常有效，无效者可考虑手术治疗。总之，可自行停止的少量出血者（需输血量 < 2U）可行内科保守治疗；持续性出血者（需输血量达 2～4U）可先行放射性核素扫描或动脉造影术确定出血部位，然后择期行外科手术；对于难以停止的出血者（需输血量 > 4U）需进行外科急诊手术。

参考文献

1. Place RJ, Simmang CL. Diverticular disease. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2002, 16(1): 135-148.

2. Uppal K, Tubbs RS, Matusz P, et al. Meckel's Diverticulum: A Review. Clin Anat, 2011, 24(4): 416-422.

3. Tursi A, Papagrigoriadis S. Review article: the current and evolving treatment of colonic diverticular disease. Aliment Pharmacol Ther, 2009, 30(6): 532-546.

第五节 胃肠道息肉及遗传性疾病

钱立平 陆玮

息肉(polyps)系指黏膜面突出的一种赘生物,而不管它的大小、形态及其组织学类型。息肉包括增生性、炎症性、错构瘤、腺瘤等。息肉与肠壁的连接方式、部位、范围、单发或多发、大小、形态和颜色等对判断其性质、有无恶变倾向及治疗有益。

【分类】

分类方法不一。当前国内外较广泛应用的是以Morson的组织学分类为基础,将息肉分成肿瘤性、错构瘤性、炎症性和增生性四类(表18-6-4)。并根据息肉有蒂与否,分为无蒂、亚蒂和有蒂息肉。根据息肉的数目分为单发性和多发性息肉。

表 18-6-4 息肉的分类

肿瘤性	非肿瘤性
腺瘤	错构瘤性
腺管状	Peutz-Jeghers 综合征
绒毛状	幼年性息肉综合征
混合性	Cronkhite-Canada 综合征
腺瘤病	炎症性
家族性结肠腺瘤病	炎症性息肉及假息肉病
多发性腺瘤病	血吸虫卵性息肉
Gardner 综合征	炎症纤维增生性息肉
Turcot 综合征	增生性
	增生性息肉
	黏膜肥大性赘生物

本章主要讨论腺瘤性息肉和遗传相关的胃肠道息肉综合征。这些病变虽属良性,但其中一部分有恶变倾向。

【病理】

腺瘤性息肉是最常见的消化道息肉,包括管状腺瘤、绒毛状腺瘤及管状绒毛状腺瘤三种。

(一)管状腺瘤 是消化道息肉最常见的一种,约占80%。多个或单个,表面呈结节状,大多有蒂,一般不超过2cm,色暗红,易出血。镜下为增生的腺体组织,腺上皮排列规则,分化好,主要为管状结构,绒毛成分<20%。

(二)绒毛状腺瘤 又称乳头状腺瘤,较少见。常为单发,基底宽,一般无蒂。镜下可见其表面上皮呈乳头状或绒毛状增生、隆起,绒毛成分>80%,绒毛表面有柱状上皮层被覆,中间有少量间质,内含较多血管,极易出血,癌变率甚高。

(三)管状绒毛状腺瘤 兼有上述两者的表现,绒毛成分在20%~80%之间。癌变率较高。

多发性腺瘤好发于结肠,但也见于胃、小肠等整个消化道。以年轻为多见,易癌变。

一、胃息肉

胃息肉胃镜检出率为2%~3%,75%以上为增生性,10%~25%为腺瘤性。单发多见,可恶变,多发性恶变率比单发者高。其癌变率的高低依次为乳头状腺瘤、管状乳头状腺瘤和管状腺瘤。癌变率也与息肉大小呈正相关。

早期无明显症状。约半数患者在胃钡餐造影、胃镜检查或其他原因而手术时意外发现。症状以上腹部不适与隐痛最为常见。带蒂的幽门部息肉脱垂可产生餐后上腹痉挛性疼痛或暂时性幽门梗阻。贲门部息肉可向食管嵌入引起暂时性吞咽困难。可因息肉表面糜烂或溃疡而出血。

本病可无阳性体征。伴出血者可有缺铁性贫血表现。

X线钡餐检查可显示充盈缺损。气钡双重低张造影可发现≥1cm的息肉。

胃镜检查可见圆形或卵圆形隆起,良性息肉常<2cm,形状规整,表面光滑,色泽暗红,多数带蒂。直视下活检及组织学检查有助于了解病理类型。

有蒂息肉可经胃镜下高频电凝电切,无蒂息肉可采取高频电凝、激光、微波、氩气刀、射频或ESD治疗。如未癌变,息肉摘除或切除后,一般预后良好。

二、肠道息肉

小肠息肉的发生率远低于胃和大肠,且多见于十二指肠,以腺瘤和布氏(Brunner)腺瘤为主。70%在十二指肠第三、四段。症状以消化道出血和肠梗阻多见。恶变率27%~35%。布氏腺瘤主要由布氏腺增生形成,罕有癌变者。

大肠息肉约占肠道息肉80%,其中大多数(50%~75%)位于乙状结肠或直肠,单发多见,男性多于女性。发病率随年龄的增长而增加。

大肠腺瘤的癌变率主要与组织学分型、瘤体大小及上皮异型增生有关。其癌变率的高低依次为乳头状腺瘤、管状乳头状腺瘤和管状腺瘤。癌变率也与息肉大小呈正相关。

多数患者无症状,少数有腹部不适、腹胀或大便习惯改变。粪便可混有血液,或鲜血便。大的息肉可引起肠套叠、肠梗阻或严重腹泻。

诊断主要靠X线气钡双重对比造影检查、内镜检查和直视下活组织检查,但对较小的息肉均有一定的漏诊率。CT仿真结肠镜对>1cm腺瘤样息肉检出的敏感性为75%,特异性94%;0.5~0.9cm者分别为66%和63%。

治疗方法同胃息肉。

18

三、遗传性疾病相关的胃肠道息肉综合征

本综合征是以累及结肠为主的多发性息肉病，大部分与遗传性疾病相关，伴有肠道外表现。一般可分为腺瘤性与错构瘤性息肉综合征两大类。

（一）腺瘤性综合征 特点是多发性腺瘤伴有结肠癌的高发率。主要有以下三种：

1. 家族性结肠息肉病（familial polyposis coli, FPC） 30%～50%的病例有 *APC* 基因（位于 5 号染色体长臂，5q21-22）突变，常染色体显性遗传，偶见于无家族史者。发生率为 1/10 000。息肉分布于结肠、直肠、十二指肠和胃，多数有蒂，乳头状较少见，息肉数从 100 至数千个，大小不等。常密集排列，有时成串，其组织结构与一般腺瘤无异。常在青春期或青年期发病，多数在 20～40 岁时得到诊断。有高度癌变倾向，癌变的平均年龄为 40 岁。

大多数患者可无症状。最早的症状为腹泻，也可有出血、腹痛、贫血、体重减轻和肠梗阻。钡剂灌肠可见结肠多处或广泛充盈缺损，经结肠镜及活组织检查，并通过基因检测来确诊。

患者应尽早（推荐 25 岁前）作全结肠切除与回肠-肛管吻合术或回肠-直肠吻合术。回肠-直肠吻合术后，残留直肠癌的危险性是 12%～29%，因此，术后应终生每年 1 次直肠镜检查，如发现新的息肉可予电灼、激光、微波、射频或氩气刀等治疗。从 30 岁起，有上消化道息肉者，推荐每 3 年进行 1 次胃镜检查，如果有大量息肉则检查应更加频繁。有大量十二指肠息肉的患者应每年行 1 次胃镜检查。对有危险性的家族成员，13～30 岁应每 3 年进行 1 次结肠镜检查；30～60 岁应每隔 3～5 年 1 次。有报道，应用低剂量选择性 COX-2 抑制剂可降低腺瘤性息肉的危险性。伴有全消化道息肉无法根治者，当出现肠套叠、大出血等并发症时可作部分肠切除术。

2. 家族性多发性结肠息肉-骨瘤-软组织瘤综合征（Gardner 综合征） 1958 年 Smith 提出结肠息肉、软组织肿瘤和骨瘤三联征为 Gardner 综合征又称为魏纳-加德娜综合征。常染色体显性遗传，其息肉性质和分布与 FPC 相似，但息肉数目较少（一般<100 个），体积较大。也有高度癌变的倾向，但癌变年龄稍晚一些。骨瘤主要见于头颅、上下颌、蝶骨等扁骨和四肢长骨。软组织肿瘤可为皮脂囊肿、脂肪瘤、纤维肉瘤、平滑肌瘤、颅咽管瘤等。此外这些患者也有甲状腺、肾上腺、十二指肠壶腹部癌变的倾向。内镜及 X 线检查可确定消化道息肉及骨瘤。本病结肠息肉的治疗原则与 FPC 相同。骨与软组织肿瘤均应手术切除。

3. Turcot 综合征 是一种常染色体隐性遗传性疾病，较少见。其特征是患者有家族性结肠腺瘤病伴有其他脏器的肿瘤，通常是伴有中枢神经系统的肿瘤，如脑和脊髓的胶质母细胞瘤或髓母细胞瘤，因此也有胶质瘤息肉综合征之称。本病的结肠腺瘤病变与 FPC 相似，但多为多发性大乳头状腺瘤，在肠内分布较稀疏，部分患者仅在肠管一部分有几个腺瘤聚集，而非均匀致密，同时合并有中枢神经系统肿瘤，如胶质细胞瘤、髓母细胞瘤等，可并发其他部位的肿瘤，如甲状腺瘤、十二指肠、小肠腺瘤、错构瘤、类癌等。多见于 10～30 岁的年轻人，结肠息肉数常少于 100 个。随时间推移，其恶变率几乎为 100%。

在恶变前本病的临床表现与 FPC 类似。伴发中枢神经肿瘤的症状常较突出，如头痛、头晕、恶心呕吐、视物及肢体活动障碍。本病的诊断依赖于有家族性结肠腺瘤病史，和上述结肠及头颅病变的临床特点。气钡双重结肠造影和结肠镜检查有助于判断结肠病变的大小、范围、有无恶变。CT、MRI 检查有助于脑部肿瘤的诊断。

由于结肠腺瘤易恶变，确诊后应尽早行单纯息肉切除或结肠切除术，并定期作内镜复查。脑肿瘤，也易复发，预后差。

（二）错构瘤性综合征 包含一组疾病，其特点是某些肠段被一些组织的无规律的混合体所累及，具有非肿瘤性但有肿瘤样增生的特征。

1. 黑色素斑-胃肠多发性息肉综合征（Peutz-Jeghers syndrome, PJS） 本病系伴有黏膜、皮肤色素沉着的全胃肠道多发性息肉病，与 19 号染色体短臂 19p13.3 上 LKB_1 基因突变有关。发病率约 1/15 万，可能通过单个显性多效基因遗传。外显率很高，同一家族罹病者很多（患者子女中 50%发病），常在 10 岁前起病。

临床表现差异很大。轻者可无自觉症状，严重者可出现腹痛、腹泻、黏液便、便血、便秘、呕血等消化道症状。除此症状外，本征尚有色素沉着、胃肠道息肉两大特征性表现。色素沉着多见于口唇及其四周、颊部、面部、手指皮肤，偶见于肠黏膜。色素可呈黑、棕褐、灰、蓝等色。胃肠道息肉常为多发，可发生在整个胃肠道，以小肠多见。息肉大小不定，表面光滑，质硬，蒂的长短、粗细不一，也可无蒂。较大息肉可呈菜花样。该病患者一生中患癌的风险为81%～93%，其中胃肠道癌约 70%、乳腺癌接近 50%、胰腺癌 11%～36%，其他部位（如肺、子宫、卵巢、睾丸）癌也常见。

一般予以对症治疗，胃肠道息肉的治疗：①对息肉较小无症状者定期随访，每隔 1～2 年做结肠镜检查 1 次。②有蒂息肉可经内镜行电凝电切，1 次可摘除多个息肉。③无蒂较大息肉内镜下无法摘除者应尽早手术。④并发肠套叠、肠梗阻者，应行急诊手术，术中肠镜与肠切除术结合，尽可能将息肉摘除。⑤结肠、直肠内息肉较大且密集丛生无法逐个摘除者，可行全结肠切除术，保留部分直肠，行回肠直肠吻合，保存良好的肛门功能。直肠残留息肉，可经内镜作电凝或冷冻切除。术后终身定期癌症筛检，胃镜、小肠镜、结肠镜每 2 年进行 1 次检查；18 岁后，每年 1 次胰腺 CT、MRI 或超声检查，每年 1 次甲状腺、子宫与卵巢或睾丸

超声检查和体检；21岁后每半年1次乳房超声波检查或X线照相术、CA125检测。双气囊内镜(DBE)用于小肠检查与治疗。用DBE息肉切除术可能避免反复急诊手术和导致短肠综合征的小肠切除。

对PJS一级亲属进行症状前检查十分必要。

2. 幼年性息肉综合征(juvenile polyposis, JP) 以多发性青少年的结直肠息肉为特征，亦可见于胃和小肠。JP的发生率为FPC的1/10，至少由2个单独的基因突变所引起，$SMAD_4$/DPC_4位于染色体18q21或BMPR1A/ALK_3位于染色体10q21-22。大部分患者的息肉呈典型的错构瘤特征，大息肉通常呈分叶状，半数不典型的JP可出现异型增生的腺瘤，引起结直肠癌的危险性增加。JP患者患结直肠癌、上消化道癌的危险性分别为30%和10%。对数量较少的息肉，可通过内镜尽可能摘除所有息肉。对大量结肠息肉不能通过内镜摘除控制的、有症状、腺瘤样变或结肠癌家族史的患者，可考虑作全结肠切除回肠-直肠吻合术，降低结肠癌的发生率。JP危险人群，从15岁起，每1～2年应做1次全结肠镜检查，25岁起，每1～2年应做1次上消化道内镜检查，直至35岁。但是，有相关基因改变的危险人群应监视至70岁。

3. Cronkhite-Canada综合征 1955年由Cronkhite与Canada首先报道，主要的特点有：①发病多为中老年人；②主要症状为腹泻、指(趾)甲异常、毛发脱落、色素沉着、味觉异常等；③无息肉病家族史；④以胃、大肠为主的消化道息肉病为特征；⑤病理活检示，息肉有上皮细胞覆盖，腺体增生呈囊性扩张，细胞间质水肿并可见炎性细胞浸润；⑥蛋白漏出试验异常，多有低蛋白血症。

症状以腹泻最为常见，见于80%以上病例，排便量大，并可含脂肪或肉眼血液，大多数患者有明显体重减轻。其次为腹痛、厌食、乏力、呕吐、性欲和味觉减退。几乎总有指(趾)甲的改变、脱发、色素沉着。实验室检查有贫血、低白蛋白血症、吸收不良和电解质紊乱。有恶变可能，本病病情重，预后差。治疗主要是对症处理，止泻、止痛、止血、补液，补充营养物质，保持水电解质平衡，少数患者应用皮质激素、同化激素、抗纤溶酶、抗生素和内镜下摘除局限或少量息肉可使病情得到缓解。近年来有人应用柳氮磺胺吡啶抗感染治疗。日本学者则采用高能量疗法，取得一定疗效。有严重的并发症，如大量出血、脱垂、肠套叠、肠梗阻和恶变者或病变肠段较短者应手术治疗。

4. Cowden综合征 1963年Lloyd和Dennis等首先报告一种全身多脏器化生性和错构瘤性病变的疾患，并以最初被报告的患者家族之姓——Cowden命名。本病为常染色体显性遗传，病因为位于10q23.3的PTEN肿瘤抑制基因突变。本征以胃肠道多发性息肉伴有面部小丘疹、肢端角化病和口腔黏膜乳突样病变为特征。发病率为1/20万，发病年龄为13～65岁，以25岁前多见，男女之比为1∶1.5。

60%左右患者有消化道息肉，据日本报道，息肉最常见的部位包括胃(75%)、结肠(66%)、食管(66%)和十二指肠(37%)。临床表现还包括黏膜上皮病变、甲状腺异常、乳腺纤维囊性病变、早年就发病的子宫肌瘤、大头畸形、智力低下以及小脑发育不良性神经节细胞瘤(Lhermitte-Duclos)。本征合并恶性肿瘤的发生率高达40%，主要为乳腺癌、甲状腺癌、子宫内膜癌等。根据本征的特征，结合钡剂灌肠造影和内镜检查，发现结直肠内的多发性息肉，再经病理活检证实为错构瘤病变，即可诊断。

本病胃肠道息肉可在内镜直视下，行息肉摘除术。无法内镜下摘除的可考虑手术治疗。

参考文献

1. Jaspersonl KW, Tuohy TM, Neklason DW, et al. Hereditary and Familial Colon Cancer. Gastroenterology, 2010, 138(6): 2044-2058.

2. Stefan Aretz. The Differential Diagnosis and Surveillance of Hereditary Gastrointestinal Polyposis Syndromes. Dtsch Arztebl Int, 2010, 107(10): 163-117.

3. Gammon A, Jasperson K, Kohlmann W, et al. Hamartomatous Polyposis Syndromes. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2009, 23(2): 219-231.

4. Tan MH, Mester J, Peterson C, et al. A Clinical Scoring System for Selection of Patients for PTEN Mutation Testing Is Proposed on the Basis of a Prospective Study of 3042 Probands. Am J Hum Genet, 2011, 88(1): 42-56.

第六节 嗜酸性粒细胞性胃肠病

刘 懿

嗜酸性粒细胞性胃肠病(eosinophilic gastroenteropathies, EG)是一种较少见的疾病，Kaijiser在1937年首次报告了3例EG患者，典型的EG以胃肠道嗜酸性粒细胞浸润、胃肠道水肿增厚为特点。本病包括嗜酸性粒细胞性食管炎、胃肠炎、结肠炎等，可累及食管、胃、小肠、结肠(以盲肠及升结肠较多见)，此外还可累及肝脏和胆道系统，也有仅累及直肠的报道。

【流行病学】

EG可发生于任何年龄段的人群；男性发病率约为女性的2倍，有报道嗜酸性粒细胞性食管炎患者中男性比例超过75%。据国外学者统计，美国儿童患病率为1/1500，瑞士儿童为1/40 000，瑞典成人为4/1000。除非洲外，各大洲均有本病的相关报道。

【病因与发病机制】

EG的病因迄今未明，多数证据表明与变态反应紊乱、

超敏反应相关，可能是接触胃肠黏膜的抗原促进 Th2 介导免疫应答，Th2 细胞产生 IL-4 和 IL-5、IL-13 促进嗜酸性粒细胞产生和浸润。有人认为 EG 与哮喘一样有遗传学背景，2007 年外国学者报导 7 个家庭的 17 名患者，具有吞咽困难和胃肠道嗜酸性粒细胞增多的表现，其中两代共 12 名患者诊断为 EG。

在部分 EG 患者的胃肠道黏膜中发现有 IgE 的升高，有人认为，包括牛肉、鸡蛋、菠萝、牛奶、小麦等在内的某些特殊抗原均可启动 T 细胞的活化，活化的 T 细胞可促使 IgE 的产生，IgE、IgG 及 IgA 等均有强大的促使嗜酸性粒细胞脱颗粒的作用；活化的 T 细胞还可产生 IL-5，它也具有强大的嗜酸性粒细胞趋化和脱颗粒功能。由于在嗜酸性粒细胞性胃肠炎患者的胃肠道活检标本中发现嗜酸性粒细胞脱颗粒及有主要基础蛋白（major basic protein，MBP）的沉积，而 MBP 对许多细胞和组织均有毒性作用（如刺激组织收缩），因此，人们认为嗜酸性粒细胞脱颗粒及有 MBP 的沉积在本病发病中有重要作用。另外有人推测肥大细胞的脱颗粒与 EG 发病也有关系，淋巴细胞衍生的嗜酸性粒细胞趋化因子（ECG）也起重要作用。

【临床表现】

本病缺乏特异性表现，可因消化道梗阻而急性起病，也可表现为腹痛或不适（100%）、恶心（67%）、呕吐（33%）、焦虑（67%）、肠梗阻（50%）、腹水、小儿喂养困难等慢性症状，如累及肝胆系统，则可出现黄疸。有些患者的症状可持续多年。本病可有不同的分类。

（一）按部位分类

1. 嗜酸性粒细胞性食管炎（eosinophilic esophagitis，EoE）　仅影响食管，有学者认为此为最常见的类型。

2. 嗜酸性粒细胞性胃肠炎（eosinophilic gastroenteritis）　可累及消化道的多个部分。

3. 嗜酸性粒细胞性结肠炎（eosinophilic colitis）　仅累及结肠。

（二）按浸润程度分类　Klein 分型是目前常用的 EG 分类方法。

1. 黏膜型　病变主要累及胃肠黏膜，占总病例的 25%～100%。患者可有过敏性病史及较高的血 IgE 浓度，其临床表现为腹痛、胃肠道蛋白丢失、贫血、吸收不良、体重下降及腹泻等。

2. 肌层型　病变主要累及肌层，占总病例的 13%～70%。其临床表现为梗阻，这种梗阻有时需要手术治疗，另外，还偶有胃肠道出血和瘘管形成。

3. 浆膜型　病变主要累及浆膜层，占 20%～40%。其临床表现为腹痛，且常伴有腹膜炎、腹水和腺体病。

【辅助检查】

（一）血象　EG 患者嗜酸性粒细胞计数升高，且可随疾病病程波动，但有 1/3 的 EG 患者在整个过程中嗜酸性粒细胞计数始终正常。因此，周围嗜酸性粒细胞增多并非是诊断的必要条件，无嗜酸性粒细胞增多不能除外 EG 的可能。

（二）粪便检查　可见夏科-雷登结晶，大便隐血阳性，部分患者有轻至中度脂肪泻。

（三）腹水检查　为无菌性腹水，含大量嗜酸性粒细胞。

（四）放射学检查　胃肠道钡餐造影可见胃窦部僵硬、黏膜皱襞增厚和黏膜结节样增生；小肠环状皱襞及增厚，但不伴溃疡和局部异常；有些患者可无特殊发现。CT 检查可见胃肠壁增厚、肠系膜淋巴结肿大或腹水。放射学检查结果的特异性较差。

（五）内镜检查　可见受累黏膜充血水肿、糜烂、出血、增厚或有肿块。活检病理可见受累胃肠道黏膜有局灶或弥漫性嗜酸性粒细胞浸润、组织水肿及纤维化，但一般不伴组织坏死；食管黏膜活检病理嗜酸性粒细胞高于 15/hpf，胃、十二指肠及回肠高于 20～30/hpf，结肠高于 20～50/hpf，即支持 EG 的诊断。对高度怀疑肌层型或浆膜型者，超声内镜有助于诊断。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　EG 主要根据临床表现、血象、放射学和内镜加活检病理检查的结果作出。常用的有两种诊断标准。

1. Talley 提出的标准　①存在胃肠道症状；②活检病理证实从食管到结肠的胃肠道有 1 个或 1 个以上部位的嗜酸性粒细胞浸润，或有放射学结肠异常伴周围嗜酸性粒细胞增多；③除外寄生虫感染和胃肠道外以嗜酸性粒细胞增多的疾病，如药物过敏、结缔组织病、嗜酸性粒细胞增多症、炎症性肠病、淋巴瘤、原发性淀粉样变性、Ménétrier 病等。

2. Leinbach 提出的诊断标准　①进食特殊食物后出现胃肠道症状和体征；②外周血嗜酸性粒细胞增多；③组织学证明胃肠道有嗜酸性粒细胞增多或浸润。

（二）鉴别诊断

1. 消化不良　EG 患者可有腹痛、恶心、呕吐、腹胀等消化不良症状，但常缺乏特异性。对于以消化不良为表现的患者要与消化性溃疡、反流性食管炎、胃癌、慢性胰腺炎等注意鉴别。

2. 肠道寄生虫感染　周围血嗜酸性粒细胞增多可见于钩虫、蛔虫、旋毛虫、华支睾吸虫、包虫等所致的寄生虫病，各有其临床表现，外周血嗜酸性粒细胞绝对值明显升高；通过反复检查粪便卵不难鉴别。

3. 肠梗阻　肌层型 EG，常发生肠梗阻，要注意除外胃肠道肿瘤、肠道血管性疾病等。

4. 嗜酸性肉芽肿　主要发生于胃和大肠、小肠，呈局限性肿块，病理组织检查为嗜酸性肉芽肿混于结缔组织基

质中,病理学特点为黏膜下层的结节或息肉内有不同程度的嗜酸性粒细胞浸润。

5. 腹水 多见于浆膜型 EG。腹水常规和生化检查、腹水 CEA 检测、腹水病理检查有助于疾病的诊断。

6. 嗜酸性粒细胞增多症(HES) HES 是一种病因未明的全身性疾病,它也可以累及胃肠道。Hardy 和 Anderson 提出的 HES 的诊断标准为:①周围血嗜酸性粒细胞计数≥150×10^9/L、持续 6 个月以上且不能用其他疾病解释;②有 HES 的临床表现,如血管性水肿、心脏和肺部表现或胃肠道症状。但 HES 和 EG 有时很难鉴别,HES 可累及肝脏(60%),也可累及胃肠道(14%),弥漫性 EG 累及除胃肠道外的器官(50%)。因此有些学者认为,弥漫性 EG 有可能是以胃肠道表现为主的 HES。

【治疗】

(一) 饮食治疗 对于已证实为食物过敏所致者,去除可疑的过敏食物是最重要的治疗手段。通过要素饮食完全剔除食物抗原可改善临床症状和组织病理学情况。要素饮食时间需要较长。另一种饮食调整方法是食物剔出,通过对变应原、特异性、IgE 等检测和病史采集将可疑食物剔除。有报道对 35 例患者去除牛奶、大豆、鸡蛋、小麦、坚果和海鲜易敏食物 6 周,74%临床症状和组织学检查明显改善。

(二) 药物治疗

1. 糖皮质激素 EG 对糖皮质激素的治疗有良好反应,以泼尼松为例,一般开始剂量为 15~40mg/d,2 周后临床症状得到改善,8 周后逐渐减量。停用糖皮质激素后 EG 的复发率尚不清楚,据文献报道,有 1/3 的患者可复发,复发病例应用糖皮质激素治疗仍然有效。采用吞服或雾化吸入丙酸氟替卡松(FP)或布地奈德在临床上已作为取代全身用皮质激素的优选方法,尤其是对儿童患者的应用。

2. 其他药物 白三烯受体拮抗剂和肥大细胞膜稳定剂如色甘酸钠对改善症状均有作用。IL-5 单克隆抗体和美泊利单抗都已临床试用,效果有待进一步观察。

(三) 手术治疗 EG 的手术治疗适用于有梗阻和(或)穿孔的患者,但远期效果不佳,如不用糖皮质激素治疗,即使作胃肠道局部切除,仍有可能复发。

【预后】

本病是一种变态反应性疾病,虽可反复发作,但长期随访未见恶变,如能及时治疗,其预后良好,但在儿童患者中也有偶然因 EG 死亡的病例。

参考文献

1. 刘梅,黄永坤. 嗜酸性粒细胞胃肠病的诊断与治疗. 实用儿科临床杂志,2011,26(7):550-552.

2. Alfredo JL, Angel A. Eosinophilic gastroenteritis: an update. Expert Rev. Gastroenterol. Hepatol. 2012,6(5):591-601.

3. Shifflet A, Forouhar F, Wu GY. Eosinophilic digestive diseases. Eosinophlic esophagitis gastroenteritis and colitis. J Formos Med Assoc, 2009,108 (11):834-843.

4. Gupte HR, Danganov PV. Eosinophlic esophagitis. World J Gastroenterol. 2009,15(1):17-24.

第七节 肠道微生态和消化系统疾病

戎兰 刘厚钰

肠道微生态(intestinal microecology)指在宿主消化道中存在的细菌、病毒、真菌、衣原体等微小生物群体。人体胃肠道菌群十分复杂,胎儿在子宫内时肠腔处于相对无菌状态,出生后由于与外界环境接触,数小时肠腔内即出现细菌定植。最初 1~2 年内肠道内细菌种类和数量不断变化调整,最后菌群逐渐稳定,形成肠道正常菌群。

【肠道正常菌群】

人体肠道内细菌总数约 10^{13} ~10^{14},有 400~500 多菌种,其数量约为人体细胞总数的 10 倍,重量约有 1kg 左右。包括多种需氧菌、厌氧菌和兼性厌氧菌,以厌氧菌为主,厌氧菌数量是需氧菌的 100~1000 倍,常见的菌群有类杆菌、双歧杆菌、优杆菌、肠杆菌、乳杆菌、肠球菌、梭菌、葡萄球菌和酵母菌等。

肠道微生态菌群分为三种:原籍菌或膜菌群,为专性厌氧菌,是肠道优势菌群,通常定植在肠道黏膜表面的深部,一般较稳定,是对宿主健康有益的细菌,具有低免疫原性,如类杆菌、双歧杆菌、乳杆菌等;共生菌,为肠道非优势菌群,与原籍菌有共生关系,与外籍菌有拮抗关系的生理性细菌,一般无传染性,如芽胞菌属等;外籍菌,又称过路菌,大多数是病原菌,常为需氧菌或兼性厌氧菌,具有高免疫原性的,为肠腔黏膜中表层菌群,可以游动,长期定植的机会少。

细菌经口进入机体过程中,首先遇到胃酸屏障,pH<2.5 时,胃液有杀菌能力,pH>4 时,胃内出现细菌繁殖。进食时胃内细菌数可高达 10^4/ml。小肠为过渡区,由于肠液量大,包含胆汁酸、消化酶和氧气等,对细菌有杀菌作用,因此小肠内细菌数量相对较少。随着空肠至回肠蠕动速度的逐渐减慢,肠腔内酸性也渐弱,细菌数随着 pH 梯度上升开始增加,空肠细菌浓度为 10^3~10^5/ml,以革兰阳性需氧菌为主,如葡萄球菌、链球菌等。回肠细菌浓度渐上升达 10^5~10^7/ml,革兰阴性菌群开始超过革兰阳性菌,厌氧菌和大肠杆菌逐渐增多,通过回盲瓣后,细菌浓度迅速升高,达 10^{10}~10^{12}/ml,98%为厌氧菌,主要为类杆菌、双歧杆菌以及厌氧的革兰阳性球菌如肠球菌、消化球菌和消化链球菌等,而潜在致病菌如梭状芽胞杆菌和葡萄球菌浓度较低。

虽然人体肠道菌群存在个体化差异,但在一生中都保

持相对稳定，肠道中不同部位菌群组成和数量有不同的变化，这是一个极其敏感的系统，通常情况下肠道菌群不会致病，即处于免疫耐受状态。一旦宿主任何功能性或精神上的改变或者外界物理化学性改变均可致肠道微环境的紊乱，生理状况下肠道菌群的变化可通过反馈机制使宿主排泄过多异常的菌群，起自稳作用。若肠道自身无法纠正菌群失调时，某些肠道细菌可以致病，称为条件致病菌，引起条件致病的常为过路菌群，次为共生菌，极少数为原籍菌。因此正常菌群和致病菌群没有严格界限，可以相互转化。对粪便内细菌种类和数量的检测能有效地反应宿主的生理和病理状况。

【肠道菌群功能】

（一）生物屏障　肠道是一个机体内环境和外环境相互作用的巨大界面，肠道正常菌群与肠黏膜紧密结合构成肠道的生物屏障。除了促进消化吸收外，还能有效将肠道内致病菌和毒素局限于肠腔内，保持机体内环境稳定。原籍菌如嗜酸性乳杆菌依靠糖类、二价钙离子黏附于肠黏膜，双歧杆菌等通过胞壁脂磷壁酸特异性黏附肠黏膜，与肠上皮细胞融合构成菌膜层。由于胃肠道中原籍菌大多数是厌氧菌，在与外籍菌营养争夺中占优势，也限制了外籍菌黏附及生长繁殖。

（二）化学屏障　肠道内原籍菌繁殖过程中，通过代谢发酵产生大量短链脂肪酸，如醋酸、丙酸、丁酸、乳酸等，为结肠上皮细胞代谢提供能量，维持肠道黏膜的完整性；降低肠道内 pH 值和氧化还原电位，促进肠蠕动；产生具有广谱抗菌作用的物质，如细菌素、过氧化氢等，具有抑制肠道致病菌及条件致病菌的生长，减少有害物质的产生，降低内毒素的作用，从而改善肠功能。如大肠杆菌产生的大肠菌素对志贺菌起杀伤作用，乳酸杆菌则能杀伤伤寒杆菌。

（三）免疫调节　人体内 70% 的免疫组织存在于肠道，肠道微生物定植刺激宿主建立自限性的体液黏膜免疫。无菌动物的免疫系统表现为发育不良，其淋巴细胞增殖能力很低，浆细胞形成受抑制，血液中 γ 球蛋白尤其是分泌型 IgA(sIgA)降低。肠道菌群通过细菌本身或细胞壁成分刺激宿主肠壁集合淋巴结(payer's patches)对细菌产生免疫应答，淋巴细胞活化将免疫反应传递给整个肠道黏膜，形成 sIgA 覆盖于黏膜表面。sIgA 是机体内分泌量最大的免疫球蛋白，能阻止肠腔内致病性微生物在黏膜表面的附着，中和细菌毒素，与补体和溶菌酶起协同杀菌作用。另一方面，肠道菌群的稳定使机体对经口进入的蛋白质呈低反应状态，即口服免疫耐受，诱导黏膜内 Toll 样受体低表达，对维持机体自稳状态有重要意义。由于新生儿肠道免疫系统发育不成熟，变态反应性疾病明显高于成年人。

人体肠道菌群状况随年龄而变化，婴儿期肠道几乎全是双歧杆菌，随年龄增大，超过 60 岁后双歧杆菌减少更为明显。另一方面，肠道中梭状芽胞杆菌及大肠埃希菌等在老年人中检出率增高，使肠腔内 pH 升高，引起肠道解毒功能减退。腐败菌代谢产物中的氨、胺类、硫化氢、酚类、吲哚、粪臭素和内毒素等有毒物质产生增多，被吸收入血，使免疫力降低。

（四）代谢和营养　在营养物质有限的情况下，通过其优势生长竞争性地消耗致病菌的营养素，利用本身所特有的某些酶类补充宿主在消化酶上的不足，分解消化道内未被充分水解吸收的营养物质。如双歧杆菌菌体含有矿物质，能促进锰、锌、铜、铁等微量元素吸收；肠道中大肠杆菌能合成从食物中无法获取的维生素 K，若临床上抗生素使用不当，杀死大肠杆菌后会出现维生素 K 缺乏。通过水解和还原作用，参加一些药物和毒物在体内的代谢，如柳氮磺胺吡啶经肠道菌群代谢释放出 5-氨基水杨酸起治疗作用；促进药物的肠肝循环，减少肠道内药物的排泄，如乙烯雌酚和吗啡等药物代谢。

（五）脂质代谢　利用益生菌降低胆固醇的研究是目前营养研究热点，各种益生菌均具有将胆固醇转化成类胆固醇的作用，从而降低血清胆固醇和甘油三酯，改善脂质代谢紊乱，只是不同菌株转化胆固醇能力不同。现在研究主要集中于乳杆菌、双歧杆菌和其他少数球菌如嗜热链球菌等。

【菌群紊乱和微生态治疗】

当内环境发生紊乱时，肠道内潜在有害菌，可产生毒素，破坏肠黏膜，诱发感染、免疫紊乱。如手术、外伤、感染、肿瘤、放疗和化疗等因素可影响肠道菌群，特别是危重症患者；长期大量使用广谱抗生素后，大多数敏感菌和正常菌群被抑制或杀死，耐药菌则得以大量繁殖。补充外源性有益菌，即微生态制剂能促进正常菌群的生长，抑制致病或条件致病菌的生长，调整微生态失衡。

微生态制剂通常为口服制剂，具备的要素包括：能黏附于人体胃肠黏膜细胞，并定植；在胃酸和胆汁中有较好的稳定性；能产生抗微生物物质或有抗菌活性；具有保质期长、菌种优良、活菌量高、不含耐药因子等特点。

微生态制剂主要有三类：益生菌(probiotics)、益生元(prebiotics)及合生元(synbiotics)。益生菌指对宿主有利无害的活菌群和(或)死菌，可以是单一菌株制成，也可以是多种菌的复合制剂。益生元指一类非消化的物质，可被结肠内正常细菌分解和利用，选择性地刺激结肠内有益菌生长，改善肠道功能，它包括果糖、乳果糖、异麦芽糖和纤维素、果胶及一些中草药等，双歧因子是最早发现的益生元之一。合生元是益生菌与益生元合并的一类制剂，所添加的益生元能促进制剂中益生菌生长，又促进宿主肠道中原籍菌的生长与增殖。

根据来源和作用机制，分为原籍菌制剂、共生菌制剂和真菌制剂。原籍菌制剂菌株来源人体肠道内原籍菌群，服用后直接发挥作用，如双歧杆菌、乳杆菌、酪酸梭菌、粪链球

菌等;共生菌制剂菌株来源于人体肠道以外,服用后促进原籍菌生长与繁殖,或直接发挥作用,如地衣芽胞杆菌、枯草杆菌等及真菌制剂。

根据菌属可分为双歧杆菌属、乳酸杆菌属、链球菌属、芽胞杆菌属、乳球菌属、类杆菌属、酵母菌、真菌等。

与化学药物不同,益生菌为活的微生物,具有菌株特异性和剂量依赖性。菌株不同来源分离的同一种、同一亚种,即该菌的不同菌株,如青春型双歧杆菌、长双歧杆菌。国内常使用益生菌药物:酵母(食母生)、含乳酸菌的发酵产物(乳酸菌素片)、酪酸梭菌(米雅 BM)、地衣芽胞杆菌(整肠生)、青春型双歧杆菌(丽珠肠乐)、枯草杆菌、肠球菌联合制剂(妈咪爱)、长双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、肠球菌联合制剂(培菲康)、长双歧杆菌、保加利亚乳杆菌、嗜热链球菌联合制剂(金双歧)、布拉地酵母菌(亿活)等。

【菌群失调相关消化系统疾病】

(一)腹泻

1. 急性腹泻 外来肠道致病菌进入机体内,引起急性腹泻,常伴有双歧杆菌下降,大肠杆菌和葡萄球菌等增多。益生菌对婴幼儿和成人急性胃肠炎都有明确的治疗效果。对轮状病毒等病毒性肠炎推荐早期口服乳杆菌、双歧杆菌、粪链球菌、芽胞杆菌等,能明显缩短腹泻的病程,且安全性好。其作用效果与菌种和剂量相关。此外,双歧杆菌对大肠杆菌、痢疾杆菌、空肠弯曲菌、金黄色葡萄球菌及伤寒杆菌等感染均有抑制作用。

2. 旅行者腹泻(traveler' diarrhea, TD) 指去异国他乡的旅行者发生的急性腹泻,病原菌常为志贺菌、沙门菌和大肠杆菌等。虽然腹泻多数症状轻微,有自限性,但会给旅程带来很多不便。益生菌对于旅游者腹泻有良好的预防和治疗作用。

3. 抗生素相关性腹泻 急性肠道感染或其他部位感染时,若长期使用抗生素,可严重破坏肠道原籍菌群,抑制肠道内乳酸杆菌、双歧杆菌的生长,使某些耐药的致病菌大量繁殖,发生菌群失调症,导致抗生素相关腹泻(antibiotic associated diarrhea, AAD),主要由艰难梭菌芽胞杆菌外毒素引起的假膜性肠炎和腹泻,又称为难辨梭状芽胞杆菌相关疾病(clostridium difficile associated disease, CDAD)。正常人艰难梭状芽胞杆菌占肠道菌群的 3%,发生假膜性肠炎时异常增殖,可高达 90%,其产生的毒素引起严重腹泻及结肠炎症,重者可导致患者死亡。甲硝唑、万古霉素等抗生素可用于治疗 CDAD,但疗程长,停用抗生素后肠炎容易复发。万古霉素联合益生菌,如布拉地酵母菌治疗 CDAD,复发率较单用万古霉素明显降低。布拉酵母菌是目前唯一能有效控制和预防 CDAD 真菌。

(二)细菌过度生长综合征 正常人小肠内细菌较少,若肠道运动减弱或因胃肠道手术引起的小肠淤滞时,可造成肠道内致病菌如金黄色葡萄球菌、艰难梭菌等过度生长。慢性严重性萎缩性胃炎或某些原因致胃酸缺乏时,小肠上段 pH 梯度上升,小肠下段及结肠细菌出现上移,造成小肠细菌过度生长(small intestinal bacterial overgrowth, SIBO)。小肠细菌过度生长结果使结合胆酸分解为游离胆酸,从而影响脂肪的吸收,细菌竞争性摄取营养物质,影响糖、蛋白质的消化吸收,竞争性夺取食物中的维生素 B_{12}、维生素 A、维生素 D,造成巨幼红细胞性贫血和骨质软化等,代谢产生的短链脂肪酸和气体可引起腹胀、腹痛。

18

储袋炎(pouchitis)是难治性溃疡性结肠炎或肿瘤行结肠切除及回肠储袋肛管吻合术(ileal pouch anastomosis, IPAA)后主要的长期并发症,发病率约 10%~20%,与肠道内细菌过度生长有密切关系。乳杆菌和双歧杆菌能明显降低手术后储袋炎的发生并减少储袋炎治疗缓解后的复发。

(三)肠易激综合征 肠道菌群紊乱是肠易激综合征发病的重要因素之一,发现肠易激综合征者粪便中大肠杆菌、乳杆菌和双歧杆菌减少,而肠球菌、梭菌、酵母菌、克雷伯菌等条件致病菌增加。

约 10%急性胃肠炎疾病治愈后会出现持续性肠道功能的异常,称为感染后肠易激综合征,多发生于沙门菌和志贺菌感染者,可能与病原菌的繁殖诱导了肠黏膜异常免疫反应有关。对食物的不耐受亦可能与正常菌丛紊乱后食物残渣在结肠异常发酵所致。

无论腹泻型或便秘型肠易激综合征均可存在肠道细菌过度生长,抗生素治疗对部分患者有效,因此肠易激综合征可能存在肠道菌群紊乱及病原菌异常繁殖的两种可能性。

益生菌能改善部分肠易激综合征症状,如腹胀、腹痛等,但不同益生菌疗效也有不一致报道,因为肠易激综合征是一种多因素疾病。推荐使用双歧杆菌、乳杆菌、粪链球菌、酪酸梭菌和布拉地酵母菌等。

(四)功能性便秘 益生菌在体内代谢会产生多种有机酸,使肠腔内 pH 值下降,调节肠道蠕动,促进排泄,中和结肠内粪便长期停留所产生的毒素,减少水分吸收,有利于粪便由直肠进入肛门并排出。

(五)炎症性肠病 发病机制复杂。在正常人体内,黏膜的炎症反应处于"可控"的范围内,当肠腔内菌群紊乱后,引起异常免疫应答。疾病活动时肠腔内乳酸菌和双歧杆菌明显减少,而攻击性细菌,如类杆菌、肠球菌、黏附侵袭性大肠杆菌则增多,缓解期时乳酸菌含量增加,与正常人相差不大。临床观察发现,细菌最多的地方常为炎症最容易发生的部位,如回盲部、结肠、手术后储袋等。

总结近年来有关益生菌资料,仅有部分益生菌可治疗轻或中度溃疡性结肠炎并维持缓解,对克罗恩病尚无确切治疗作用;能预防抗生素诱导缓解的储袋炎。目前布拉地酵母菌(boulardii)和大肠杆菌(Nissle 1917)具有肯定的疗效,乳杆菌和双歧杆菌也有一定治疗作用。多菌种、大剂量益生菌疗效可能更为突出。

（六）新生儿坏死性小肠结肠炎　发病机制尚不明了，新生儿坏死性小肠结肠炎（necrotizing enterocolitis，NEC）与肠道屏障功能不成熟或肠道损伤发生缺血和再灌注障碍、病原菌侵袭、喂养不当等有关。近年研究证实，新生儿特别是早产儿肠道正常菌群定植延迟或缺乏，潜在致病菌过度生长繁殖，可诱发 NEC。对 NEC 的预防和治疗，首先使用双歧杆菌制剂，此外粪链球菌、枯草杆菌和布拉地酵母菌等益生菌也有一定效果。同时可降低疾病严重程度和病死率。

（七）肠源性内毒素血症　肠道是革兰阴性杆菌的内毒素池，细菌能不断产生毒素，由于肠道黏膜的多层次屏障系统，特别是肠道菌群构成的屏障，能将肠内毒素局限于肠腔内。当严重创伤、应激、败血症、缺血再灌注、长期禁食等因素使肠黏膜上皮细胞萎缩、凋亡，肠屏障功能障碍，加之肠道动力紊乱时，细菌及内毒素自肠道进入肠系膜淋巴结、腹腔外脏器（肝、脾、肾等）和血液，造成内源性感染。肠内细菌向肠外组织迁移现象，称为细菌移位（bacterial translocation，BT）。

1. 慢性肝病　慢性肝病消化道运动减弱，抗体、溶菌酶等分泌减少，有利于细菌生长及移位。门静脉压力升高导致胃肠道淤血、黏膜充血、组织水肿、肠道通透性增加，革兰阴性杆菌释放的内毒素不断被吸收。细菌的过度生长尤其是小肠内的类杆菌和梭菌的定居和繁殖是自发性细菌性腹膜炎的重要原因。肝硬化者菌群失调和不同程度内毒素血症与肝功能损害程度成正比，也是肝性脑病的重要诱因。肝病患者补充双歧杆菌后，粪便中双歧杆菌数量增多，血浆和粪便氨水平降低，内毒素血症减轻。

2. 急性胰腺炎　急性重症胰腺炎常选用全胃肠外营养（total parenteral nutrition，TPN），肠腔内长时间无食物与营养物质的补充，肠绒毛坏死，黏膜萎缩，屏障功能衰竭，肠道内细菌和毒素易进入血液，是急性胰腺炎发生系统性炎症反应综合征及多脏器功能衰竭的因素之一。在早期通过鼻饲的肠内营养并加入益生菌可促进肠道内细菌的平衡和维持有效的肠黏膜免疫状态，促进肝脏和肠道黏膜分泌相关免疫球蛋白，防止小肠绒毛萎缩，减轻病情，减少肠源性败血症发生率，减少并发症，从而缩短住院时间。

（八）幽门螺杆菌防治中应用　益生菌中的乳杆菌能抑制幽门螺杆菌（Helicobacter pylori，Hp）感染。可能由于乳杆菌的硫酸脑苷脂结合蛋白能与 Hp 竞争结合 Hp 糖脂受体分子，从而有助于增强宿主防御 Hp 的定植能力。

Hp 根治过程中大量抗生素的应用及根治失败时频繁变换抗生素可引起肠道正常微生态失平衡，较严重的不良反应如抗生素相关性腹泻，甚至发生假膜性肠炎，益生菌能减少抗生素相关性腹泻。此外，益生菌可减少这些药物的相关性不良反应，如腹泻、恶心、味觉障碍等，提高治疗的耐受性

【安全性及副作用】

益生菌药物作用具有明显的菌株特异性和剂量依赖性，在选择药物应注意个体化。即某一菌株的治疗作用并不代表其属或种的益生菌均具有这一作用。不同菌株发挥作用所需剂量不同，同一菌株针对不同疾病所需剂量也不相同。

因为抗生素类药物影响益生菌制剂在肠道的定植，故口服抗生素时不能同时服用益生菌，应间隔 2～3 小时。选用静注抗生素类药物时，应重视从胆汁中排泄浓度较高的药物，此类抗生素能影响肠道菌群。布拉地酵母菌、酪酸梭菌和芽胞杆菌对抗生素不敏感。使用抗生素和微生态制剂是否会影响活菌制剂的功效及活菌制剂中是否会有耐药因子传递给机体中其他细菌，造成耐药因子扩散均为必须考虑的问题。

微生态制剂已应用多年，在不同的人群中具有良好的安全性。对于免疫抑制人群服用益生菌，仍然需要慎重，应选择合适的指征，不可乱用。使用时应注意有关益生菌的选择、剂量和使用频度等问题，避免不必要的花费及来源不明的品种，带来的潜在危险。

参考文献

1. 微生态制剂儿科应用专家共识. 中华预防医学会微生态学分会儿科学组. 中国实用儿科杂志，2011，26(1)：20-23.

2. Williams MD，Ha CY，Ciorba MA. Probiotics as therapy in gastroenterology：a study of physician opinions and recommendations. J Chin Gastroenterol，2010，44(9)：631-636.

3. Floch MH，Walker WA，Guandalini S，et al. Recommendations for probiotic use—2008. J Chin Gastroenterol，2008，42(2)：104-108.

第八节　急性出血性坏死性肠炎

孙剑勇

急性出血性坏死性肠炎（acute hemorrhagic necrotizing enteritis，AHNE）是以小肠的广泛出血、坏死为特征的肠道急性蜂窝织炎，病变主要累及空肠和回肠，偶尔也可侵犯十二指肠和结肠，甚至累及全消化道。其主要临床表现为腹痛、便血、发热、呕吐和腹胀。严重者可有休克、肠麻痹等中毒症状和肠穿孔等并发症，是一种危及生命的暴发性疾病。

【流行病学、病因与发病机制】

本病全年皆可发生，多见于夏秋季。儿童和青少年比成人多见。男性多于女性，农村多于城市。病因尚未完全阐明。多数学者认为和细菌感染有关，且以 C 型产气荚膜芽胞杆菌（即产 β 毒素的 Welchii 杆菌）为主。β 毒素能干

扰肠黏膜表面绒毛的正常功能，影响肠道的清洗作用，病原体黏附肠黏膜而致病，β毒素可致肠道组织坏死，产生坏疽性肠炎。在长期营养不良机体抵抗力下降、糖尿病或主食中缺乏蛋白质的个体中，当进食受C型产气荚膜芽胞杆菌污染或已变质的食物时，由于胰液和蛋白水解酶减少，不能分解破坏β毒素而发病。变态反应亦参与发病。易感因素包括肠道感染、肠道缺血、肠屏障功能受损、成人呼吸窘迫综合征(ARDS)、先天性心脏病合并心衰、败血症、休克等。

【病理】

主要病理改变为肠壁小动脉内类纤维蛋白沉着、栓塞而致小肠出血和坏死。病变部位以空肠及回肠为多见且严重；有时也可累及十二指肠、结肠及胃；少数全胃肠道均可受累。病变常呈节段性。常起始于黏膜，表现为肿胀、广泛性出血，皱襞被覆污绿色的假膜，但病变与正常黏膜分界清楚。病变可延伸至黏膜肌层，甚至浆膜层。病变肠壁明显增厚、变硬，严重者可致肠溃疡和肠穿孔。镜下可见病变黏膜呈深浅不一的坏死改变，轻者仅累及绒毛顶端，重者可累及黏膜全层。肠绒毛充血和变粗，绒毛顶端黏膜上皮凝固性坏死，有多核及单核细胞浸润；黏膜下层广泛出血，严重的水肿和炎症细胞浸润；肌层及浆膜层可有轻微出血。肠平滑肌可见肿胀、断裂、玻璃样变及坏死。血管壁则呈纤维素样坏死，也常可有血栓形成，坏死周围及血管周围淋巴细胞、嗜酸粒细胞和单核细胞浸润。肠壁肌神经丛细胞可有营养不良性改变。肠系膜局部淋巴结肿大、软化。除肠道病变外，尚可有肝脏脂肪变性、急性脾脏炎、间质性肺炎、肺水肿；个别病例尚可伴有肾上腺灶性坏死。

【临床表现】

起病急，发病前多有不洁饮食，如摄入变质肉类、腐烂水果、生甘薯等，或暴饮暴食。受冷、劳累、肠道蛔虫感染及营养不良为诱发因素。

(一) 腹痛 是首发的主要症状。突然出现，多在脐周或中上腹阵发性绞痛，后逐渐转为全腹或右下腹持续性剧痛，阵发性加剧。一般在1～3天后加重，重者可产生腹膜刺激症状，在血便消失后减轻。

(二) 腹泻、便血 粪便初为糊状而带粪质，其后渐为黄水样，一般每天腹泻2～8次，也有10次以上，无明显里急后重感。少数腹泻严重者可出现脱水和代谢性酸中毒等。约12～72小时后可出现血便。便血是本病特征之一，发生率可达67%～80%。出血量少者粪便呈棕褐色，稍多者呈洗肉水样、赤豆汤样或果酱样，甚至可呈鲜血状或暗红色血块。严重者出血量1天多达数百毫升。粪便无黏液和脓液，有特殊的腥臭味。

(三) 恶心、呕吐 常与腹痛、腹泻同时发生。呕吐物可为黄水样、咖啡样或血水样，亦可呕吐胆汁。

(四) 全身症状及中毒症状 发热一般在38～39℃，少数可达41～42℃，多于4～7天渐退，而持续2周以上者少见。重症病例起病后1～2天腹痛、呕吐加剧，大量血便，高热抽搐，部分病例出现休克；或表现为明显腹胀、麻痹性肠梗阻。

(五) 腹部体征 相对较少。体检可有腹部膨隆，可见肠型。脐周和上腹部，甚至全腹，可有明显压痛，还可扪及包块。腹膜炎时腹肌明显紧张，有反跳痛。早期肠鸣音可亢进，而后可减弱或消失。

【临床分型】

(一) 胃肠炎型 见于疾病的早期有腹痛、水样便、低热，可伴恶心呕吐。

(二) 中毒性休克型 出现高热、寒战、神志淡漠、嗜睡、谵语、休克等表现，常在发病1～5天内发生。

(三) 腹膜炎型 有明显腹痛、恶心呕吐、腹胀及急性腹膜炎征象，受累肠壁坏死或穿孔，腹腔内有血性渗出液。

(四) 肠梗阻型 有腹胀、腹痛、呕吐频繁，排便、排气停止，肠鸣音消失，出现鼓肠。

(五) 肠出血型 以血水样或暗红色血便为主，量可多达1～2L，出现明显贫血和脱水。

【辅助检查】

(一) 血常规 外周血白细胞增多，以中性粒细胞增多为主，常有核左移，少数可出现类白血病样反应。红细胞及血红蛋白常降低，嗜酸性粒细胞及血小板常减少。

(二) 粪便检查 外观呈暗红或鲜红色，或隐血试验强阳性，镜下见大量红细胞，偶见脱落的肠黏膜。可有少量或中量白细胞。

(三) 粪便培养 *Welchii* 杆菌的分离培养需做厌氧菌培养。但需时较长，一般要7～10天。有文献报道，使用间接免疫荧光法和免疫酶标组织化学法或色谱法可快速诊断 *Welchii* 杆菌感染，但未在临床常规应用。

(四) 尿常规 可有蛋白尿、红细胞、白细胞及管型。部分病例尿液淀粉酶升高。

(五) X线检查 腹部平片可见局限性小肠积气及液平面，中、晚期则可见肠麻痹或轻、中度肠扩张，肠腔内多个细小液平面，肠穿孔者可见气腹征象。急性期禁做钡餐及钡剂灌肠检查，以免诱发肠穿孔。

(六) 结肠镜检查 可见全结肠腔内有大量新鲜血液，但未见出血病灶，并可见回盲瓣口有血液涌出。

(七) 其他检查 轻症病例腹腔镜检查可见肠管充血、水肿、出血、肠壁粗糙及粘连等。腹腔穿刺液淀粉酶可＞5000U/L。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要根据临床症状。有不洁饮食、暴饮暴食史，突发腹痛、腹泻、便血及呕吐，伴有中度发热，或突然腹痛后出

现休克症状或出现麻痹性肠梗阻，应考虑本病的可能，特别是呈腥臭味的洗肉水样便而无明显里急后重者。主要依靠临床综合分析确诊并进行临床分型。

本病需与中毒性菌痢、过敏性紫癜、急性克罗恩病、溃疡性结肠炎、绞窄性肠梗阻、肠套叠、阿米巴肠病以及肠息肉病等鉴别。

【治疗】

治疗以非手术疗法为主，配合病因治疗及全身支持治疗，早期联合使用抗生素，纠正水电解质平衡紊乱，解除中毒症状，积极防治中毒性休克及其他并发症。

（一）非手术治疗

1. 一般治疗　完全卧床休息，疑诊时即禁食，确诊后继续禁食，禁食时间视病情而定，重症同时禁水。

2. 静脉补液或全胃肠外营养（TPN）　本病失水、失钠和失钾者较多见。可根据病情酌定输液总量和成分。纠正代谢性酸中毒。对重症患者及严重贫血、营养不良者，可施以 TPN。患者恢复进食后可继续辅以肠内营养。

3. 纠正休克　除补充晶体溶液外，应适当输血浆、新鲜全血或人体血清白蛋白等胶体液。血压不升者可适当应用血管活性药物。

4. 对症疗法　严重腹痛者可予哌替啶（度冷丁）；腹胀和呕吐严重者可作胃肠减压，并注意补钾。便血量多者给云南白药、凝血酶口服，并用血凝酶肌注，及用酚磺乙胺、氨甲苯酸加入液体中静滴。严重出血可用生长抑素及其类似物持续静滴。

5. 抗生素　一般选两种联合应用，轻症患者可选用甲硝唑或替硝唑口服，加用头孢菌素静滴。重症加用第三代喹诺酮类如环丙沙星或头孢菌素类如头孢呋辛、头孢曲松等静滴。抗生素应用一般不少于 1 周。

6. 肾上腺皮质激素　因有加重肠出血和促发肠穿孔危险。一般应用不超过 3～5 天；儿童用氢化可的松 4～8mg/(kg·d)或地塞米松 1～2.5mg/d；成人用氢化可的松 200～300mg/d 或地塞米松 5～20mg/d，均由静脉滴入。

7. 其他治疗　微生态制剂调节肠道菌群。吸附肠道内毒素可用液状石蜡油 20ml/d 或十六角蒙脱石口服或胃管内注入。有学者采用 *Welchii* 杆菌抗毒血清 42 000～85 000U静脉滴注治疗本病，取得较好的疗效，但临床上未广泛使用。补充胰蛋白酶可水解 β 毒素，减少其吸收。常用胰蛋白酶 0.6～0.9g 口服，3 次/天；重症者 1000U 肌肉注射，1～2 次/天。疑为或诊断为肠蛔虫感染者在出血停止、全身情况改善后应施以驱虫治疗。

（二）手术治疗　下列情况可考虑手术治疗：①肠穿孔；②严重肠坏死，腹腔内有脓性或血性渗液；③反复大量肠出血，并发出血性休克；④肠梗阻、肠麻痹；⑤不能排除其他急需手术治疗的急腹症。手术方法为：①肠管尚未坏死及穿孔者可用普鲁卡因肠系膜封闭；②肠坏死及穿孔可做肠段切除，穿孔修补及腹腔引流术。

【预后】

本病死亡率直接与败血症、DIC、腹水、极低体重儿有关，可达 20%～27%。手术后的短肠综合征、吸收不良综合征等不多见，长期随访术后患儿的生长发育营养状态均较好，营养不良的发生率亦不高。

参考文献

1. Neu J, Walker WA. Necrotizing enterocolitis. N Engl J Med, 2011, 364: 255-264.

2. Levin MS, Gyawali PC. Necrotizing enterocolitis. In Yamata ed. Textbook of Gastroenterology. 5th ed. UK: Blackwell publishing Ltd, 2009: 1356-1357.

第九节　假膜性肠炎

陈世耀

假膜性肠炎（pseudomembranous colitis，PMC）是一种主要发生于结肠，也可累及小肠的急性肠黏膜坏死、纤维素渗出性炎症，黏膜表面覆有黄白或黄绿色假膜。临床常见于应用抗生素治疗之后，故有“抗生素相关性肠炎（antibiotic-associated colitis）”之称。现已证实假膜性肠炎主要是由难辨梭状芽胞杆菌（clostridium difficile，Cd）的外毒素所致，故又称为难辨梭状芽胞杆菌相关疾病（clostridium difficile associated disease，CDAD）。病情轻重不一，严重病例可致死亡。

【病因与发病机制】

难辨梭状芽胞杆菌是假膜性肠炎的主要致病菌。该菌为厌氧的革兰阳性菌，约 6μm×8μm×0.5μm，芽胞较大，呈卵圆形，位于菌体顶端。广泛存在于自然界的土壤、水、各种动物粪便及人的肠道、尿道及阴道中。在健康人群的粪便中，阳性率约 5%，住院患者的携带率约 13%，无症状的克隆病患者约 8%。在 50%新生儿及 15%～40%的婴儿粪便中可分离出此菌，但并无致病作用。

难辨梭状芽胞杆菌毒素是 CDAD 发生的主要机制。难辨梭状芽胞杆菌产生四种毒素：A 毒素（肠毒素，分子量 308kDa）、B 毒素（细胞毒素，分子量 250kDa）、蠕动改变因子和不稳定因子。肠毒素是主要的致病因子，通过激活巨噬细胞、肥大细胞及其后的中性粒细胞，释放强效的炎症介质和细胞因子，引起局部肠黏膜血管通透性增加，黏液分泌，炎性细胞浸润及黏膜损害包括坏死。细胞毒素在肠毒素基础上加重黏膜病变。

几乎所有的抗菌药物都能诱发产生本病，以往青霉素类、林可霉素、克林霉素以及第三代头孢菌素最为常见，近年来氟喹诺酮类药物引起的假膜性肠炎明显增多，曾有院

内爆发流行的报道。应用广谱抗生素、联合使用抗生素、长期应用抗生素发生概率更高。抗生素应用抑制了肠道的正常菌群，使难辨梭状芽胞杆菌得以迅速繁殖。

基础疾病尤其是患者免疫功能低下是发病最重要的危险因素。胃肠道恶性肿瘤手术后，恶性肿瘤接受化疗，器官移植术后接受抗排异治疗，以及其他严重的系统疾病如尿毒症、糖尿病、心力衰竭合并感染状态。

【病理】

假膜性肠炎主要侵犯结肠，以乙状结肠最多见，呈连续性分布，严重者可累及全结肠及远端小肠部位。病变肠腔扩张，腔内液体增加。肉眼可见病变处覆有大小不一、散在的高出黏膜面的黄白色斑块，即假膜。随病情进展假膜可由点状融合成不规则片状，严重时可出现剥脱性改变及渗血，局部呈现光剥的区域。显微镜下可见假膜系由纤维素、中性粒细胞、单核细胞、黏蛋白及坏死细胞碎屑组成。黏膜固有层内有中性粒细胞、浆细胞及淋巴细胞浸润，重者腺体破坏、细胞坏死。黏膜下层因炎性渗出而增厚，伴血管扩张、充血及微血栓形成。坏死一般限于黏膜层，严重病例可向黏膜下层伸延，极少数患者因累及肠壁全层而发生肠穿孔。Price 和 Davies 将本病的黏膜病变分为 3 种：①早期轻度病变显示黏膜灶性坏死，固有层中性粒细胞及嗜酸粒细胞浸润和纤维素渗出。②较重度病变时有腺体破坏，周围中性粒细胞浸润伴有典型火山样隆起坏死病变，假膜形成。以上两者病变限于黏膜固有层浅表部位，间有正常黏膜。③最严重病变为黏膜结构完全破坏，固有层广泛波及，覆有厚的融合成片的假膜。病变愈合后，假膜脱落，假膜下愈合的创面发红，在假膜脱落后 10 天左右，内镜检查可完全恢复正常。

【临床表现】

本病多发生于 50 岁以上免疫功能低下的人群，女性多于男性。症状发生多见于抗生素治疗 4～10 天内或在停用抗生素后 1～2 周内。起病大多急骤，轻者仅有腹泻，重者可呈暴发型。

（一）腹泻　是最主要的症状，腹泻程度和次数不一，轻型病例，大便每日 2～3 次，可在停用抗生素后自愈。重者有大量水样腹泻，每日可达 30 余次。少数病例有脓血样便，或排出斑块状假膜。

（二）腹痛　通常发生在下腹部，呈钝痛、胀痛或痉挛性疼痛，有时很剧烈，可伴有腹胀、恶性、呕吐。

（三）毒血症表现　包括心动过速、发热、谵妄以及定向障碍等。严重者常发生低血压、休克、严重脱水、电解质紊乱及代谢性酸中毒，甚至急性肾功能不全。

（四）并发症　部分患者由于病情严重或诊治不及时可发生严重并发症，如中毒性巨结肠、麻痹性肠梗阻、肠穿孔等。

【诊断】

在患有严重疾病机体免疫功能低下的病例中，使用抗生素治疗期间或停用抗生素后短期内，突然出现腹泻者，均要考虑本病的可能性。应用广谱抗生素，联合应用、长期应用伴发热、血白细胞增高，甲硝唑能减轻症状者，更提示本病的可能性。

（一）实验室检查　周围血白细胞增多，在(10～20)×10^9以上，以中性粒细胞为主。粪常规检查仅有白细胞，肉眼血便少见。疑诊病例应送难辨梭状芽胞杆菌培养。至少送 2 份粪便标本，在厌氧条件下经 37℃培养 24～48 小时可出结果。确诊需要进行毒素鉴定。通常采用组织细胞培养法。将患者粪便滤液稀释不同倍数，加到细胞培养液中，24～48 小时后光镜下发现单层成纤维细胞肿胀变圆即为阳性。酶联免疫吸附法(ELISA)能检测到 100～1000pg 水平的毒素 A 或毒素 B，虽不及细胞培养敏感，但有快速、简便、经济的优点。最近开展的实时荧光定量 PCR 方法检测 Cd 基因，具有快速、特异、敏感度高等特点。

（二）内镜检查　及时进行内镜检查不仅能早期明确诊断，还能了解病变的范围和程度。一般认为即使假膜性肠炎急性期也应行结肠镜检查，但应注意结肠黏膜充血水肿，组织变脆，易造成出血或穿孔，检查应特别小心。假膜性肠炎内镜下表现不一，轻者可仅见黏膜充血水肿，血管纹理不清，呈"非特异性肠炎"表现；稍重者可见黏膜散在浅表糜烂，假膜呈斑点样分布，周边充血；严重病例假膜呈斑片状或地图状，假膜不易脱落，部分脱落区可见溃疡形成。

（三）X 线检查　腹部平片可显示肠麻痹或肠扩张。结肠气钡双重造影间接显示黏膜皱襞水肿增厚，对诊断有一定参考价值，但有肠穿孔的危险，应慎用。

CDAD 的诊断需要有腹泻，至少连续 2 天每天排糊状或者水样便 3 次，或者 48 小时内＞8 次。培养阳性还需要进行毒素测定才是确诊依据。为使检验技术更快速和灵敏，首先用快速 EIA 法检测谷氨酸脱氢酶(GDH)，然后再对阳性患者行毒素确诊试验。另一种三步筛查法为：GDH 初筛试验，阳性患者进行毒素检测，对毒素阴性患者加做毒素分离实验，增加第三步检测可多检出 33%的案例。

本病应注意与溃疡性结肠炎、克罗恩病、真菌性肠炎以及艾滋病结肠炎等鉴别。

【治疗】

治疗措施包括及早停用相关抗生素，加强支持治疗，调整肠道正常菌群，严重者给予抗难辨梭状芽胞杆菌抗生素或抗毒素治疗。极少病例因肠梗阻或穿孔需手术。合理使用抗生素，严格掌握用药指征是防止假膜性肠炎的关键。

（一）停用原有抗菌药物　多数患者停用相关抗生素能自行缓解而呈自限性。对必须使用抗生素患者应考虑更换。

（二）支持治疗　包括补液维持水、电解质及酸碱平衡，输入血浆、白蛋白纠正低蛋白血症。严重营养不良者可全胃肠外营养，有低血压休克者可在补充血容量基础上应用血管活性药物。肾上腺皮质激素可短期小量应用，以改善毒血症症状。

（三）微生态制剂治疗　直接或间接补充生理菌，纠正肠道菌群失调。目前应用的生态制剂有活菌、死菌及其代谢产物。活菌制剂有两类，一类是使用需氧菌消耗肠道内氧，使之成为厌氧环境，促使厌氧菌生长恢复菌群的平衡，如整肠生（地衣芽胞无毒株活菌制剂）、酪酸菌（米雅BM颗粒、宫入菌）；另一类直接用厌氧菌，如丽珠肠乐（双歧杆菌活菌制剂）、双歧三联活菌（含肠道双歧杆菌、嗜酸乳杆菌、粪链球菌）等。一般用法为每次2粒，每天3次，原则上不与抗生素合用以免影响疗效。死菌制剂常用的有乳酸菌素和乐托尔，含高温消毒的乳酸菌及其代谢产物，可抑制肠道致病菌生长及促进有益的酸性菌生长，调整菌群平衡。因不受抗生素的影响，可与抗生素一起服用。粪便替代疗法（fecal replacement）是将健康人的粪便制成悬液，通过灌肠或肠镜下注入肠道，可用于反复发作的Cd感染，国外已用于临床，有效率高达92%，不良反应少，但存在审美学问题，难以被患者接受。

（四）抗生素治疗　一线用药是甲硝唑，甲硝唑为硝基咪唑衍生物，对缺氧情况下生长的细菌和厌氧微生物起杀灭作用，它在人体中还原时生成的代谢物也具有抗厌氧菌作用，但对需氧菌和兼性厌氧菌无作用。其中的硝基还原成一种细胞毒，从而作用于细菌的DNA代谢过程，抑制细菌的脱氧核糖核酸的合成，干扰细菌的生长、繁殖，最终导致细胞死亡。一般用法为200～400mg，每天3～4次，餐后服用，口服7～10天，95%的患者治疗后反应良好。重症或频吐者可静脉给药，但疗效明显低于口服用药。万古霉素用于甲硝唑不能耐受或无反应者，可抑制难辨梭状芽胞杆菌生长，是目前认为治疗假膜性肠炎最有效的药物。该药口服不吸收，对肾脏无损害，在肠道内可达到高浓度，静脉给药不宜采用。一般用法为口服0.8～1.0g，每天2次，疗程7～10天。一般治疗48小时起效，4～7天内应恢复正常，严重病例可能需要更长时间的治疗。杆菌肽可用于本病，剂量为25 000U，每天4次口服，一般7～10天，有效率低于万古霉素，且价格较贵，仅在上述药物无效时使用。口服尚未发现其明显副作用，而静脉给药有较高的肾毒性和耳毒性发生率，不宜采用。非达霉素（fidaxomicin，Dificid）是一种新型的口服大环内酯类抗菌药物，2011年美国FDA批准用于难辨梭状芽胞杆菌感染相关的腹泻的治疗，其疗效与万古霉素近似，但疗效更为持久，复发率较低。

（五）抗毒素及抑制毒素吸收治疗　抗污泥梭状芽胞杆菌抗毒素可中和难辨梭菌毒素，国外已用于临床。阳离子交换树脂能结合难辨梭菌毒素而减轻腹泻及其他中毒症状，如考来烯胺，2～4g，每天3～4次，疗程7～10天，但与万古霉素同用可降低万古霉素在肠道中的浓度，不宜合用。其主要的副作用是便秘。由于其影响抗生素的吸收，需在应用抗生素2小时以后服用。其他类似药物有双八面体蒙脱石等。

（六）免疫治疗　国外的非随机对照研究发现，静滴丙种球蛋白可用于治疗CDAD，其机制主要为中和难辨梭菌毒素A。针对难辨梭菌毒素A或B的单克隆抗体在Ⅱ期临床试验中治疗Cd感染有效，与抗生素合用可显著减少复发。

（七）手术治疗　在暴发型病例内科治疗无效或并发肠梗阻、中毒性巨结肠、肠穿孔时，可考虑手术治疗。

【预后】

轻症病例在停用抗生素之后可自愈，重者经及时诊断及积极治疗预后良好。约10%～20%的患者在初治停药1～3周后可再次出现腹泻，其原因可能是灭菌不彻底或再感染。复发病例轻者可应用调整肠道菌群药物，重者需再次使用甲硝唑或万古霉素治疗。多次复发者可考虑应用粪便移植或免疫治疗。出现严重并发症如中毒性巨结肠、麻痹性肠梗阻、肠穿孔时，病死率可达到16%～22%。

参考文献

1. Nelson，RL，Kelsey P，Leeman H，et al. Antibiotic treatment for Clostridium difficile-associated diarrhea in adults. Cochrane Database Syst Rev，2011，9：p. CD004610.

2. Lowy，I.，Molrine DC，Leav BA，et al. Treatment with monoclonal antibodies against Clostridium difficile toxins. N Engl J Med，2010，362(3)：197-205.

3. Abougergi MS，Kwon JH. Intravenous immunoglobulin for the treatment of Clostridium difficile infection：a review. Dig Dis Sci，2011，56(1)：19-26.

4. Gough E，Shaikh H，Manges AR. Systematic review of intestinal microbiota transplantation (fecal bacteriotherapy) for recurrent Clostridium difficile infection. Clin Infect Dis. 2011，53(10)：994-1002.

5. Kelly CR，de Leon L，Jasutkar N. Fecal Microbiota Transplantation for Relapsing Clostridium difficile Infection in 26 Patients：Methodology and Results. J Clin Gastroenterol，2011，46(2)：145-149.

6. MCDonald JWD，Burroughs AK，Feagan BG，et al. 循证胃肠病学和肝病学. 第3版. 王吉耀，译. 北京：人民卫生出版社，2012：296-313.

第十节　炎症性肠病

蒋义斌　戎兰

炎症性肠病（inflammatory bowel disease，IBD）是一种病因不清的慢性非特异性肠道炎症性疾病，包括溃疡性结

肠炎(ulcerative colitis,UC)和克罗恩病(Crohn's disease,CD)。溃疡性结肠炎是结肠黏膜层和黏膜下层连续性炎症,通常先累及直肠,逐渐向全结肠蔓延。克罗恩病为可累及全消化道的肉芽肿性炎症,非连续性,最常累及部位为末端回肠、结肠和肛周。

【流行病学】

IBD在西方国家较为常见,北美和欧洲发病率UC为10～20/10万,CD为5～10/10万。目前我国发病率也逐年上升,UC和CD的发病率分别为11.6/10万和1.4/10万。据我国IBD协作组调查我国IBD发病率男性高于女性。青春后期或成年初期是IBD主要的发病年龄段。

【病因与发病机制】

目前尚未完全明确,是近年来研究极其活跃的领域,是多因素相互作用的结果,主要包括遗传、感染、环境和免疫因素等,其中黏膜免疫异常在持续肠道炎症发病中起着重要作用。

(一)环境因素　近年来IBD的发病率在社会经济较发达的地区持续增高,如北美、北欧,继之西欧、日本、南美等。移民学研究提示,南亚裔发病率低,但移居至英国后IBD发病率增高,表明环境因素起着重要作用。流行病学研究提出不少与IBD相关的环境因素。目前确切的是吸烟对UC者起保护作用,被动吸烟者中发病率也明显降低,而吸烟却促进CD者恶化。快餐、奶油、油炸食物、咖啡、低纤维饮食等食物结构与IBD的关系尚未取得统一意见。有一种假说:随着环境条件的改善,人们接触致病菌的机会减少,儿童期肠黏膜缺乏足够微生物刺激,针对病原菌不能产生有效的"免疫耐受",以致其后对肠道抗原刺激产生异常免疫调节。

(二)遗传因素　IBD一级亲属中发病率是普通人群的30～100倍。对英国和丹麦322对双胞胎的调查中发现单卵双生子比双卵双生子易发病。IBD一级亲属中发病率是普通人群的30～100倍。对英国和丹麦322对双胞胎的调查中发现单卵双生子比双卵双生子易发病。虽然IBD有家族聚集性现象,但仅部分IBD患者有阳性家族史,因此需进一步研究家族性和散发性发病的差异。在*IBD*基因的研究中已发现CD的第一个确切易感基因位于16q12,称为*IBD1*,即*NOD2*/*CARD15*,具有翻译针对细菌脂多糖产物起反应的蛋白质的功能。*NOD2*基因突变引起免疫激活异常,抑制炎症作用降低,导致组织和细胞发生持续性损伤。约30%CD被检测出异常的*NOD2*基因。其他较明确基因位于染色体10q23的*DLG5*基因,5q的*SLC22A4*/*5*基因、*HLA*基因等。目前认为IBD不仅是多基因疾病,也是一种遗传异质性疾病,患者在一定环境因素作用下由于遗传易感性而发病。

(三)感染因素　至今尚未发现直接特异性微生物感染与IBD的确切关系。肠道感染可能是疾病的一种诱发因素,特别是菌群的改变可能通过抗原刺激、肠上皮细胞受损、黏膜通透性增加,引起肠黏膜持续性炎症。当IBD动物模型处于无菌状态时,不能诱导肠道炎症,恢复正常菌群后,则出现肠道炎症,使用抗生素后,又可减少肠道炎症的发生。临床上粪便转流能防治CD复发,复位后CD又再复发,进一步证实病变部位对肠腔内细菌的异常免疫反应。此外使用蠕虫治疗IBD已取得一定疗效,蠕虫感染是否与IBD发病存在负相关有待进一步证实。

肠道黏膜免疫反应异常激活是导致IBD肠道炎症持续性发生、发展和转归的直接因素。目前普遍认为,正常情况下,肠道黏膜固有层对肠腔内大量抗原物质(食物或微生物)处于适应性反应,即低度慢性炎症,IBD患者由于"免疫耐受"的丢失,导致异常的免疫反应。效应性T细胞和Treg处于动态平衡状态。如果效应性T细胞过度增生或免疫原性增强,或者Treg数量减少或功能异常,均可打破两者平衡,已知CD是以Th_1型免疫反应为主,而UC则是非典型的Th_2型反应。除免疫细胞外,其他肠黏膜内非免疫细胞如上皮细胞、血管间质细胞等也相互作用,释放各种细胞因子、炎症介质等均参与肠道炎症的发生、发展。由于参与免疫炎症的介质十分复杂,炎症致病因子和信息传递尚有待进一步探讨。认识免疫炎症的网络变化有助于治疗IBD药物的开发。

目前认为IBD的发病机制可能为:环境因素作用于遗传易感者,在肠腔内菌丛或食物等抗原参与下,启动了肠道的免疫系统,引起肠道免疫炎症反应过度亢进且持续发展。UC和CD是同一疾病的不同亚型,均为免疫调节紊乱引起肠黏膜难以自限的炎症反应,由于致病因素和参与免疫的炎症因子不同,最终导致不同的组织损伤。

【临床表现】

一般起病缓慢,少数急骤。病情轻重不一。易反复发作,发作的诱因有精神刺激、过度疲劳、饮食失调、继发感染等。

(一)腹部症状

1. **腹泻**　血性腹泻是UC最主要的症状,粪中含血、脓和黏液。轻者每日2～4次,严重者可达10～30次,呈血水样;CD腹泻为常见症状,多数每日大便2～6次,糊状或水样,一般无脓血或黏液,与UC相比,便血量少,鲜红色少。

2. **腹痛**　UC常局限于左下腹或下腹部,阵发性痉挛性绞痛,疼痛后多有便意,排便后疼痛暂时缓解。绝大多数CD均有腹痛,性质多为隐痛、阵发性加重或反复发作。部位以右下腹多见,与末端回肠病变有关,其次为脐周或全腹痛。餐后腹痛与胃肠反射有关。少数首发症状以急腹症手术,发现为克罗恩病肠梗阻或肠穿孔。

3. **里急后重**　因直肠炎症刺激所致。

4. 腹块　部分CD可出现腹块，以右下腹和脐周多见，由于肠粘连、肠壁和肠系膜增厚、肠系膜淋巴结肿大所致，内瘘形成以及腹内脓肿等均可引起腹块。

5. 肛门症状　CD偶有肛门内隐痛，可伴肛旁周围脓肿、肛瘘管形成。

6. 其他表现　有恶心、呕吐、食欲缺乏等并发症引起的临床表现。

（二）全身症状

1. 贫血　常有轻度贫血，疾病急性暴发时因大量出血，致严重贫血。

2. 发热　急性重症病例常伴有发热及全身毒血症状，1/3 CD者有中度热或低热，间歇出现，为活动性肠道炎症及组织破坏后毒素吸收引起。

3. 营养不良　肠道吸收障碍和消耗过多，常引起患者消瘦、贫血、低蛋白血症等表现。年幼时患病者伴有生长发育迟缓的表现。

4. 肠外表现　包括口腔、眼部、皮肤、肝胆、骨关节、泌尿、血液系统都可出现相关病变。

（三）体征　UC轻度者或在缓解期可无阳性体征。重度可有发热、脉速，左下腹或全腹部压痛，肠鸣音亢进，可触及如硬管状的降结肠或乙状结肠。若出现腹部膨隆，叩诊鼓音，触诊腹肌紧张和压痛，伴发热、脱水、心动过速与呕吐，应考虑中毒性巨结肠。直肠指检常有触痛，肛门括约肌痉挛，急性中毒症状较重的患者可松弛，伴指套染血。CD者腹部可扪及腹块，有急性或慢性胃肠道梗阻、肠穿孔和消化道出血体征，肛门周围炎症的体征。

【辅助检查】

（一）血液检查　贫血常见，主要由失血引起，也可能与溶血有关。急性期常有中性粒细胞增多。CD者贫血与铁、叶酸和维生素B_{12}等吸收减少有关。由于血浆Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ因子的活性增加和纤维蛋白原增加，血小板数常明显升高，可引起血栓性栓塞现象，尤以肺栓塞和内脏血栓形成较为多见。严重者白蛋白降低，其与疾病活动有关。血沉增快，C-反应蛋白升高，随治疗疾病稳定后显著下降。

（二）粪便检查　肉眼检查常见血、脓和黏液。涂片镜检可见红、白细胞。钙卫蛋白主要存在于中性粒细胞内，具有抗微生物、调节免疫、传递信号等多种生物功能。肠道炎症时，粪便中钙卫蛋白明显增高，与疾病炎症程度有较好相关性。因检测易行，可重复和量化，能客观反应肠道局部炎症。粪乳铁蛋白对诊断IBD也有较高的敏感性和特异性。

（三）免疫学检查　抗中性粒细胞核周胞浆抗体（anti-neutrophil cytoplasmic antibodies，ANCA）和抗酿酒酵母菌抗体（anti-saccharomyces cerevisiae antibody，ASCA）在临床上常应用于诊断IBD，但由于诊断敏感性不强，应用价值有一定限制。ANCA在系统性血管炎、原发性硬化性胆管炎、自身免疫性肝炎、胶原性结肠炎、嗜酸性粒细胞性结肠炎等疾病也可检出。与血管炎不同，ANCA的滴度与IBD的活动性无相关性。ASCA是一种对CD有较高特异性的抗体，与疾病活动性无关，但两者可能均与遗传易感性有关。OmpC是埃希大肠杆菌外膜孔道蛋白，抗OmpC抗体多见于CD内穿孔者，抗I2抗体为抗荧光假单胞菌抗体，阳性者提示CD者易发生纤维狭窄。以上4项指标联合应用可增加CD诊断的准确性。

（四）影像学检查　对疾病的诊断、疗效评价及并发症检测有独特作用。

1. 钡剂检查　UC早期结肠黏膜紊乱、结肠袋形加深、肠壁痉挛、溃疡引起的外廓小刺或锯齿形阴影；晚期结肠袋形消失、管壁呈水管状、管腔狭窄、息肉致充盈缺损等。急性期及重型患者应暂缓进行，以免诱发中毒性巨结肠，甚至穿孔。CD表现为胃肠道僵硬、裂隙状溃疡、黏膜皱襞破坏、瘘管形成等，病变可呈节段性分布，单发或多发性不规则狭窄和扩张。由于病变肠段激惹及痉挛，钡剂很快通过而不停留该处，称为跳跃征；或通过迅速仅遗留一细线状影，称为线样征，为肠腔严重狭窄所致。钡餐检查对肠腔狭窄，内镜检查无法通过时更具有重要作用。

2. 腹部平片　可见肠袢扩张和肠外块影，当横结肠肠腔直径>5cm，应疑诊中毒性巨结肠。

3. CT和MRI　腹部计算机体层成像（computed tomography，CT）及磁共振成像（magnetic resonance imaging，MRI）扫描速度快，减少肠腔蠕动和呼吸运动的伪影，重建和后处理功能提高了对肠道病变的诊断能力。不仅可以显示肠腔黏膜病变，也可对肠壁厚度进行测量（>6mm有意义），显示肠壁及肠腔外病变，发现其他疾病的表现（系膜脂肪、瘘管、脓肿、狭窄），静脉内注射造影剂后肠壁的分层强化，表现为"双晕征"，提示黏膜下层水肿。肠系膜血管增多、扩张、扭曲，"木梳征"等提示肠腔周围的充血和肠壁的炎症。CD肠黏膜溃疡和肠壁增厚以肠系膜侧为重，称偏心性增厚，随着病情发展，对侧肠壁也明显增厚。MRI是诊断CD复杂性瘘管和脓肿的重要手段，并能评价肛门内外括约肌的完整性。由于MRI无电离辐射，特别是对年轻及儿童IBD患者，更适合作为长期随访手段。

4. 超声检查　腹部超声具有无创、简便易行、多维观察病灶能力等特点，对诊断筛查和随访疾病都明显优势。缺点是结果判断带有一定的主观性。UC常见于肠壁增厚，>4mm，主要为黏膜层和黏膜下层增厚，肠壁内血流信号异常增多，肠壁层次则保持正常。CD表现为肠壁增厚。正常肠壁结构模糊或消失，内瘘可见肠壁低回声区，内含气体和（或）粪便高回声，可侵入邻近脏器。其他表现还有腹腔积液和脓肿。腔内超声能更直接观察消化道管壁各层内部结构等。

（五）内镜　对本病诊断有重要价值，但在急性期重度患者应暂缓进行，以防穿孔。UC结肠镜中表现：病变多从直肠开始，呈连续性、弥漫性分布；黏膜血管模糊、充血、水

肿及附有脓性分泌物，呈细颗粒状；病变严重处弥漫性糜烂和多发性浅溃疡；慢性病变见假性息肉，结肠袋变钝或消失。CD内镜下表现为节段性、非对称性分布黏膜炎症，纵形或阿弗他溃疡，鹅卵石样增生，肠腔狭窄僵硬等改变，而周围黏膜正常。胶囊内镜直接观察到小肠表面的黏膜病变、部位及病变范围。对发现早期小肠黏膜表面病变比其他检查的敏感性更高，但约10%的健康者中亦可发现黏膜中断及糜烂。通常认为，若发现小肠多发性阿弗他溃疡，环形、线形或不规则溃疡≥3个，或发现狭窄，则应当考虑CD的诊断。小肠镜可取活检助诊。如有上消化道症状，行胃镜检查。

（六）黏膜病理　UC活动期时黏膜组织中大量中性粒细胞、嗜酸性粒细胞和慢性炎细胞浸润，隐窝炎和脓肿形成，黏膜中杯状细胞减少，表层糜烂、溃疡形成和肉芽组织增生。缓解期中性粒细胞消失，隐窝结构紊乱，腺上皮和黏膜肌层间隙增宽、潘氏细胞化生。CD改变包括裂隙状溃疡和阿弗他溃疡、非干酪样性肉芽肿、固有膜炎性细胞浸润，黏膜下层增宽、淋巴细胞聚集、淋巴管扩张，而隐窝结构大多正常，杯状细胞不减少。手术切除的肠段可见穿透性炎症，肠壁水肿、纤维化以及系膜脂肪包绕，局部淋巴结有肉芽肿形成。非干酪性肉芽肿是诊断CD的主要标准之一，但活检标本中该病变发现率仅15%～36%。

【诊断】

主要手段包括病史采集、体格检查、实验室检查、影像学、内窥镜检查和组织细胞学特征。

（一）UC诊断标准　若有典型临床表现为疑诊UC患者，应安排进一步检查；根据临床表现和结肠镜或钡剂灌肠检查中一项，可为拟诊者，若有病理学特征性改变，可以确诊；初发病例、临床表现和结肠镜改变均不典型，应列为"疑诊"随访；对结肠镜检查发现的轻度直肠、乙状结肠炎症不能等同于UC，需认真检查病因，观察病情变化。诊断包括疾病类型、病情程度、活动性、病变范围、并发症和肠外表现，以便选择治疗方案、用药途径和评估预后。

1. 临床类型　分为初发型、慢性复发型、慢性持续型和暴发型。

2. 临床病情程度　分为轻度、中度、重度。

（1）轻度：最常见，起病缓慢，排便次数增加不多，粪便可成形，血、脓和黏液较少，腹痛程度较轻，全身症状和体征少。

（2）中度：介于轻度和重度之间。但可在任何时候发展为重度。

（3）重度：起病急骤，有显著腹泻、便血、贫血、发热、心动过速、厌食和体重减轻，甚至发生失水和虚脱等毒血症状。常有严重腹痛、满腹压痛，发展成中毒性巨结肠。血白细胞增多，血沉加速，低白蛋白血症。

3. 病变范围　分为直肠炎、直肠乙状结肠炎、左半结肠炎、广泛性结肠炎以及全结肠炎。

4. 临床活动性　分为活动期和缓解期。常选用Sutherland疾病活动指数（DAI），也称Mayo指数，见表18-6-5。

表 18-6-5　Southerland疾病活动指数

项目	计分			
	0	1	2	3
腹泻	正常	超过1～2次/日	超过3～4次/日	超过正常5次/日
便血	无	少许	明显	以血为主
黏膜表现	正常	轻度易脆	中度易脆	重度易脆伴渗出
医生评估病情	正常	轻	中	重

注：总分<2分症状缓解；3～5分轻度活动；6～10分中度活动；11～12分重度活动

5. 并发症

（1）中毒性巨结肠：见于急性暴发型，病情凶险，累及横结肠或全结肠，结肠内大量充气致腹部膨隆，肠鸣音减弱或消失。在结肠扩张易引起溃疡穿孔并发急性弥漫性腹膜炎。可能由于钡剂灌肠（与检查前肠道准备）、低钾、应用抗胆碱能药物或麻醉剂等因素诱发，也可能自发发生。

（2）结肠狭窄和肠梗阻：修复过程中大量纤维组织形成瘢痕引起，多见于小肠和结肠远端。

（3）结肠息肉和结肠癌：由于反复肠道炎症刺激，形成息肉。炎性息肉一般不需要摘除。UC反复复发且病程漫长者可癌变，称为UC相关性结肠癌。恶性程度较高，预后差。

6. 肠外表现　据我国IBD协作组调查我国UC和CD的肠外表现分别达12.3%和19.6%。①皮肤：表现为结节性红斑、多型红斑、坏疽性脓皮病等。②眼损害：结膜炎、虹膜炎、巩膜炎、葡萄膜炎最常见。③骨关节可有一过性游走性关节痛，骨质疏松和骨化。偶尔有强直性脊椎炎。④肝胆系统：脂肪肝、慢性活动性肝炎、胆管周围炎、硬化性胆管炎等。⑤血液系统的表现：可有贫血、血液高凝致血栓栓塞。⑥泌尿系统盆腔瘘管，肾盂肾炎和肾石病。⑦生长和发育：儿童患者的可受影响。此外还有口腔病变可有阿弗他溃疡、牙周炎、口面部肉芽肿等。

（二）CD诊断标准　有典型临床表现为疑诊CD，若符合结肠镜或影像学检查中一项，可为拟诊；若有非干酪样

性肉芽肿、裂隙状溃疡和瘘管及肛门部病变特征性改变之一，可以确诊；初发病例、临床表现和结肠镜改变均不典型，应列为“疑诊”随访。

1. 临床类型　分为狭窄型、穿透型和炎症型（非狭窄型和非穿透型），各型间有交叉或互相转化。

2. 临床病情程度　可分为缓解期、轻度、中度、重度。无全身症状，腹部压痛、包块与梗阻者为轻度；有腹痛、腹泻及全身症状和并发症者为重度，介于两者间为中度。

3. 病变范围　分为小肠型、结肠型、回结肠型，此外消化道其他部位也可累及，如食管、十二指肠等，需标明。

4. 临床活动性　常选用 Harvey 和 Brashow 标准判定疾病活动指数（CDAI），分成缓解期和活动期，见表 18-6-6。

表 18-6-6　简化 CDAI 计算法

一般情况	0：良好　1：稍差　2：差　3：不良　4：极差
腹痛	0：无　1：轻　2：中　3：重
腹泻	稀便每日 1 次，记 1 分
腹块	0：无　1：可疑　2：确定　3：伴触痛
并发症（关节痛、虹膜炎、结节性红斑、坏疽性脓皮病、阿弗他溃疡、裂沟、瘘管及脓肿）	每种症状记 1 分

注：总分<2 分症状缓解；3～5 分轻度活动；6～10 分中度活动；11～12 分重度活动

5. 并发症　40%以上病例有程度不等的肠梗阻，且可反复发生。急性肠穿孔占 10%～40%。可有肛门区和直肠病变、瘘管、脓肿、出血和癌变等。

6. 肠外表现　常见关节痛（炎）、口疮疹性溃疡、结节性红斑、坏疽性脓皮病、炎症性眼病、慢性活动性肝炎、脂肪肝、胆石病、硬化性胆管炎和胆管周围炎、肾结石、血栓性静脉炎、强直性脊椎炎、淀粉样变性、骨质疏松和杵状指等。

【鉴别诊断】

内镜诊断中由于肠黏膜组织活检受到取材广度和深度的限制，病理诊断确有很大困难，因此诊断有时建立在排除诊断的基础上。UC 应与感染性肠炎（细菌、病毒、真菌性肠炎，肠结核，慢性阿米巴肠炎，血吸虫病，出血坏死性肠炎，抗生素相关性肠炎），缺血性肠炎，放射性肠炎，过敏性紫癜，胶原性结肠炎，白塞病，结肠息肉病，结肠憩室炎，艾滋病感染合并结肠炎，结肠癌和肠道激惹综合征等相鉴别。CD 应与肠结核、肠淋巴瘤、白塞病、药物性肠病（NSAIDs 引起）、嗜酸性细胞肠炎、Meckel 憩室和结肠癌等相鉴别。对于一些难于与 IBD 鉴别的疾病，为明确诊断推荐进行 3～6 个月密切随访。

（一）UC 与急性自限性结肠炎　各种致病菌感染，如痢疾杆菌、沙门菌、耶尔森菌、空肠弯曲菌和阿米巴滋养体等，通常在 4 周后均能恢复正常。急性发作时可有发热、腹痛、腹泻、黏液血便，虽然粪便检查分离致病菌阳性率低于 50%，但致病菌检查有助于诊断，同时抗生素治疗有良好疗效。内镜中炎症分布多不均匀，片状充血水肿、糜烂，大小不一，形态多变的溃疡。

（二）CD 与肠结核　两种疾病相互误诊率较高，但治疗和预后则迥异。肠结核常伴有结核病史，内镜多见浅表性不规则形环行溃疡、边缘不整如鼠咬状，盲肠病变多于回肠，回盲瓣常受累，呈张口状。CD 者多为纵行溃疡或阿弗他溃疡，鹅卵石样表现，回肠病变多于盲肠，回盲瓣狭窄或有溃疡形成。影像学检查结核常见腹水、肿大肠系膜淋巴结多>1cm 伴有钙化及中心衰减。CD 者多见病变处脂肪包裹、腹腔内淋巴结直径为 3～8mm、肠系膜血管束梳样征扩大。诊断 CD 时应排除肠结核可能。当不能除外肠结核时应抗结核诊断性治疗。

（三）CD 与白塞病　白塞病临床表现以反复发作口腔溃疡、生殖器溃疡、眼部病变和多形性的皮疹为主要特征，也可以末端回肠和回盲部溃疡为主要症状。当白塞病有胃肠道表现时，病变常累及回盲部（上、下 50cm），溃疡表现为单发或多发，深浅不一溃疡，可致肠壁穿孔，边界清楚，溃疡间不融合，无纵行溃疡、鹅卵石样表现、肠腔狭窄及瘘管形成等表现。与 CD 相鉴别。

（四）UC 和 CD 的鉴别　两者临床表现、内镜和组织学特征均明显不同，特别是裂沟、瘘管、穿透性炎症、肛门病变、肠腔狭窄和非干酪样性肉芽肿等特征具有重要的鉴别诊断价值。在随访过程中可能最终得以确诊。当肠道病变不典型时，较难鉴别，可暂诊断为未定型结肠炎（indeterminate colitis）。经长期随防才能最终诊断。

【治疗】

（一）一般治疗　慢性疾病常伴有营养不良，主张高糖、高蛋白、低脂饮食，少渣饮食能减少排便次数。适当补充叶酸、维生素和微量元素，全肠外营养适用于重症患者及中毒性巨结肠、肠瘘、短肠综合征等并发症者。必要时予以输血。戒烟在 CD 患者中有益于疾病控制。应用止泻剂（洛哌丁胺）可减轻肠道蠕动，缓解便意窘迫。但严重结肠炎时，止泻剂与解痉剂须禁忌，有诱发中毒性巨结肠的可能。因疾病反复发作，迁延终生，患者常见抑郁和焦虑情绪，需予心理问题的防治。

（二）治疗常用药物

1. 氨基水杨酸盐　水杨酸柳氮磺胺吡啶（Sulfasalazine，SASP）在结肠内由细菌分解为 5-氨基水杨酸（5-aminosalicylic acid，5-ASA）和磺胺，5-ASA 是治疗的有效成分，活动性病变予 3～4g/d，维持期予 2g/d。服用 SASP 者需补充叶酸。由于长期服用磺胺药相关的不良反应，目前更关注 5-ASA

药物。5-ASA是治疗UC的主要药物，对CD治疗作用较小。作用机制是通过对肠黏膜局部花生四烯酸代谢多个环节进行调节，抑制前列腺素、白三烯的合成，清除氧自由基，抑制免疫反应。5-ASA在肠腔表面发挥作用，理想剂型应尽量减少肠道内吸收使局部疗效作用更大。常用的5-ASA有美沙拉秦(mesalamine)，前体药物：奥沙拉秦(olsalazine，5-ASA偶氮二聚体)和巴柳氮(balsalazide，5-ASA偶氮异二聚体)等，均在结肠中起效。包衣制剂：美沙拉秦由丙稀酸树脂包裹，即Eudragit-S或Eudragit-L，商品名asacol(安萨科)、claversal(马沙拉秦)、etiasa(艾迪莎)和salofalk(莎尔福)，分别在回肠末端pH值5～7时溶解释放，但大部分仍进入结肠。pentasa(颇得斯安)将美沙拉秦掺入乙基纤维素微颗粒中，以pH依赖方式水解，起效范围从十二指肠至直肠。5-ASA作为灌肠剂与肛栓剂治疗溃疡性直肠炎均非常有效。

2. 糖皮质激素 通过抑制T细胞激活及细胞因子分泌发挥抗炎作用。适用于IBD急性活动且对足量5-ASA无反应者。经过多年循证医学已证明其无维持缓解作用。由于存在较多不良反应，限制了其长期应用。常用剂量泼尼松0.5～0.75mg/kg，严重病例可达1mg/kg，2月左右病情缓解。治疗CD时可在初期即开始使用糖皮质激素。起始剂量需足量，否则疗效降低。

3. 免疫调节剂 通过阻断淋巴细胞增殖、活化或效应机制而发挥作用的。适用于激素依赖或无效以及激素诱导缓解后的维持治疗。应用硫唑嘌呤(azathioprine，AZA)和6-巯基嘌呤(mercaptopurine，6-MP)对CD活动期及维持缓解均有效，对UC也有一定疗效。AZA治疗剂量1.5～2.5mg/kg，6-MP 0.75～1.5mg/kg，由于药物3～4个月才能达到稳态血药浓度，不能单独用于诱导CD缓解，治疗时可与GCS联用，待免疫调节剂起效后，GCS再逐渐减量。环孢素(cyclosporin，CsA)起效迅速，多小于1周，2～4mg/kg，因不良反应大，适于短期治疗严重UC且GCS治疗无效患者，静脉滴注可缓解症状，避免急诊手术。临床症状缓解后可改为口服CsA治疗(4～6mg/kg)或加用AZA或6-MP。不能耐受者改为甲氨蝶呤(methotrexate，MTX)和沙利度胺(thalidomide)，目前临床经验尚少。

4. 生物制剂 英夫利昔单抗(infliximab，IFX)是目前治疗IBD应用时间较长的生物制剂，能使大部分IBD患者(包括儿童)得到长期维持缓解、组织愈合的作用。IFX是一种人-鼠嵌合型单克隆抗体肿瘤坏死因子(TNF-α)抑制剂，主要适用于CD者，经传统治疗即GCS及免疫抑制剂治疗无效或不能耐受者；合并瘘管经传统治疗(抗生素、免疫制剂和外科引流)无效者，激素抵抗的顽固性重度UC者的治疗药物。静脉推荐注射5mg/kg，在0、2、6周作为诱导缓解，随后每隔8周给予相同剂量维持缓解。规律用药的缓解率优于间断给药，当治疗反应欠佳时，剂量可增至10mg/kg，或者缩短给药间期。单次使用IFX 5mg/kg的有效率可达58%，对瘘管者使用IFX 3次后，55%的CD者瘘管可愈合。阿达木单抗(adalimumab)是一种全人重组人IgG1抗TNF单抗，certolizumab pegol(赛妥珠单抗)是人源化抗TNF单抗Fab′段，两者分别通过每2周和每4周皮下注射给药。若对一种抗TNF药物无反应或不耐受，仍可尝试另一种抗TNF药物。生物制剂有激活潜在的结核菌及乙型肝炎(HBV)感染的危险。生物制剂的抑炎作用可能影响机体免疫监视功能，增加肿瘤发生率，有诱发非何杰金淋巴瘤报道，发生多发性硬化、脱髓鞘病变和视神经炎的概率也增高，还可能影响怀孕妇女安全性。

5. 抗生素类 肠道菌群为慢性肠道炎症提供刺激。抗生素常用于CD并发症的治疗，即肛周病变、瘘管、炎性包块及肠道狭窄时细菌过度增长等。甲硝唑和环丙沙星是最常用于CD的一线治疗抗生素，尚无确切随机对照试验证实在肛瘘治疗中有确切疗效。推荐剂量为甲硝唑1000～1500mg/d或环丙沙星500～1000mg/d，持续数周，部分患者症状可缓解，但停药后会复发。尚无数据显示抗生素对UC有效，仅用于暴发性结肠炎。使用抗生素将增加艰难梭状芽胞杆菌相关疾病的风险。

6. 益生菌 为肠道防御系统构建正常肠道菌群，但尚无确切证据支持其疗效。

(三)治疗原则和方案选择 治疗前，首先应对病情进行综合评估，包括病变累积范围、部位，病程的长短，疾病严重程度以及患者的全身情况，给予个体化、综合化的治疗。原则上应尽早控制疾病的症状，维持缓解，促进黏膜愈合，防止复发，防治并发症和掌握手术治疗时机(表18-6-7)。

UC首次发病时治疗效果较好，此后病情长期缓解和持续者各占10%，余者病情缓解与反复间歇发作常交替。而CD以慢性渐进型多见，部分自行缓解，常有反复，大多数患者经治疗后，可获得某种程度的缓解。急性重症病例常有严重毒血症和并发症，预后较差。

对所有患者一般均推荐长期或终生维持缓解。5-ASA 1～2g/d常用于缓解期UC的维持治疗，对CD则作用有限；当5-ASA治疗无效时，免疫抑制剂可用于UC和CD维持缓解。CD术后给予5-ASA或6-MP/AZA口服，以减轻复发的频率及严重程度。GCS不用于维持疗法。

(四)手术治疗 在治疗过程中，约70%～75% CD者始终面临着手术缓解症状的问题，但手术治疗不能治愈疾病，接受多次手术的概率相当常见。约25%～30% UC者需手术治疗，但UC的外科切除结肠被认为是治愈性治疗。

(五)肿瘤检测 广泛性UC和CD者，从诊断后8～10年开始，发生结肠癌的概率即比一般人群增高约为5%～10%。建议起病8～10年开始每1～2年1次结肠镜检查，随机取样活检。如发现发育异常性改变，即行手术切除术。

表 18-6-7 炎症性肠病药物治治疗方案选择

	远端 UC	广泛性 UC	CD
轻度	直肠或口服 5-ASA、直肠 GCS	局部和口服 5-ASA	无并发症时可仅给予 5-ASA、肛周病变时给予抗生素、回肠和(或)右半结肠病变时给予 GCS
中度	直肠或口服 5-ASA、直肠 GCS	局部和口服 5-ASA	口服 GCS、AZA 或 6-MP、MTX、抗 TNF
重度	直肠和口服 5-ASA、口服或静脉 GCS、直肠 GCS	静脉 GCS、静脉 CsA 或静脉 IFX	口服或静脉 GCS、皮下或肌内 MTX、静脉 IFX 或皮下阿达木或赛妥珠单抗
顽固性	口服或静脉 GCS＋AZA 或 6-MP	口服或静脉 GCS＋AZA 或 6-MP 或 IFX 或 CsA	静脉 IFX、皮下阿达木或赛妥珠单抗
静止期	口服或直肠 5-ASA、口服 AZA 或 6-MP	口服 5-ASA、口服 AZA 或 6-MP	AZA 或 6-MP 或 MTX
肛周	/	/	口服抗生素、AZA 或 6-MP、静脉 IFX

注:5-ASA,5-氨基水杨酸;6-MP,6-硫嘌呤;AZA,硫唑嘌呤;BUD,布地奈德;GCS,糖皮质激素;MTX,甲氨蝶呤;IFX,英夫利昔

总之,IBD 的发病率在我国呈逐渐上升的趋势,因此越来越受到人们重视。随着 IBD 基础和临床研究的深入发展,将有效推动炎症性肠病治疗的进展。

参考文献

1. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. Inflamm Bowel Dis, 2010, 112-124.

2. 中华医学会消化病学分会炎症性肠病协作组. 对我国炎症性肠病诊断治疗规范的共识意见. 中华消化杂志, 2007, 27: 545-550.

3. Lichtenstein GR. Inflammatory bowel disease. Goldman's: Cecil Medicine. 24th ed. Elsevier saunders, 2012: 913-921.

4. Mowat C, Cole A, Windsor A, et al. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. Gut, 2011, 571-607.

第十一节 吸收不良综合征

陈世耀

吸收不良综合征(malabsorption syndrome)是一种因小肠对营养物质消化、吸收功能障碍,造成营养物质不能正常吸收,而从粪便中排泄,引起营养物质缺乏的临床综合征。临床上常表现为腹泻,粪便稀薄而量多、油腻多等脂肪吸收障碍症状,故又称脂肪泻。

吸收不良综合征可分为原发性和继发性两类。原发性吸收不良综合征是因小肠黏膜具有某种缺陷,影响营养物质吸收和脂肪酸在细胞内的再酯化引起的。继发性吸收不良综合征见于多种因素造成的消化不良或吸收障碍,主要因素有:肝、胆、胰疾病导致的胆盐及胰消化酶的缺乏;胃大部切除术后、短肠综合征、消化道 pH 值的改变及小肠疾病或肠系膜疾病等均可影响小肠的吸收功能和消化功能;全身性疾病及部分免疫性缺陷所致的消化吸收功能不全,有麦胶性肠病和热带口炎性腹泻等。

【小肠吸收生理】

小肠是人体营养物质消化吸收的主要部位,成人平均长度约 5～7m。小肠黏膜表面具有环状皱襞、绒毛和微绒毛结构,功能面积极大。小肠黏膜吸收细胞呈高柱状,有面向肠腔内的刷状缘,是具有特殊功能的细胞膜,表面含有多种酶类(如双糖酶、低聚糖酶、肽酶、碱性磷酸酶、ATP 酶和叶酸结合酶等)以及非酶的蛋白质受体和葡萄糖、半乳糖、氨基酸载体等,具有高度的代谢活性。

营养物质的吸收在小肠各段有所不同。小肠近段(包括十二指肠远端和空肠近端)主要吸收铁、钙、水溶性维生素(叶酸以及维生素 C、B 族,但不吸收维生素 B_{12})、脂肪酸、甘油一酯和部分单糖。小肠中段主要吸收部分单糖和大部分氨基酸。小肠远段(回肠末端)对胆盐和维生素 B_{12} 有选择性吸收作用。

【病理】

吸收不良综合征的病理特点是小肠绒毛萎缩,肉眼所见的黏膜可从正常的海虎绒毛状变为平绒状。在显微镜下活检可见到:柳叶状的绒毛缩短,形态不规则,尖端变钝,互相融合,有时绒毛可消失。表层环状细胞减少,上皮下层有炎性细胞增多和腺体增生。黏膜柱状上皮细胞变低平,胞浆有核细胞减少,上皮下层有炎性细胞增多和腺体增生。黏膜柱状上皮细胞变低平,胞浆有空泡,核大小不一,微绒毛模糊不清。有些病例可见黏膜粗厚,呈慢性炎变,绒毛仍存在但杂乱无章。此外,肠腔可有不同程度的扩大,这在幼儿乳糜泻中最为明显。

【病因与分类】

吸收不良综合征的病因很多,分类也很不一致,消化吸收过程中任何环节障碍均可引起吸收不良综合征。吸收不

良综合征的病因分类见表 18-6-8。

表 18-6-8　吸收不良综合征的病因分类

消化不充分
　胃切除术后
　胰脂酶不足或失活
　　胰外分泌功能不全
　　　慢性胰腺炎
　　　胰腺癌
　　　囊性纤维化
　　　胰腺功能不全——先天性或获得性
　　胃泌素瘤——脂酶酸性失活
　　药物

十二指肠内胆酸浓度降低/微团形成缺陷
　肝脏疾病
　　肝实质性病变
　　胆汁淤积性肝病
　小肠内细菌过度生长
　　解剖性淤积　　　　功能性淤积
　　　输入袢淤积/盲端　　糖尿病
　　　袢狭窄/瘘　　　　　硬皮病
　胆盐肠肝循环受阻
　　回肠切除
　　克罗恩病
　药物(结合胆盐或使之沉淀)——新霉素、碳酸钙

黏膜吸收障碍/黏膜缺失
　肠切除或分流
　炎症、浸润或感染
　　克罗恩病　　　　乳糜泻
　　淀粉样变　　　　胶原性口炎性腹泻
　　硬皮病　　　　　Whipple 病
　　淋巴瘤　　　　　放射性肠炎
　　嗜酸性肠炎　　　叶酸和维生素 B_{12} 缺乏
　　肥大细胞增多症　感染——沙门菌病、贾弟虫病
　　热带性口炎性腹泻　移植物抗宿主病

遗传性疾病
　　二糖酶缺乏
　　血丙种球蛋白缺乏
　　无 β-脂蛋白血症
　　哈特纳普病
　　胱氨酸尿

肠输送营养障碍
　淋巴管梗阻　　　　循环障碍
　　淋巴瘤　　　　　充血性心力衰竭
　　淋巴管扩张　　　缩窄性心包炎
　　肠系膜动脉粥样硬化
　　脉管炎

内分泌和代谢性疾病
　糖尿病
　甲状旁腺功能减退
　肾上腺功能不全
　甲亢
　类癌综合征

【临床表现】

吸收不良综合征由于营养物质、维生素以及电解质、矿物质等吸收障碍，引起一系列病理生理改变(表 18-6-9)。

表 18-6-9　吸收不良综合征的临床表现及病理生理机制

症状或体征	发病机制
体重减轻/营养不良	食欲缺乏，营养吸收不良
腹泻	水和电解质吸收和分泌障碍；二羟胆酸和脂肪酸吸收障碍
胃肠胀气	未吸收的碳水化合物在细菌作用下发酵
舌炎、唇干裂、胃炎	铁、维生素 B_{12}、叶酸及维生素 A 缺乏
腹痛	肠扩张或炎症，胰腺炎
骨痛	钙、维生素 D 吸收不良，蛋白质缺乏，骨质疏松
手足搐搦，感觉异常	钙和镁吸收不良
虚弱	贫血，电解质(特别是钾离子)不足
夜尿	水吸收延迟，低钾血症
氮质血症，低血压	体液和电解质不足
闭经，性欲减退	蛋白质和能量不足，垂体功能减退
贫血	铁、叶酸和维生素 B_{12} 吸收障碍
出血	维生素 K 吸收不良，凝血酶原减少
眼干燥症	维生素 A 吸收不良
周围神经病变	维生素 B_{12} 和维生素 B_1 缺乏
皮炎	维生素 A、锌和必需脂肪酸缺乏

【病理生理】

（一）消化机制障碍　主要指对脂肪、糖和蛋白质的消化不良，脂肪消化不良尤为突出。胰腺外分泌功能不全是老年人吸收不良综合征较常见的原因之一。由胰腺外分泌功能不全引起的吸收不良因胆盐浓度降低引起的脂肪泻一般较轻，胆盐缺乏时影响脂溶性维生素的吸收，急慢性肝病都可因结合性胆盐的合成与排泄障碍发生脂肪泻。

（二）黏膜摄取和细胞内加工障碍　具有完整结构和功能的吸收细胞依靠细胞脂类组分的溶解性将与胆盐组成微胶粒复合体的脂肪摄入胞内，形成乳糜微粒。在热带脂肪腹泻、麦胶性肠病及病毒性肠炎时，吸收细胞受损，较不成熟的隐窝细胞增生以替代受损的吸收细胞。这些细胞加工脂肪的结构与功能不健全。

（三）淋巴血流转运障碍　Whipple 病、α 重链病、溃疡性结肠炎、小肠多发性淋巴瘤、小肠淀粉样变等可致肠壁受

损，使小肠绒毛剥脱或肿胀变形，导致肠淋巴回流障碍和脂肪吸收不良。

（四）肠黏膜异常　肠黏膜酶缺乏如乳糖酶、蔗糖酶、海藻糖酶缺乏及单糖转运障碍等均可影响小肠消化和吸收过程等导致吸收不良。

（五）小肠运动障碍　动力过速如甲状腺功能亢进等，影响小肠吸收时间；动力过缓如假性小肠梗阻、硬皮病，导致小肠细菌过度生长。

（六）小肠细菌过度繁殖　细菌分解营养物质产生小分子脂肪酸、羟基长链脂肪酸、分解胆盐使小肠吸收水和电解质障碍，并使肠黏膜细胞向肠腔分泌水、电解质增加，引起腹泻。

（七）摄入不易吸收的物质　多价离子的镁、磷、硫及甘露醇、乳果糖的大量摄入时，可使肠腔渗透压上升而出现稀便甚至腹泻。

一、麦胶性肠病

麦胶性肠病（gluten-induced enteropathy）又称乳糜泻（celiac disease），非热带性脂肪泻（nontropic sprue），通常以多种营养物质的吸收不良、小肠绒毛萎缩和在饮食中去除谷蛋白（麦角蛋白）后临床症状改善为特征。本病在北美、北欧、澳大利亚发病率较高，国内很少见。男女之比为1：1.3～2，任何年龄均可发病，发病高峰年龄主要是儿童与青年，但近年来老年人发生本病的人数在增多。

【病因与发病机制】

本病与进食麦粉关系密切，麦胶（gluten）是本病的致病因素，发病机制是遗传、免疫和麦胶饮食相互作用的结果。

本病患者对含麦胶（俗称面筋）的麦粉食物异常敏感，大麦、小麦、黑麦、燕麦中的麦胶可被乙醇分解为麦胶蛋白（即麦素 gliadin），其可能为本病的致病因素。麦素含有丰富的谷氨酸和脯氨酸，应用电泳技术可分离为α、β、γ和δ 4种麦素。α麦素对小肠黏膜具有毒性。麦胶蛋白对肠黏膜的毒性在继续水解后消失。正常人小肠黏膜细胞内有多肽分解酶，可将其分解为更小分子的无毒物质，但在活动性乳糜泻患者，肠黏膜细胞酶活性不足，不能将其分解而致病。

本病的免疫病理研究发现，在活动性乳糜泻患者的血、小肠分泌物及粪中可检出醇溶麦蛋白抗体，近来亦可检出肌内膜和网状蛋白的 IgA 抗体。在禁食麦胶膳食一段时间后，再进麦胶食物时，患者血清中溶血补体和C3急剧下降，并可测出免疫复合体。小肠黏膜活检可见到上皮间淋巴细胞增多，原位增殖，其中主要是致敏T细胞，体外器官培养实验表明T细胞激活可造成小肠绒毛萎缩和腺体隐窝增生，以上均可提示本病是麦胶引起的一种免疫性疾病。

本病具有遗传倾向，与 *MHC* 基因密切相关，已观察到患者家属中多人得病，在家族中的无症状者，可检出有醇溶麦蛋白、网状蛋白及肌内膜蛋白抗体携带者。

【病理】

主要病理变化在小肠黏膜，病变的程度和范围有很大的差异。小肠黏膜绒毛萎缩、变平、变形甚至消失。表层环状细胞减少，上皮下层有炎性细胞增多和腺体增生。黏膜柱状上皮细胞变低平。胞浆有空泡，核大小不一，微绒毛模糊不清。有些病例黏膜粗厚，呈慢性炎变，绒毛仍存在，但杂乱无章，肠腔可有不同程度扩大。

肠黏膜细胞的酶分泌减少，如二糖酶、二肽酶、脂酶、磷酸酶以及脱氢酶，肠液及肠道激素分泌亦减少。因此，不但肠黏膜吸收面积减少，吸收功能减低，酶的活性也下降，导致消化食物的功能减低。

【临床表现】

本病的临床表现实质上是由营养物质消化吸收障碍而致的营养不良综合征群，临床表现差异很大，相当多的患者症状很轻，不易察觉，成人患者的表现可不典型，常见的症状和体征如下：

（一）腹泻、腹痛　80%～97%的患者有腹泻。典型者呈脂肪泻。少数早期或轻型病例可无腹泻，甚至可有便秘，常被漏诊。有些病例伴有慢性腹胀、恶心和呕吐。

（二）体重减轻、倦怠乏力　程度不一，几乎为必有表现。消瘦、乏力主要原因为蛋白质、脂肪等吸收障碍，易脱水、缺钾、食欲缺乏也是主要因素。严重病例可呈恶病质。

（三）维生素缺乏及电解质紊乱　钙和维生素D缺乏可致感觉异常、骨质疏松、骨软化并可引起骨痛。维生素K缺乏可致出血倾向。维生素B缺乏可致舌炎、口炎、口角炎、脚气病、糙皮病样色素沉着等。维生素A缺乏可致毛囊角化、角膜干燥、夜盲等。半数以上患者有贫血，并伴有凹甲。少数患者可有肌肉压痛及杵状指（趾）。

（四）水肿、发热及夜尿增多　水肿常见，发热多因伴发感染所致。发病期夜尿量多于昼尿量，可有 IgA 肾病、不育症、出血倾向。

【辅助检查】

（一）血液检查　贫血常见，可表现为大红细胞性贫血或小红细胞性贫血，血清钾、钠、钙、镁下降，血浆白蛋白、胆固醇和磷脂降低，凝血酶原时间延长。

血清抗体检测：包括抗网硬蛋白抗体（ARA）、抗麸朊抗体（AGA）、抗平滑肌肌内膜抗体（EMA）及最近发现的抗组织转谷氨酰胺酶（tTG）。

（二）粪脂测定和脂肪吸收试验　最简单的方法是粪便中脂肪滴的检查。将一新鲜标本涂在载玻片上，滴一滴冰醋酸后微微加热数秒钟后即形成脂肪小滴，用苏丹Ⅲ染色后可在光镜下观察着色的脂肪滴。>5滴/高倍镜视野

认为阳性，存在严重的脂肪吸收不良。

Van de kamer 测定法能更全面地评价脂肪吸收不良。试验方法：连续进食标准试餐（含脂肪 60～100g/d）3 天，同时测定其粪脂量 3 天，取其每日平均值。如粪脂定量＞6g/d，或脂肪吸收率＜95％，均可认为有脂肪吸收不良。

^{14}C-甘油三油酸酯呼气试验：三油酸酯是甘油三酯的一种，正常在小肠被胰酶水解，吸收后进一步代谢变成 CO_2，从肺中呼出。脂肪吸收不良患者口服 ^{14}C 标记的甘油三油酸酯后，6 小时内由肺部呼出的 ^{14}C 标记的 CO_2 减少。本法简便，但对轻度胰源性吸收不良敏感性差。

（三）蛋白质吸收试验 对粪便的氮排泄量的测定没有广泛应用于检查吸收不良。当低蛋白血症而怀疑蛋白丢失性肠病时，可测定 α_1-抗胰蛋白清除率。通过测定血清和同一时间收集的粪便中 α_1-抗胰蛋白浓度计算（清除率＝粪便中浓度×体积/血浓度）。当清除率＞25ml/d 时考虑与低蛋白血症有关。

（四）碳水化合物吸收试验 粪 pH 测定：碳水化合物吸收不良常有水泻而粪量多，未消化的糖类经肠菌酵解使粪便 pH 降低。pH＜5.5 提示有碳水化合物吸收不良。

（五）乳糖耐量试验 主要用于检查乳糖酶缺乏。方法为口服乳糖 50g，以后在 30 分钟、60 分钟、90 分钟和 120 分钟分别测血糖 1 次。正常人血糖水平上升，超过空腹 1.1mmol/L。乳糖酶缺乏者，血糖水平上升不明显，严重者出现嗳气、肠鸣、腹泻、腹痛等乳糖不耐受的症状。本试验不敏感。

（六）其他小肠功能吸收试验

1. 右旋木糖（D-xylose）吸收试验 方法为空腹时口服右旋木糖 25g（溶于 250mg 水中），再饮水 250ml 以促进排尿。正常时，服后 5 小时内尿中可排出右旋木糖 4.5～5g，如排出量 3～4.5g 为可疑，＜3g 者可肯定为小肠吸收不良；或测定其口服 2 小时血浓度，正常＞20mg/dl。肾功能不全时可出现假阴性，改用口服 5g 右旋木糖替代，正常人 5 小时尿内排出量应＞1.0～1.2g，不受肾功能影响。

2. 维生素 B_{12} 吸收试验（Schilling Test） 应用放射性钴标记维生素 B_{12} 可测定回肠下段的吸收功能。先肌注维生素 B_{12} 1mg，使体内库存饱和，然后口服 ^{60}钴或 ^{57}钴标记的维生素 B_{12} 2μg，测定 48 小时内尿放射性含量。正常应＞8％～10％。在回肠功能不良或切除后，肠内细菌过度繁殖（如盲袢综合征）时，尿内排量均低于正常。

3. ^{14}C-甘氨胆酸呼气试验 口服 ^{14}C-甘氨胆酸 10μCi，正常人绝大部分在回肠吸收，循环到肝脏再排入胆道。仅极小部分排到结肠而从粪中排出；另一部分则代谢成 $^{14}CO_2$ 通过肺排出。正常人口服 ^{14}C-甘氨胆酸后，4 小时内粪内 $^{14}CO_2$ 的排出量＜总量的 1％，24 小时排出量＜8％。在小肠内有大量细菌繁殖、回肠切除或功能失调时，由肺呼出的 $^{14}CO_2$ 和粪内 ^{14}C 的排出量明显增多，可达正常人的 10 倍。

（七）胰腺功能试验 在慢性胰腺炎、胰腺癌和胰腺囊肿性纤维化时，均可显示异常，以助胰源性吸收不良的诊断。

（八）胃肠 X 线检查 小肠常有功能性改变，多见于空肠中段及远端，主要表现为肠腔扩大、积液和钡剂沉积；肠曲分节呈雪片状分布现象；黏膜皱襞增粗或肠壁平滑呈“腊管”征；钡剂通过时间延缓等。胃肠 X 线检查还可除外胃肠道其他器质性病变。

（九）内镜检查 应用插入型或探针式小肠镜，借助小肠蠕动，缓缓送入小肠，能看到 50％～70％的小肠黏膜，并可在直视下活检。小肠吸收不良时，黏膜基本特征是绒毛变短、增粗、倒伏及剥脱等萎缩表现。

【诊断】

对长期腹泻、体重减轻的病例，应警惕小肠吸收不良的存在。诊断麦胶性肠病首先要与其他肠道器质性疾病、胰腺疾病所致的吸收不良加以鉴别。根据粪脂、胃肠 X 线检查、各项小肠吸收试验可以对吸收不良的性质有初步判断，并与其他原因的吸收不良病因鉴别。醇溶麦胶蛋白、抗网硬蛋白抗体（ARA）、抗麸朊抗体（AGA）、抗平滑肌肌内膜抗体（EMA）及最近发现的抗组织转谷氨酰胺酶（tTG）等抗体阳性是诊断的重要依据。内镜以及小肠黏膜活组织检查是诊断的金标准，但仍需要经治疗试验说明与麦胶有关，才能最后确定病因诊断。

【治疗】

确定诊断后，针对病因进行综合替补疗法，以饮食疗法最为重要。

（一）饮食疗法 避免食用含麦胶饮食（如各种麦类），如将面粉中面筋去掉，剩余的淀粉可食用。原则上以高蛋白、高热量、低脂肪、无刺激、易消化的饮食为主。

（二）对症治疗及支持疗法 包括补充各种维生素 A、B 族、C、D、K 及叶酸。纠正电解质平衡失调，必要时可输入人体白蛋白或输血。

（三）肾上腺皮质激素 危重病例可静脉滴注 ACTH，或口服泼尼松。有时能改善小肠吸收功能，缓解临床症状，但停药后常复发，且长期应用可导致水、钠潴留，加重低钾及骨质疏松。

二、热带口炎性腹泻

热带口炎性腹泻（tropical sprue）又称热带脂肪泻，是空肠中细菌过度繁殖引起黏膜结构和功能改变，后期可发生吸收不良的疾病，临床上表现为腹泻及多种营养缺乏，主要在热带流行，以南美、非洲、印度及东南亚地区最为常见，任何年龄均可患病。按病因分寄生虫性（即贾第虫病）及非寄生虫性（热带口炎性腹泻）两种，后者的轻型又称热带性肠病。

18

【病因】

本病病因尚不完全清楚，现认为可能由一种或多种病原微生物或寄生虫（蓝氏贾第鞭毛虫）引起的慢性小肠感染，与麦胶饮食无明确关系，本病有流行性、季节性，本地居民或外来旅游者均可得病，广谱抗生素治疗有效，但粪便、小肠内容物以及肠黏膜中未发现病原菌。营养缺乏（如蛋白质、维生素B族、叶酸等）可能与本病有关，但不是重要的病因。

【病理】

小肠黏膜绒毛变形不规则，粗大或变平；呈舌形、脊状或扁平、卷曲状。空肠黏膜活组织检查有腺窝变长，腺窝细胞核肥大，嗜银细胞增多，上皮细胞呈方形或扁平形，杯状细胞减少。上皮细胞酶活力减低。电镜检查见微绒毛不规则，成团分叉多，微粒体和线粒体均有增加。有些病例同时有浅表性或萎缩性胃炎。

【临床表现】

本病除有舌炎、口角炎体征外，尚有乏力、腹痛、腹泻，其大便每日1～2次，或十多次，粪便量大，呈糊状，色淡恶臭，油腻泡沫状，约30%的病例有脂肪泻及低白蛋白血症，口服蛋白耐量试验显示吸收延缓。50%的患者有葡萄糖耐量不正常，约90%的病例木糖吸收试验尿排出量减少。维生素A及B_{12}吸收试验亦不正常。

【诊断】

根据发病地区、临床表现、小肠吸收功能减损以及小肠活组织病理表现可作出诊断。本病应与肠贾第鞭毛虫病、肠阿米巴病、炎症性肠病，麦胶性肠病以及维生素B_{12}缺乏症相鉴别。

【治疗】

首先给予营养丰富的饮食，适当补液，纠正电解质平衡失调。腹泻次数过多者给予止泻剂。维生素B_{12}、叶酸治疗时间要维持1年。同时给予抗生素治疗，口服四环素250～500mg，4次/日，共1个月，随后改为2次/日，共5～6个月。应用磺胺类药同样有效，琥磺噻唑（sulfasuxidine）1.0g，4次/日，口服1个月，后改为2次/日，共5个月。经过治疗后贫血及舌炎迅速恢复，食欲好转，体重增加，肠黏膜病变有改善，肠黏膜酶活力增加。有些病例对治疗反应很慢，症状及吸收不良持续很长时间，因此治疗时间要长。

三、Whipple病

Whipple病（whipple disease），又称肠源性脂肪代谢障碍症，特点为小肠黏膜和肠系膜淋巴结内含有糖蛋白的巨噬细胞浸润，导致腹痛、腹泻、体重减轻等消化吸收不良综合征。病变可累及全身各脏器。

【病因与发病机制】

现已明确本病由Whipple菌感染所致。Whipple菌为杆状，其宽为2.0μm，长为1.5～2.5μm，在其细胞壁外有三层革兰染色阴性的浆膜样结构，具有特征性。病原菌经口侵入，可侵犯全身各器官，在长期抗生素治疗后，患者可获痊愈，此杆菌亦逐渐消失。在Whipple患者中存在持续或暂时性的免疫缺陷，提示免疫反应在本病发生中起一定作用。

【病理】

小肠为最主要的受累部位。肠腔扩张，肠壁肥厚僵硬，上部小肠明显炎症浸润，肠系膜及肠腔动脉周围淋巴结肿大，切面呈筛状。小肠黏膜灰暗，散在黄色斑块。镜下见绒毛呈杵状，近段小肠黏膜内巨噬细胞增多，PAS染色阳性，其中有镰状颗粒，电镜下见其为杆状细菌组成。另可见杆状细菌广泛存在于小肠上皮细胞、淋巴细胞、毛细血管上皮细胞、平滑肌细胞、多形核粒细胞、浆细胞以及肥大细胞内。除小肠黏膜外，在心、肺、脾、胰、食管、胃、后腹膜以及全身淋巴结等均可侵犯。

【临床表现】

本病症状无特异性。最常见的消化道症状是腹泻、消瘦，20%～30%患者可有肠黏膜隐性出血，5%可出现腹水。另外，65%～90%的患者有间歇性发作的游走性关节炎或关节痛症状，且多为多关节受累，在关节炎出现前，有的患者已有腹泻，逐渐出现脂肪泻，有典型小肠吸收不良症状。个别病例可无腹泻，仅有腹痛与低热。其他表现包括全身淋巴结肿大、脾大等，少数病例可累及中枢神经系统，出现定位体征和神经精神症状。

【诊断】

长期有关节痛伴有腹泻，或同时有全身淋巴结肿大，应考虑本病可能。木糖试验有吸收功能减损，小肠黏膜活组织检查有PAS阳性物质，电镜证实有Whipple杆菌可作出诊断，应注意排除艾滋病（AIDS）、巨球蛋白血症以及全身性网状内皮细胞真菌病。

【治疗】

除对症治疗外，主要是抗生素治疗。普鲁卡因青霉素G120万U及链霉素1.0g，肌内注射，1次/日，共10～14天，后改为四环素0.5g，4次/日，口服维持数月。治疗过短易复发，治疗开始后患者症状改善，体重增加，但症状完全消失需数月至数年，组织学恢复则更慢。其他抗生素如氯霉素、氨卡霉素、多西环素以及SMZ均可选用。

参考文献

1. Fenollar F, Puechal X, Raoult D. Whipple's Disease. N Engl J Med, 2007, 356: 55-66.

2. Gasbarrini G. Malabsorption syndrome. Introduction. Dig Dis, 2008, 26(2): 91.

3. MCDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG, et al. 循证胃肠病学和肝病学. 第3版. 王吉耀, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 177-180.

4. Neufert C, Vieth M, Mönkemüller K, et al. In vivo diagnosis and characterisation of Whipple's disease. Lancet Infect Dis, 2011, 11(12): 970.

5. Juckett G, Trivedi R. Evaluation of chronic diarrhea. Am Fam Physician, 2011, 84(10): 1119-1126.

6. Blanc F, Ben Abdelghani K, Schramm F, et al. Whipple limbic encephalitis. Arch Neurol, 2011, 68(11): 1471-1473.

7. Wilson, K. H. Whipple disease research accelerates. J Infect Dis, 2011, 204(1): 4-5.

第十二节 原发性小肠肿瘤

沈锡中 杨蕊敏

小肠约占全消化道长度的75%，但发生在小肠的肿瘤仅占消化道肿瘤的1%～5%。其中恶性肿瘤约占3/4，良性肿瘤占1/4。小肠肿瘤(small intestinal tumors)发病率低可能与下列因素有关：①液状食糜对小肠黏膜机械性刺激小；②小肠蠕动快，使小肠黏膜接触潜在的致癌物质时间减短；③碱性小肠液及高浓度的苯并芘羟基化酶可以使潜在的致癌物质失去作用；④小肠黏膜内有大量浆细胞和密集的淋巴细胞，具有强大的免疫功能。其他可能的因素如小肠腔内细菌较少，因而有致癌潜能的一些细菌代谢产物的浓度低；小肠黏膜干细胞位于隐窝基底层深处，接触致癌物较少等。小肠肿瘤根据其组织发生来源及良、恶性可分类(表18-6-10)，另外起源于间叶组织的间质瘤，具有恶性潜能。

(一) 小肠间质瘤 属胃肠间质瘤(GIST)。包括过去被诊断为平滑肌源性(平滑肌瘤、平滑肌肉瘤、平滑肌母细胞瘤)或神经源性(胃肠自主神经肿瘤)的肠道间叶肿瘤，在生物学行为方面表现为从良性到明显恶性的连续谱系(参见本章第二节"胃肠道间质瘤"和其他消化系统疾病)。

(二) 小肠良性肿瘤 小肠良性肿瘤(benign tumors of small intestine)较少见，好发于回肠，空肠其次，十二指肠最少见。良性肿瘤通常根据组织来源分类，非上皮性来源的肿瘤发病率依次为平滑肌瘤、脂肪瘤、血管瘤、神经纤维瘤、纤维瘤和淋巴管瘤，后者甚为罕见。而上皮性肿瘤如腺瘤是所有小肠良性肿瘤中最常见的。发病年龄多见于40岁左右，男女发病率相近。

表18-6-10 原发性小肠肿瘤分类

组织起源	良性	恶性
上皮性	腺瘤，上皮性良性息肉	腺癌、类癌、转移癌
非上皮性		
淋巴组织	免疫增生性小肠疾病(如地中海淋巴瘤)	非霍奇金淋巴瘤、霍奇金病、Kaposi肉瘤
	淋巴管瘤	淋巴管肉瘤
脂肪	脂肪瘤	脂肪肉瘤
纤维	纤维瘤	纤维肉瘤
血管	血管瘤	血管内皮肉瘤
神经	神经纤维瘤、神经鞘瘤、节细胞神经瘤	恶性神经纤维瘤、恶性神经鞘瘤、恶性节细胞神经瘤
间叶组织	间质瘤(良性或恶性)	
其他组织	Peutz-Jeghers息肉	

1. 脂肪瘤 发病率次于平滑肌瘤，好发于回肠末端，起源于黏膜下层，肿瘤有明显的界限，为一脂肪组织肿块。自黏膜下膨胀性长大而压迫肠腔，也可向浆膜层生长而突出肠壁外。肠套叠发生率达50%，故临床表现以肠梗阻多见。脂肪瘤偶因血管丰富而被误认为血管瘤；脂肪坏死时也有误认为肉瘤者。

2. 腺瘤 起源于小肠上皮细胞。瘤体上有分化程度不同的腺泡、腺细胞。腺瘤可以是单个或多个大小不等，也可成串累及整个小肠段。临床表现以肠梗阻多见。其中绒毛状腺瘤容易癌变。

3. 纤维瘤 是较少见的一种界限清楚的小肠肿瘤，由致密的胶原囊及多少不等的成纤维细胞所组成，可累及黏膜下层、肌层或浆膜层。纤维瘤有纤维肌瘤、神经纤维瘤、肌纤维瘤等类型，临床表现以肠套叠为多。

4. 错构瘤样病变 最常见的是Peutz-Jeghers综合征，有家族史。参见本篇第六章第五节"胃肠道息肉及遗传性疾病"。

5. 十二指肠腺黏液囊肿 是很少见的一种良性肿瘤，好发于中老年，肿瘤大小不一，可为多个，直径约2cm，囊肿位于十二指肠黏膜下，可有小孔与肠腔相通，分泌出正常的黏液。病理表现为立方形或柱状上皮细胞。

(三) 小肠恶性肿瘤 小肠恶性肿瘤(malignant tumor of small intestine)约占胃肠道全部恶性肿瘤的2%～3%。男性多于女性约2倍，在45岁以后患病率上升，60～70岁较多。原发性小肠恶性肿瘤分为四类：癌、类癌、恶性淋巴瘤和肉瘤。其他少见的尚有黑色素肉瘤、浆细胞瘤等。

1. 腺癌 占小肠恶性肿瘤的半数，65%发生于十二指

肠；其次为空肠上段。多为高、中分化型腺癌。往往呈息肉样增生或浸润型，并可引起腹块、梗阻、出血或黄疸等4个主要临床症状。除可向局部淋巴结转移外，还可转移到肝、肺、骨和肾上腺。小肠腺癌有时还可同时有两个原发癌灶，另一个癌灶可位于结肠、乳房、胰、肾、子宫颈、直肠或乙状结肠。

2. 类癌　占小肠恶性肿瘤的30%～40%，多起源于远端回肠，30%为多灶性。参见本篇第六章第三节“胃肠道神经内分泌肿瘤”。

3. 恶性淋巴瘤　原发性小肠恶性淋巴瘤多为非霍奇金淋巴瘤，发生部位以回肠最多，十二指肠少见。临床主要症状为腹痛、腹块、间歇性黑便，肠段如被广泛浸润或肿瘤压迫，淋巴管阻塞则可出现吸收不良综合征。本病须与肠结核、克罗恩病、真菌性肠炎、乳糜泻鉴别外，尚须与继发性小肠恶性肿瘤和小肠α重链病区分，后者是一种好发于空肠的浆细胞增殖病。

4. 其他　如恶性黑色素瘤等。

【临床表现】

小肠肿瘤缺乏特异性临床表现。良性肿瘤多数无症状，部分以急腹症或腹部包块而就诊，过去主要靠手术和尸解意外发现。恶性肿瘤常在中晚期才出现症状，临床表现多样、复杂且无规律，主要临床表现有：

（一）腹痛　腹痛为最常见症状，出现较早，轻重不一，隐匿无规律，呈慢性、间歇性和进行性加重的过程。腹痛可因肠梗阻、肿瘤牵拉、肠管蠕动失调以及瘤体中心坏死继发炎症、溃疡、穿孔引起。腹痛部位与肿瘤位置有关。

（二）腹块　是常见体征之一，约占40%，部分患者以腹部肿块为主诉。恶性肿瘤腹部肿块发生率高于良性肿瘤。

（三）消化道出血　占18%～27.9%。主要是由于肿瘤表面糜烂、溃疡、坏死所致。恶性肿瘤中消化道出血以腺癌最常见，间质瘤和淋巴瘤次之。良性肿瘤以血管瘤为多。

（四）肠梗阻　占21.4%～31.5%，多为不完全性肠梗阻，呕吐、腹胀症状不十分明显。如肿瘤带动肠管扭转，可造成绞窄性肠梗阻。

（五）肠穿孔及腹膜炎穿孔　发生率为8.4%，其中恶性肿瘤发生穿孔者12%～19.4%，良性肿瘤为2%。穿孔的主要原因是肠壁溃疡、坏死、感染，可导致腹膜炎，死亡率高。除上述临床表现外，小肠肿瘤常可出现腹泻、发热、腹胀、乏力、贫血、消瘦等症状。恶性肿瘤广泛浸润可压迫淋巴管引起乳糜泻、小肠吸收不良、低蛋白血症、水肿、恶病质、腹水及远处转移等症状。

【诊断】

由于小肠肿瘤病灶隐匿且症状不特异，常常被延误诊断。对于常规胃肠镜检查阴性的腹痛、消化道出血和肠梗阻的患者，应考虑是否存在小肠肿瘤的可能。黄疸的出现往往是肿瘤累及十二指肠第一和第二段，或肝胰壶腹部，并以无痛性黄疸区分于胆石症。不明原因的营养不良、贫血、体重下降也要考虑小肠肿瘤的可能。影像及内镜技术的进步，大大提高了小肠肿瘤的诊断率。目前常用的诊断小肠肿瘤的方法有X线、小肠CT/MRI造影、小肠镜、胶囊内镜、选择性血管造影术、腹腔镜等。腹部平片可显示出小肠梗阻的典型征象。患者有腹痛和出血怀疑小肠肿瘤又未出现明显梗阻时可行气钡双重对比X线检查，小肠稀钡灌肠可能显示黏膜紊乱、息肉样病变、充盈缺损、小肠袢固定和小肠腔肿瘤突出，及癌肿包绕肠管出现的环状狭窄（napkin ring），都是提示小肠肿瘤的重要线索。多排小肠CT造影，具有无创伤性、费用较低、对病灶空间分辨率高等优点，可作为小肠肿瘤诊断的首选方法，对于小肠恶性肿瘤，小肠CT造影与小肠镜相比可更好地了解肿瘤的范围、与肠壁和周围组织的关系以及有无肝脏、腹腔转移。小肠MRI造影在对小肠肿瘤性质判断方面优于CT。如无梗阻存在，胶囊内镜也是可以选择的诊断手段。小肠镜对小肠肿瘤的诊断具有明确的价值，理论上能观察到整个小肠，且能进行病理活检，是一种较理想的确诊手段。PET/CT检查费用昂贵，但可以选择性应用于GIST以及小肠类癌的病情评估。选择性肠系膜上动脉造影对血管瘤、血管丰富的间质瘤、腺癌等诊断意义较大。如造影时出血量≥0.5～1ml/min，可显示造影剂从血管内溢出，对病灶部位的判断有一定的帮助。

【治疗】

小肠肿瘤治疗原则以手术切除为首选，良性肿瘤切除率可达100%。对小肠恶性肿瘤，应尽可能行根治手术。腺癌恶性程度高，其手术切除后的5年生存率也仅15%～35%。对可疑小肠肿瘤的患者手术探查是必要的，并要与回肠末端多见的克罗恩病相区分。小肠恶性肿瘤对放疗不敏感，且正常小肠黏膜放射反应较大，所以除淋巴瘤和一些转移性肿瘤外，一般不主张放疗。小肠恶性肿瘤化疗有效率也仅50%，建议采用联合化疗方案。间质瘤治疗参见本章第二节“胃肠道间质瘤”。

参考文献

1. Miettinen M, Lasota J. Histopathology of gastrointestinal stromal tumor. J Surg Oncol, 2011, 104(8): 865-873.

2. Soyer P, Boudiaf M, Fishman EK, et al. Imaging of malignant neoplasms of the mesenteric small bowel: new trends and perspectives. Crit Rev Oncol Hematol, 2011, 80(1): 10-30.

3. Charles DB, Faigel DO. Neoplasms of the small and large intestine//Lee Goldman, Andrew I Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. USA: Elsevier Saunders, 2012: 1278-1289.

第十三节　大　肠　癌

陈世耀

大肠癌(colorectal carcinoma，CRC)包括结肠癌和直肠癌，是我国常见的消化道恶性肿瘤，在西方发达国家，CRC的发病率居恶性肿瘤的第2～3位。随着国人生活水平的提高和饮食习惯的改变，我国CRC发病率亦逐年提高，已跃居第3～5位。2007年全国肿瘤登记地区CRC发病率男性为32.5/10万，女性为26.7/10万，死亡率男性为15.6/10万，女性为12.7/10万。大肠癌的发病年龄以40～50岁为最多，男女比率，约为1.6∶1。发病与生活方式、遗传及大肠腺瘤等关系密切。

【病因】

(一) 生活方式　研究认为，长期高脂、低纤维、低钙高磷饮食是大肠癌发病的危险因素，可促使人类大肠细胞处于极度增生状态，导致腺瘤样息肉形成，最终蜕变为恶性肿瘤。

(二) 遗传因素　约20%的大肠癌归因危险度与遗传背景有关。近亲中有1人患大肠癌者，其本身患此病的危险度为2，更多亲属患此病的危险度更大。目前已确定两种易患大肠癌的遗传性综合征：①家族性腺瘤性息肉病(familial adenomatous polyposis，FAP)。②遗传性非息肉病性大肠癌(hereditary nonpolyposis colorectal cancer，HNPCC)。

18

大肠癌的发生发展是一个多阶段的、涉及多基因改变积累的复杂过程，即由正常上皮转化为上皮过度增生、腺瘤的形成，腺瘤伴不典型增生，并演进至癌及癌的浸润与转移，先后发生了许多癌基因的激活、错配修复基因(*MMR*)的突变以及抑癌基因的失活与缺如。最常见的有：*APC*、*MCC*基因的突变，*MMR*基因失活，*K-ras*基因突变，抑癌基因*DCC*的缺失，抑癌基因*P53*的突变与缺失，以及*nm23*改变等(图18-6-1)。

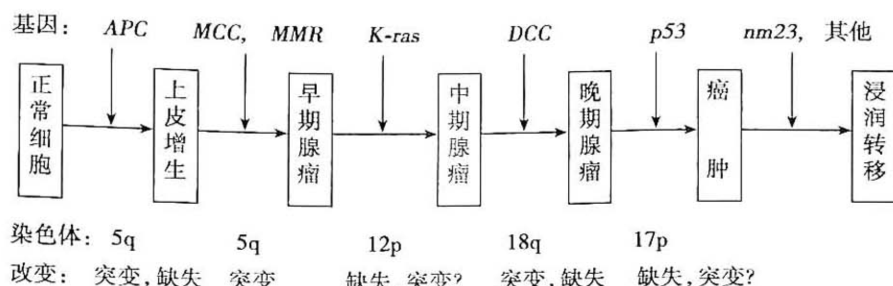


图18-6-1　大肠癌发生发展的分子遗传学模式图

(三) 大肠腺瘤　从腺瘤演变为大肠癌平均10～15年，但也可终生不变。根据腺瘤中绒毛状成分所占比例不同，可分为管状腺瘤(绒毛成分在20%以下)、混合性腺瘤(绒毛成分占20%～80%)和绒毛状腺瘤(绒毛成分在80%以上，又称乳头状腺瘤)。临床发现的腺瘤中管状腺瘤、混合性腺瘤、绒毛状腺瘤分别占70%、10%与20%，三者的癌变率分别为5%～9%、20%～30%及40%～45%。一般>2cm、绒毛状腺瘤、伴有重度不典型增生、广基腺瘤癌变的概率较大。

(四) 大肠慢性炎症　慢性非特异性溃疡性结肠炎，特别是合并有原发性硬化性胆管炎的患者大肠癌发病率比正常人高出5～10倍。血吸虫病、慢性细菌性痢疾、慢性阿米巴肠病以及克罗恩病发生大肠癌的几率均比同年龄对照人群高。可能在肉芽肿、炎性或假性息肉基础上发生癌变。

(五) 其他因素　亚硝胺类化合物中致癌物可能是大肠癌的致病因素之一。放射线损害也可能是致病因素，宫颈癌放射治疗后15年患直肠癌的危险性开始上升。近年来研究认为，胆囊切除术后的患者大肠癌发病率显著高于正常人群，而且多见于近端结肠。可能与胆囊切除后肝脏持续分泌胆汁并直接进入肠道，造成肝肠循环次数增加，初级胆酸与肠道厌氧菌接触增多，次级胆酸含量增加，对大肠上皮细胞的损害加强。原发性与获得性免疫缺陷症也可能与本病发生有关。

【病理】

大肠癌绝大部分为单个，2%～9%同时或先后发生一个以上的癌肿，即多原发大肠癌。大肠癌好发部位是直肠与乙状结肠，约占75%～80%，其次为盲肠及升结肠，再次为结肠肝曲、降结肠、横结肠及结肠脾曲。在大肠癌高发国家和地区，直肠及乙状结肠癌的发病率正稳定下降，而盲肠与升结肠癌发病率不断上升。由于大肠癌发病部位趋向近侧大肠，因此推广应用电子结肠镜进行全结肠检查，在大肠癌的诊断中日趋重要。

大肠癌的大体形态随病期而不同，可分为早期大肠癌和进展期大肠癌。

(一) 早期大肠癌　早期大肠癌是指原发灶肿瘤限于黏膜下层者。其中限于黏膜层者为"黏膜内癌"，癌限于黏膜下层但未侵及肠壁肌层者为"黏膜下层癌"，但因黏膜下层内有丰富的脉管，因此部分黏膜下层癌可发生淋巴结转

移甚或血道转移。WHO 消化道肿瘤分类将黏膜层内有浸润的病变亦称之为"高级别上皮内瘤变"。早期大肠癌大体分类可分为 3 型：①息肉隆起型（Ⅰ型），此型中多数为黏膜内癌。②扁平隆起型（Ⅱ），肿瘤如分币状隆起于黏膜表面。此型中多数为黏膜下层癌。③扁平隆起伴溃疡型（Ⅲ型）肿瘤如小盘状，边缘隆起，中心凹陷。此型均为黏膜下层癌。

（二）进展期大肠癌　当癌浸润已超越黏膜下层而达肠壁肌层或更深层时归于进展期大肠癌。其大体分型可分为 4 型，其中以隆起型和溃疡型多见，胶样型少见。

1. 隆起型　癌体大，质软，又称髓样癌，肿瘤的主体向肠腔内突出，呈结节状、息肉状或菜花样隆起，境界清楚，有蒂或广基，多发于右半结肠和直肠壶腹部，特别是盲肠。

2. 溃疡型　癌体一般较小，早期形成溃疡，溃疡底可深达肌层，穿透肠壁侵入邻近器官和组织，好发于直肠与远段结肠。

3. 浸润型　肿瘤向肠壁各层弥漫浸润，伴纤维组织异常增生，肠壁增厚，形成环形狭窄，易引起肠梗阻，好发于直肠、乙状结肠及降结肠。

4. 胶样型　癌体较大易溃烂，外观及切面均呈半透明胶冻状，好发于右侧结肠及直肠。

组织病理学类型有腺癌（管状腺癌、乳头状腺癌、黏液腺癌、印戒细胞癌）、未分化癌、腺鳞癌、鳞状细胞癌、小细胞癌和类癌。临床上以管状腺癌最多见，约占 67%，鳞癌少见，见于直肠与肛管周围。大多数大肠癌细胞分化程度较高，因此病程较长，转移较迟，但有部分癌细胞分化程度低，病程进展块。

大肠癌转移途径有：①直接浸润：癌肿浸润浆膜层而累及附近组织或器官，如腹膜、腹膜后组织、肝脏、胆囊、胃、膀胱、子宫及输尿管等。②淋巴转移：大肠癌如侵犯黏膜肌层，就有淋巴转移的危险。可转移至结肠旁淋巴结、肠系膜血管周围淋巴结及肠系膜根部淋巴结。③血行转移：大肠癌发生血行转移的情况相当常见。癌肿侵犯血管（主要是静脉）后，癌栓易通过门静脉转移到肝脏，也可经体循环到肺、脑、肾、肾上腺、骨骼等处。④种植转移：癌肿浸润大肠浆膜层时，脱落癌细胞可种植到直肠膀胱或直肠子宫陷窝，或手术肠吻合口等处。广泛种植时可出现癌性腹水。

【分期】

TMN 分期参照美国癌症联合委员会（AJCC）/国际抗癌联盟（UICC）结直肠癌 TNM 分期系统（2010 年第 7 版），以及中国结直肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见（2011 年）。

【临床表现】

早期大肠癌常无症状，随着癌肿的增大与并发症的发生才出现症状。主要症状有：①排便习惯与粪便性状改变：为最早出现的症状，多表现为排便次数增加，腹泻，便秘，或两者交替；有黏液便、血便或脓血便，里急后重，粪便变细。②腹痛：由于癌肿糜烂，继发感染刺激肠道，表现为腹部持续隐痛，腹部不适或腹胀。③腹部肿块：大肠癌腹部肿块以右腹多见，肿块质硬，结节状。④肠梗阻症状：一般为大肠癌晚期症状，多表现为低位不完全性肠梗阻，可出现腹胀、腹痛和便秘。完全梗阻时，症状加剧。⑤全身症状：由于慢性失血、癌肿溃烂、感染、毒素吸收等，患者可出现贫血、消瘦、乏力、低热等。⑥肿瘤外侵、转移的症状：肿瘤扩散出肠壁在盆腔广泛浸润时，可引起腰骶部酸痛、坠胀感，当浸润腰骶神经丛时常有腰骶尾部持续性疼痛。肿瘤通过血道、淋巴道及种植转移时，可出现肝、肺、骨转移，左锁骨上、腹股沟淋巴结转移，直肠前凹结节及癌性腹水。

（一）右侧结肠癌　右侧结肠腔径较大，以吸收功能为主，肠腔内粪汁稀薄。故右侧结肠癌时，可有腹泻、便秘、腹泻与便秘交替、腹胀、腹痛、腹块、低热及进行性贫血。以肝内多发转移为首发表现也不在少数。

（二）左侧结肠癌　由于左侧结肠腔不如右侧结肠宽大，乙状结肠腔狭小并与直肠形成锐角，且粪便在左侧结肠已形成，因此左侧结肠癌时容易发生慢性进行性肠梗阻。由于梗阻多在乙状结肠下段，所以呕吐较轻或缺如，而腹胀、腹痛及肠型明显。

（三）直肠癌　主要表现为大便次数增多，粪便变细，带黏液或血液，伴有里急后重。当癌肿蔓延至直肠周围而侵犯骶丛神经，可出现剧痛。如癌肿累及前列腺或膀胱，则可出现尿频、尿急、尿痛、排尿不畅和血尿等症状，并可形成通向膀胱或女性生殖器的瘘管。

（四）肛管癌　主要表现为便血及疼痛，疼痛于排便时加剧。当癌侵犯肛门括约肌时，可有大便失禁。肛管癌可转移至腹股沟淋巴结。

【诊断】

大肠癌除早期可无症状之外，绝大部分均有不同程度的症状存在。详细询问病史、认真体格检查辅以实验室、内镜和 X 线检查，确诊一般并无困难。大肠癌检查手段包括：

（一）直肠指诊　直肠指诊可发现距肛门 7～8cm 以内的中下段直肠肿瘤。我国下段直肠癌远比国外多见，75%以上的直肠癌可在直肠指诊时触及。直肠指诊可查出癌肿的部位、距肛缘的距离及癌肿的大小、范围、固定程度、与周围脏器的关系等。

（二）内镜检查　包括直肠镜、乙状结肠镜和结肠镜检查。目前多采用全结肠镜检查。内镜检查报告必须包括：进镜深度、肿物大小、距肛缘位置及局部浸润的范围。

（三）钡灌肠 X 线检查　应用气钡双重造影技术，可清楚显示黏膜破坏、肠壁僵硬、结肠充盈缺损、肠腔狭窄等病变，提高诊断正确率。

（四）腔内超声、CT、MRI　推荐内镜超声检查作为中低位直肠癌诊断及分期的常规检查。CT检查推荐用于以下方面：提供结直肠恶性肿瘤的分期；发现复发肿瘤；评价肿瘤对各种治疗的反应；阐明钡剂灌肠或内镜发现的肠壁内和外在压迫性病变的性质。MRI检查推荐用于直肠癌的术前分期；结直肠癌肝转移的评价；腹膜以及肝被膜下病灶。

（五）大便隐血检查（FOBT）　对本病的诊断虽无特异性，但方法简便易行，可作为大规模普查时的初筛手段，或可提供早期诊断的线索。

（六）血清癌胚抗原（CEA）测定　观察CEA动态变化，对大肠癌的预后估计及监测术后复发有一定的意义。其他相关肿瘤标志物如CA242、CA19-9、CA50等对大肠癌诊断的特异性和敏感性均较低，联合测定可提高诊断的敏感性和阳性预测值。

（七）PET/CT　不推荐常规使用，但对于常规检查无法明确的转移复发病灶可作为有效地辅助检查。

在鉴别诊断上，右侧结肠癌应与阑尾脓肿、肠结核、血吸虫病肉芽肿、肠阿米巴病以及克罗恩病相鉴别。左侧结肠癌的鉴别诊断包括血吸虫肠病、慢性细菌性痢疾、溃疡性结肠炎、结肠息肉病、结肠憩室炎等。直肠癌应与子宫颈癌、骨盆底部转移癌、粪块嵌塞等相区别。

【治疗】

（一）手术治疗

1. 广泛性根治手术　包括癌肿、足够的两端肠段及区域淋巴结清扫。

（1）结肠癌：由于结肠具有宽长系膜，易将整个相关的系膜淋巴引流系统全部切除，因此其预后一般较直肠癌为好。手术方法和范围的选择取决于癌肿部位。

（2）直肠癌：手术方法根据癌肿部位而定，一般上段（距肛缘10cm以上）直肠癌作直肠前切除术；下段（距肛缘5cm以下）直肠癌进行Miles术；中段直肠癌（距肛缘5～10cm）手术方式根据具体情况而决定是否作括约肌保留（保留肛门）手术。

近年来"全直肠系膜切除（total mesorectal excision，TME）"手术原则日渐得到人们的广泛重视。可使直肠癌术后复发率显著降低，由传统的12%～20%降至4%左右。

2. 肝转移的处理　确诊大肠癌时，15%～25%已有肝转移。在大肠癌切除后的患者随访中另有20%～30%将发生肝转移。如果大肠癌患者除肝脏转移外无其他远处转移，原发灶又能作根治性切除者，则应对肝脏转移灶作积极的治疗。10%～15%肝转移患者适合作肝叶、肝段切除或局部广泛切除（切缘距病灶2cm）术。原发瘤未处理的同时伴肝转移患者，如果未发生急性梗阻，姑息性切除的适应证相当少，全身化疗是首选的初始治疗模式。

3. 并发症的处理　结直肠癌发生完全性肠梗阻占8%～23%，死亡率较高。梗阻时，应当在胃肠减压、纠正水和电解质紊乱以及酸碱失衡后，早期施行手术。右侧结肠癌，可做右半结肠切除一期回肠结肠吻合术，或先作盲肠造口解除梗阻，二期手术行根治性切除。如肿瘤已不能切除，可切断末端回肠，行近切端回肠横结肠端侧吻合，远切端回肠断端造口。左侧结肠癌并发急性肠梗阻时，一般应在梗阻部位的近侧作横结肠造口，在肠道充分准备的条件下，再二期手术行根治性切除。对肿瘤已不能切除者，则行姑息性结肠造口。

内镜技术得到广泛应用，结肠梗阻尤其左半结肠梗阻的患者，可在灌肠等准备后经内镜行结肠支架放置术或结肠引流，解除梗阻，减少肠壁水肿，在梗阻解除1～2周后再行Ⅰ期肿块切除＋肠吻合术。

结直肠癌穿孔的手术和围术期的并发症发生率和死亡率均较高，5年生存率低于10%。手术原则基本与结直肠癌性梗阻相同。

（二）化学药物治疗　临床诊断的大肠癌患者中，20%～30%已属晚期，手术已无法根治，必须考虑予以化疗。化疗药物为5Fu/LV、伊立替康、奥沙利铂、卡培他滨；靶向药物包括西妥昔单抗（推荐用于*Kras*基因野生型患者）和贝伐珠单抗。而行大肠癌根治术患者中仍有50%左右的病例出现复发和转移，对于有高危因素的Ⅱ期和所有Ⅲ期大肠癌患者推荐术后辅助化疗。化疗方案推荐5Fu/LV、卡培他滨、5Fu/LV/奥沙利铂、卡培他滨/奥沙利铂方案，化疗时限为6个月。含伊立替康的方案不适合作为术后辅助治疗方案。T_3～T_4或N_1～N_2距肛缘≤12cm的直肠癌，推荐术前新辅助放化疗，如术前未行新辅助放疗，建议辅助放化疗，其中化疗方案推荐氟尿嘧啶类单药。术中或术后区域性缓释化疗与腹腔热灌注化疗目前不常规推荐使用。

（三）放射治疗　直肠癌放疗或放化疗的主要目的为辅助治疗和姑息治疗。辅助治疗的适应证主要针对Ⅱ～Ⅲ期直肠癌，姑息治疗的适应证为肿瘤局部区域复发和（或）远处转移。对于某些不能耐受手术或保肛意愿强烈的患者，可以尝试根治性放疗或放化疗。

（四）内镜下治疗　限于黏膜层的早期大肠癌，多见于腺瘤癌变的病例，采用内镜下黏膜切除术（EMR）或者黏膜剥离术（ESD）可将癌变腺瘤完整切除；直肠类癌局限病变也可以考虑内镜下治疗；在不能进行手术治疗的晚期病例，可通过内镜放置金属支架预防或者解除肠腔狭窄和梗阻。

（五）其他治疗　目前对结直肠癌的治疗研究较多，如基因治疗、导向治疗、免疫治疗以及中医中药治疗，均可作为辅助疗法。

【预后】

大肠癌的预后是消化道肿瘤中最好者。结肠癌根治术后5年生存率达到60%以上，直肠癌的5年生存率也达到50%以上。大肠癌的预后主要与病期、病理类型、病灶部

位、手术水平及辅助治疗等相关。结肠癌的预后比直肠癌好，直肠癌位置越低，局部复发率越高。积极处理并发症，亦有利于提高患者生存质量和延长患者的寿命。

【预防】

大肠癌的一级预防主要是预防其发病，包括改变生活方式如控制脂肪摄入、增加纤维膳食，积极防治癌前病变如血吸虫病、根治结肠及直肠腺瘤和息肉病。选择性或特异性COX-2抑制剂成为近年来化学预防的研究热点。二级预防主要是早诊断、早治疗。对高危人群进行监测有利于降低大肠癌的发病率和死亡率。大肠癌的高危人群包括有肠道症状者、大肠癌高发区的中老年人群（50～74岁）、大肠腺瘤患者、大肠癌手术治疗后患者、大肠癌患者的家庭成员、家族性大肠腺瘤病患者、炎症性肠病、盆腔接受过放射治疗的患者。

参考文献

1. Edge DR, Compton CC, Fritz AG, et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York: Springer, 2010.

2. Smalley SR, Benedetti JK, Williamson SK, et al. Phase Ⅲ trial of fluorouracil-based chemotherapy regimens plus radiotherapy in postoperative adjuvant rectal cancer: GI INT 0144. J Clin Oncol, 2006, 24(2): 3542-3547.

3. Schmoll HJ, Cartwright T, Tabemero J, et al. Phase Ⅲ trail of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage Ⅲ colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. J Clin Oncol, 2007, 25(1): 102-109.

4. Andre T, Boni C, Navarro M, et al. Improved overall survival with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin as adjuvant treatment in stage Ⅱ or Ⅲ colon cancer in the MOSAIC trial. J Clin Oncol, 2009, 27(19): 3109-3116.

5. 中华医学会消化分会. 中国结直肠肿瘤筛查、早诊早治和综合预防共识意见(一). 中华消化杂志, 2012, 32(1): 1-10.

第十四节　肠道血管性疾病

丁伟群　陆玮

肠道的动脉血供主要来自腹腔动脉、肠系膜上动脉（SMA）及肠系膜下动脉（IMA）。腹腔动脉主要有三个分支：肝动脉、脾动脉和胃左动脉，分别供应肝、脾、胆囊、胃、十二指肠和胰腺上部的血液。肠系膜上动脉除供应胰腺、十二指肠外，还供应全部小肠、右半结肠的血液。肠系膜下动脉主要供应左半结肠血液，由于其分支的联络线长、吻合支少，故血供较差。肠道静脉的分布大致与相应的动脉并行，最后流入门静脉。直肠肛管的血供主要来自直肠上、下动脉及骶中动脉。

侧支血管因人而异，包括肠系膜弯曲动脉、位于肠系膜基底部的Riolan弓（连接SMA和IMA）、沿着肠系膜边缘的Drummond边缘动脉（连接SMA和IMA）、胰十二指肠弓、Buhler弓、Barkow弓（均连接腹腔动脉及SMA）。这些侧支在肠系膜局限性缺血时可迅速扩张。在低动脉血流状态下，如患者全身低动脉血压时，分水岭区域如脾区为距离动脉血供最远的区域，最易缺血。与之相反，当一大动脉血管如IMA突然闭塞时由于有来自SMA的侧支循环，脾区较不容易累及。

肠道血供约占心排血量的10%，餐后可上升至25%。70%肠系膜血流在肠壁的黏膜层和黏膜下层。在一般情况下，肠系膜毛细血管只有20%是开放的，就能维持正常的氧供。然而，当血流量低于此阈值，氧供不足，表现为肠缺血的症状。肠系膜缺血时，肠道血流受交感神经系统和体液因子调节，可自行下调正常血供的75%长达12小时。通过新开放的侧支血管及提高氧合的解离可有助于代偿。然而，随着缺血时间及程度的加剧，广泛的肠系膜血管收缩将变得不可逆，即使纠正了潜在的原发疾病。仍可导致微血管及终末器官的损害。起初，终末器官的损害累及黏膜，但损害可迅速进展至透壁性坏死（坏疽）。一些缺血肠段可通过纤维化而愈合（狭窄）。

肠缺血可由于动脉阻塞或非栓塞病变以及静脉病变引起。其临床表现取决于受累肠管的范围、程度、持续时间、吻合支丰富程度与可能形成的侧支循环状况等。

一、慢性肠系膜供血不足

慢性肠系膜供血不足（chronic mesenteric ischemia，CMI）又称腹（肠）绞痛，慢性内脏动脉的粥样硬化狭窄是导致绝大多数慢性肠系膜缺血的病因。

【病因】

主要是高龄及能引起粥样硬化的各种危险因素。血管炎及主动脉动脉瘤偶尔也可成为慢性肠系膜缺血的病因。粥样硬化性狭窄通常累及供应肠道血供的2支或所有3支内脏动脉的起始部。

【临床表现】

临床表现为发作性的缺血性腹痛。腹痛常位于上腹部或中腹部，一般在餐后15～30分钟发作，持续1～3小时。由于惧怕进食后腹痛，因此进食减少伴体重明显减轻。恶心、呕吐、胃胀气、腹泻、便秘也会出现。一些患者可表现吸收不良伴脂肪泻，或者不能解释的胃十二指肠溃疡，小肠活检发现微绒毛萎缩，非特异性的表皮细胞变扁平。腹部检查可能听到收缩期杂音。

【诊断】

多普勒彩超发现病灶常在血管近端，血流通过明显狭窄区域时流速会增快。应用多普勒超声或MRI检测餐后

腹腔动脉和肠系膜上动、静脉血流改变，正常情况下餐后血流增加，而本病不增加。这两项技术的敏感性不高，阴性也不排除慢性肠系膜缺血的诊断。选择性肠系膜血管造影对确认解剖学发现与症状是否相吻合非常重要。动脉造影可见2支或3支腹主动脉大分支有明显的狭窄以及有侧支循环的证据。

【治疗】

内科治疗包括扩血管药物，如钙拮抗药(硝苯地平等)对部分患者有效。外科手术包括旁路术、动脉内膜切除术和血管移植术等。近年来经皮股动脉穿刺后在狭窄处采用气囊导管扩张术和(或)放置支撑管提供了非手术治疗的可能性。

二、急性肠系膜缺血

急性肠系膜缺血(acute mesenteric ischemia，AMI)不常见，近年来，由于对本病的认识增加，并随着人口老龄化及心血管疾病患者增加，本病的发病率也增长。

急性肠系膜缺血中肠系膜上动脉栓塞(SMAE)最常见(占40%～50%)；其他依次为非阻塞性肠系膜缺血(NOMI)(占25%)；肠系膜上动脉血栓形成(SMAT)(占10%～30%)；肠系膜静脉血栓形成(MVT)(占10%)；局灶性节段性小肠缺血(FSI)(占5%左右)。

【病因】

SAME栓子一般来自心脏的附壁血栓，多见于风心病、冠心病、感染性心内膜炎及近期心梗患者。栓子也可来自动脉粥样硬化斑块及偶见的细菌栓子。SMAT主要的病变基础为动脉硬化，其他尚有主动脉瘤、血栓闭塞性脉管炎、结节性动脉周围炎和风湿性血管炎等。低血容量或心排血量突然降低、心律不齐、血管收缩剂为常见的诱因。NOMI是指临床表现为肠梗死，但无肠系膜动、静脉血流受阻的证据。起病多与低血容量性休克、充血性心衰、头颅损伤、血管收缩剂和洋地黄中毒有关。MVT有原发性和继发性两种，但以继发性为多见。常伴有高凝状态(如真性红细胞增多症和癌症)、肠系膜上静脉损伤(外伤、手术、门-腔静脉分流术后)、腹腔感染和长期服用避孕药等。近半数患者有周围静脉血栓性炎症的病史。

【临床表现】

(一) 肠系膜上动脉栓塞(superior mesenteric artery embolus，SMAE) 肠系膜上动脉主干口径较大，与腹主动脉呈倾斜夹角，栓子易于进入。大约15%栓子位于SMA开口处，50%左右在结肠中动脉开口处(SMA最大的分支)。1/3的患者以往有栓塞史。

本病起病急，早期有脐周或上腹部突然发作的剧痛，但腹软，甚至无压痛，即“症征不符”是其典型的临床表现；6～12小时后，肠肌麻痹、持续性腹痛、肠鸣音减弱，肠黏膜可发生坏死或溃疡，导致便血或呕咖啡样物。此时如解除血管阻塞，肠缺血尚可恢复；12小时后如出现腹膜刺激征或腹块，肠鸣音消失，发热、脉速等，提示病变已不可逆。如栓塞发生在分支，侧支循环较好，急性发病后可自行缓解。

(二) 肠系膜上动脉血栓形成(superior mesenteric artery thrombosis，SMAT) 血栓形成最常见于肠系膜上动脉开口处附近。由于发病前肠系膜上动脉已有病变，进展较慢，有一定程度侧支循环形成。临床上可分为慢性、亚急性和急性三种类型。慢性者常表现为餐后腹痛、体重下降。急性者临床表现可与SAME相类似，但腹痛程度没有SAME剧烈。将近1/3的患者在急性发作前有慢性肠系膜缺血的症状及病史。如果SMA或重要的侧支血管出现阻塞，则缺血或梗死的部位较广，病变范围可从十二指肠到横结肠。

(三) 非阻塞性肠系膜缺血(non-occlusive mesenteric ischemia，NOMI) 肠系膜血管血流量下降，血管床呈收缩状态。如时间稍长，即使原发因素已被解除，但系膜血管仍持续收缩。临床上有腹痛、胃肠道排空症状。少数患者无腹痛，但有明显腹胀。如出现严重腹痛，呕咖啡样物或便血，尤其有腹膜刺激征时，常提示病变已进入肠梗死阶段，甚至已有穿孔或腹膜炎。

(四) 肠系膜静脉血栓形成(mesenteric venous thrombosis，MVT) 起病较慢，常有数天至数周腹部不适、厌食、大便习惯改变等先驱症状，最常见的临床表现是发热、腹胀、大便隐血试验阳性。随病情进展而腹痛加剧(下腹部最常见)、呕吐、血便、呕咖啡样物、腹膜刺激征甚至循环衰竭。腹腔穿刺如抽到血性腹水，提示肠管已有坏死。

(五) 局灶性节段性小肠缺血(focal segmental ischemia，FSI) 临床表现多样，因有丰富的侧支循环，不会引起全层坏死，无致命性并发症。表现为：①急性小肠炎酷似阑尾炎；②慢性小肠炎酷似克罗恩病；③肠梗阻，常伴细菌过度生长和盲袢综合征。

【诊断】

(一) 动脉造影 选择性肠系膜造影是AMI诊断的金标准，动脉造影不仅可诊断AMI及其病因，还可经导管应用血管扩张剂以松弛收缩的内脏血管，如果是阻塞性疾病，还有助于制订血管再通方案。阻塞性病变的血管造影可见充盈缺损。SMAT最常见于严重的动脉粥样硬化的患者，病变多数在SMA。如果SMA有丰富的侧支循环，不支持急性血栓形成，患者的症状可能由其他原因引起；反之，如果没有丰富的侧支循环，则应该考虑为急性血栓形成。NOMI造影显示动脉本身无阻塞，但其主干或其分支有普遍或节段性痉挛，肠壁内血管充盈不佳为其特征性表现。动脉造影的缺点是造影剂潜在的肾毒性。

（二）CT/CT 血管成像和 MR/MR 血管成像

1. 常规 CT 检查　对 AMI，特别是 MVT 有一定诊断价值，但是早期表现无特异性，而坏死和坏疽则是后期的表现，也可发现节段性肠壁增厚、黏膜下出血、肠系膜合股、肠系膜静脉血栓形成、肠积气、门静脉气体等表现。

2. CT 血管成像（CTA）可能发现 3 支主要分支中的栓子或血栓，并有可能替代动脉造影作为诊断 AMI 首选的方法。

3. 磁共振血管成像（MRI）　主要显示动脉主干的病变。

4. MR 血管成像（MRA）　是另一种诊断肠系膜缺血的新方法。MRA 与 CTA 或动脉造影相比较，其主要优点是没有肾毒性，然而对继发于低血容量的 NOMI 或远端的栓塞性疾病的诊断价值有限。

（三）腹部平片　腹部平片对 AMI 的敏感性很低（30%），而且是非特异的。它的主要目的是除外其他腹痛原因。

（四）多普勒超声　多普勒超声对肠系膜缺血的诊断特异性强，但它的敏感性受以下因素所限制：①只能显示主要内脏血管的近端；②如果患者无任何症状，即使 2 支或 3 支主要内脏血管狭窄或阻塞，甚至完全阻塞，也不能据此作出肠缺血的诊断；③SMA 的血流变异很大，以致难以正确判断是否为肠缺血；④无法诊断 NOMI。

（五）内镜　对肠系膜缺血的诊断价值有限，但可排除其他病变。肠镜已成为常规，对结肠缺血有诊断价值。

【治疗】

（一）AMI 的治疗原则　恢复血容量、应用广谱抗生素、纠正 AMI 的可能病因，如心律失常、充血性心衰或血容量不足等。静脉应用广谱抗生素覆盖革兰阴性菌及厌氧菌以预防细菌通过缺血肠黏膜转位引起败血症。

（二）血管扩张剂　当临床拟诊为 AMI，并排除其他急腹症者，经导管立即开始罂粟碱灌注，以 60mg 作为初始剂量，随后 30～60mg/h 持续输注 12～48 小时，以扩张肠系膜血管，改善血流，可避免肠切除或减少切除范围。

（三）溶栓抗凝治疗　溶栓治疗对 SAME 有效，但对 SMAT 效果较差。药物有链激酶、尿素酶和组织型纤溶酶原激活剂等。

任何确诊 SMA 栓塞的患者术前均需全身抗凝治疗（如静脉用肝素）以预防血块围绕栓子扩展并防止其进一步栓塞至小肠或其他器官（如脑、冠状动脉、肾、四肢）。抗凝一般在术前终止，在术后 24～48 小时恢复使用，具体视术中情况而定。由于 MVT 病变有复发性，故常规给予抗凝治疗，有主张在关腹前或术后 12 小时内开始肝素抗凝治疗，而后改为口服抗凝剂，治疗 3～6 个月。抗凝治疗期间要定期监测凝血酶原时间。

（四）外科手术　当 AMI 患者出现腹膜刺激征时，应进行剖腹探查。外科干预包括切除坏死和穿孔的肠段、栓子摘除、血管成形、内膜切除和旁路手术等。如果在手术时，对某些肠段能否存活不能肯定的话，应进行第二次手术。在第二次手术前应用抗生素、补液和纠正严重的并发症，以最大限度保住存活的肠段。局灶性节段性小肠炎的治疗是切除累及的肠段。

【预后】

AMI 发展到肠坏死，死亡率可高达 60%～70%。但如能早期诊断治疗，生存率可明显改善。AMI 的死亡率取决于急性或慢性，以及病变的范围。总体而言，结肠缺血比小肠缺血预后好得多。肠系膜静脉血栓形成比急性原发的动脉性肠系膜缺血累及小肠预后也好得多。

三、缺血性结肠炎

缺血性结肠炎（ischemic colitis，IC）是由于肠壁血液灌注不良或回流受阻所致结肠缺血性疾病，可占肠系膜缺血者的近 50%。本病多见于 50 岁以上的老年人，女性患者相对多见。动脉粥样硬化狭窄、血栓形成闭塞 IMA 或其分支、各种原因引起肠血流灌注不足是缺血性结肠炎的病因。相对少见的病因包括高凝状态、医源性地结扎 IMA（如主动脉手术时）、栓塞、血管炎以及能引起结肠梗阻的各种病因。更少见的相关因素包括长途奔跑、腹腔内的炎症或感染性疾病。药物也可导致与缺血性结肠炎相同或类似的损伤。

【分类与临床表现】

（一）按肠道损伤类型分类　IC 包括轻度短暂肠缺血、一过性结肠炎、慢性结肠炎、肠腔狭窄、肠壁坏疽、暴发性全结肠炎等。

（二）按损伤程度分类　IC 可分为非坏疽性和坏疽性两类。

1. 非坏疽性 IC　约占病例总数的 80%～85%，主要累及黏膜和黏膜下层，可分为短暂可逆性 IC 和慢性不可逆性 IC，后者可发生肠腔狭窄。非坏疽性 IC 临床表现相似，2/3 以上的患者为突然起病的轻至中度腹部绞痛、腹泻或便血。腹痛多位于左下腹，受累肠段部位可有压痛。症状轻重与缺血的病因、范围、程度和侧支循环状况有关，多数患者症状较轻且短暂，一般不出现腹膜炎体征。可伴恶心、呕吐、腹胀，部分患者可有发热、消瘦等全身症状。

2. 坏疽性 IC　约占 IC 病例总数的 15%～20%，肠道损伤严重，表现为急性暴发性缺血伴透壁性梗死，常很快发展为肠坏死、穿孔，出现腹膜炎体征以及休克、酸中毒等表现，治疗不及时可危及生命。

【诊断与鉴别诊断】

结肠镜检查在疾病早期可仅见黏膜充血、水肿和黏膜

下出血，随着病变的加重，可出现广泛糜烂、出血和不规则溃疡，重症者可形成穿壁性坏死。本病与溃疡性结肠炎的区别在于直肠很少受累，而且病变的黏膜与正常黏膜分界清楚，组织病理学检查显示黏膜组织坏死，可见纤维素性血栓和含铁血黄素沉着等特点。结肠钡剂检查在急性期有引起肠穿孔的危险，应慎用。多普勒超声、CTA、MRI、选择性动脉造影等对本病的诊断和鉴别诊断有一定价值。

IC好发于左半结肠，尤其是在各动脉供血相交区域，如结肠脾曲和乙状结肠。因为左半结肠由肠系膜下动脉供血，管径相对狭窄，与腹主动脉呈锐角，影响血流速度，如血管发育不全或缺如、狭窄时，缺血好发于此。直肠由肠系膜下动脉和直肠动脉双重供血，较少发生缺血性梗死，此点可与溃疡性结肠炎鉴别。

【治疗】

确诊IC的患者应结合病因、并发症等，视病情缓急给予相应治疗。对非坏疽性IC患者，可在控制原发病和去除危险因素的基础上休息、禁食、停用可疑药物(包括缩血管药物)补液、经验性使用抗生素、扩血管和改善微循环等，必要时胃肠减压、肛管排气等，病情往往在1～2天内缓解。对出现腹膜炎体征或考虑坏疽性IC者，应尽早行外科手术治疗。

四、其他肠道血管疾病

(一) 肠系膜上动脉压迫征 见本篇第五章第六节“十二指肠壅积症”。

(二) 血管炎 许多血管炎综合征可以累及胃肠道，同时常伴有其他内脏的累及，其特征是血管的炎症和坏死。对肠道血管炎的诊断主要在于全身的临床表现和实验室检查。钡剂检查与炎症性肠病常难鉴别。动脉造影可能显示动脉瘤而提示结节性多动脉炎，其阳性率约75%。如出现急腹症，宜手术探查。

1. **结节性多动脉炎** 以节段性的微动脉瘤为特征，典型的结节性多动脉炎常累及小到中等大小的动脉，除血管阻塞外，其特征是肝、肾和内脏血管常呈1cm左右的扩张的血管瘤，小肠比大肠易累及。2/3患者有胃肠道症状，包括腹痛、恶心、畏食和腹泻。许多患者可有发热、高血压以及多器官受累。某些患者可因血管阻塞、缺血，引发肠道溃疡、梗死、胃肠道出血或穿孔。近一半的结节性多动脉炎患者有乙肝病毒的感染。虽然皮质激素和环磷酰胺能改善患者的存活率，但同时又有引起血小板减少、黏膜溃疡而增加胃肠道出血的危险。

2. **过敏性紫癜** 特点是全身小血管炎，并伴有紫癜、关节炎和腹痛三联征。累及胃肠道者占29%～69%，80%以上患者有腹痛，半数以上有黑便。胃肠道症状常有自限性。有主张用皮质激素治疗消化道症状。

3. **Wegener肉芽肿** 是原因未明的全身性血管炎，累及中小动脉，肉芽肿性炎症累及胃肠道并不多见，但可能引起肠道缺血、出血或穿孔。

4. **系统性红斑狼疮** 胃肠道症状常见，半数以上有腹痛、恶心和呕吐。然而，肠道血管炎只占2%左右，主要累及小动脉，可引起溃疡、出血和梗死，也有报道可引起黏膜下和肌层的静脉炎而导致蛋白丢失性肠病。

5. **类风湿血管炎** 在类风湿关节炎患者中约占1%，而且这些患者中有胃肠道症状者只占10%。胃肠道血管累及时可引起缺血性溃疡、梗死、结肠炎和胃肠道出血。

6. **血栓闭塞性血管炎(Buerger's disease)** 累及小血管以及中血管，可导致远端肠系膜动脉的多发闭塞。

7. **白塞病** 患者常有小动脉以及中动脉及相应静脉的淋巴细胞性炎症。与克罗恩病一样，回盲部也是最易受累产生溃疡的部位。腹痛、腹泻、消化道出血及穿孔也可见。

8. **超敏性血管炎** 常累及小动脉、小静脉及毛细血管，发病与一系列药物、感染、化学品有关，此病偶可累及胃肠道。

9. **冷球蛋白血症** 可伴有小血管上免疫复合物沉着，有时可累及消化道。此类患者常伴有丙肝病毒的感染。

(三) 结肠和小肠杜氏病(dieulafoy disease) 病因未明，一般认为它是一种先天性病变。其病理特点是小的黏膜缺损伴有少量炎症；其基底部有一支粗大的扭曲的小动脉，并穿破黏膜进入肠腔内；没有血管炎、动脉硬化或动脉瘤的表现。通常位于胃食管连接部近端6cm的范围内。类似的病灶还可见于直肠、结肠、小肠，食管很少见。此病临床表现为反复的、突发的大出血。急诊内镜可发现很小的血管瘤样突起，但出血停止后马上可变得很不明显。未发现溃疡者要反复行内镜检查以明确诊断。结合病史及动脉造影显示粗大、扭曲的动脉可考虑本病。内镜下注射及电凝治疗通常有效，但也可用内镜下环扎或止血钳夹，有时需要手术治疗。

(四) 肠道血管发育不良 肠道血管发育不良(angiodysplasia，AD)又称动静脉畸形、血管异常增殖症或血管扩张症，是一种位于肠道黏膜层或黏膜下层的薄壁的、扩张的点状红色血管结构，常累及邻近的小静脉、毛细血管及小动脉，以慢性消化道出血和难治性贫血为主要临床特征。

其确切机制仍未完全阐明，可能与先天性血管发育异常、后天血管退行性变、血管成熟过程调节紊乱及长期慢性缺氧致血管代偿性增生等诸多因素相关。大多数病变(54%～100%)位于盲、升结肠，40%～75%患者有多发病灶，11%～20%患者同时存在小肠病变。

AD患者可以无症状，但其主要的临床特点是反复消化道出血，呈间歇性、自限性。出血量多少不一，可表现为血便、黑便、粪便隐血试验阳性和缺铁性贫血。

AD的诊断困难，内镜检查和动脉造影有诊断价值。内镜检查的阳性率为60%左右。在无严重失血情况下，内镜可见病变平坦或稍高出黏膜，红色，一般为2～10mm，圆形、星状或有明显的蕨样边缘，可有显著的供血血管。内镜检出病变而且有活动性出血或有黏附的血块才是AD引起出血的依据。胶囊内镜和双气囊小肠镜的应用有助于提高小肠血管发育不良的诊断率。对大量出血患者，动脉造影为首选，其主要征象有：①动脉期可见血管丛，常见于回结肠动脉支的末端；②动脉后期可见静脉早期显影；③充盈的静脉延迟排空，即在其他肠系膜静脉分支造影剂已排空时仍然显影。动脉造影虽能检出血管病变，但要确定它是出血的原因则需在肠腔内看到外溢的造影剂。

局部单发病变可采用内镜下电凝、注射硬化剂及激光等治疗，但再出血机会较多。经动脉滴注血管加压素或注入明胶海绵，有一定疗效，但存在并发症。有报道采用雌激素、沙利度胺治疗，但疗效有待进一步肯定。对急性大量出血或经内科治疗无效者应考虑手术治疗。

（五）先天性动静脉畸形（arteriovenous malformation，AVM）　本病是在胚胎发育期间生长缺陷所致。病变可发生在任何部位，但以四肢为多见。肠道病变主要在直肠和乙状结肠。病灶可很小，也可累及一段肠段。组织学的改变是黏膜下动脉和静脉之间有持续性的先天性的交通，特征性的改变是静脉的"动脉化"，病程较长时可见动脉扩张伴萎缩和硬化。动脉造影是主要的诊断方法。小的病灶可见早期充盈的静脉，大的病变可见动脉或静脉明显扩张。伴有出血的大病灶需要切除累及的肠段，较小的病灶可采用内镜治疗。

（六）遗传性出血性毛细血管扩张（Osler-Weber-Rendo disease）　本病是一种常染色体显性的家族性病变。特点是皮肤、黏膜的毛细血管扩张和反复消化道出血。80%患者有家族史。血管扩张易累及口唇、黏膜（尤其易累及口腔及鼻部）、消化道（尤其是胃、小肠）、肝、肺、视网膜以及中枢神经系统。典型的临床表现为婴幼儿时有反复的鼻出血，10岁以前半数患者有消化道出血，但40岁以前大量出血少见。在无严重贫血和失血情况下，内镜检查容易作出诊断。治疗可采用雌激素、氨基己酸等药物治疗，无效者可经内镜下止血或手术切除肠段。

（七）胃肠道血管瘤　胃肠道任何部位都可发生血管瘤，但最多见于空肠，其次为回肠、结肠。可为单发或多发，蓝紫色无蒂或息肉样。病变常常来自黏膜下血管丛，但有时可累及肌层甚至浆膜层。直径大多<2cm，但直肠病变可较大。

胃肠道血管瘤一般分为毛细血管瘤、海绵状血管瘤和混合型血管瘤。

胃肠道血管瘤的临床表现无特异性，其主要症状为消化道出血和梗阻，有时从幼年开始有慢性间歇性消化道出血，并随年龄增长而加重。腹部平片见到多个移动性钙化点，提示可能存在血管瘤。内镜检查和胶囊内镜可能显示黏膜下肿块或息肉样改变，动脉造影可能发现异常血管丛或充盈缺损及静脉相延迟。对孤立的或数量较少的小病灶可通过内镜治疗，大的或多发病灶需要手术治疗。

（八）皮肤和肠道海绵状血管瘤　1860年有作者描述了皮肤血管痣、肠道病变和消化道出血之间的关系，以后称之为Blue rubber bleb syndrome，借以与其他皮肤血管病变相区别。家族史不常见。血管瘤呈蓝色，高出表面，直径0.1～5cm，直接压迫可排空血管瘤内血液，而留下带皱纹的囊是本病的特点。病变单发或多发，常见于躯干、四肢和面部，但不在黏膜上，可累及胃肠道任何部位，以小肠最常见，如在结肠常在远端。诊断和治疗同胃肠道血管瘤。

参考文献

1. Feuerstadt P, Brandt LJ. Colon ischemia: recent insights and advances. Curr Gastroenterol Rep, 2010, 12(5): 383-390.
2. Zou X, Cao J, Yao Y, et al. Endoscopic findings and clinicopathologic characteristics of ischemic colitis: a report of 85 cases. Dig Dis Sci, 2009, 54(9): 2009-2015.
3. Acosta S. Epidemiology of mesenteric vascular disease: clinical implications. Semin Vasc Surg, 2010, 23(1): 4-8.
4. Björck M, Wanhainen A. Nonocclusive mesenteric hypoperfusion syndromes: recognition and treatment. Semin Vasc Surg, 2010, 23(1): 54-64.

第十五节　肠　梗　阻

蒋炜　杨秉辉

肠梗阻（intestinal obstruction）指由于病理因素发生肠内容物在肠道中通过受阻，为临床常见急腹症之一。起病之初，梗阻肠段先有解剖和功能性改变，继而发生体液和电解质的丢失、肠壁循环障碍、坏死和继发感染，最后可致毒血症、休克、死亡。如能及时予以诊疗，大多能逆转病情的发展，最终治愈。

【分类】

（一）按梗阻的原因分类

1. 机械性肠梗阻　临床上最常见，是指肠壁本身、肠腔内或肠管外的各种器质性病造成肠腔狭窄或闭塞，致使肠内容物通过受阻。

2. 动力性肠梗阻　是指各种原因导致肠壁肌肉舒缩紊乱，失去蠕动能力，肠内容物不能有效排出而产生的梗阻，而肠壁本身并无解剖上的病变。动力性肠梗阻又可分为：

（1）麻痹性肠梗阻：亦称无动力性肠麻痹。因感染、中毒、低血钾、脊髓炎、甲状腺功能减退、腹部手术等原因影响到肠道自主神经系统，致使肠道平滑肌的收缩障碍，使肠管扩张，蠕动消失，不能将肠内容物推向前进而引起。

（2）痉挛性肠梗阻：任何原因引起的肠道副交感神经兴奋，而使肠道处于异常的高动力状态致痉挛，肠内容物不能运行，多为短暂性的，可见于肠道炎症或神经功能紊乱。

3. 缺血性肠梗阻　是指由于肠系膜血管病变引起肠壁缺血，继而引起蠕动障碍造成肠梗阻，见于肠系膜血管血栓形成或栓塞。

（二）按肠壁血供情况分类

1. 单纯性肠梗阻　仅有肠腔阻塞而无肠壁血供障碍，称为单纯性肠梗阻。多见于肠腔内堵塞或肠外肿块压迫所致的肠梗阻。

2. 绞窄性肠梗阻　在肠腔阻塞时，肠壁因血管被压迫而引起缺血坏死，称为绞窄性肠梗阻。多因肠扭转、肠套叠、嵌顿疝、肠粘连等引起。

（三）按梗阻发生的部位分类

1. 小肠梗阻　又可分为：高位小肠梗阻，主要指发生于十二指肠或空肠的梗阻；低位小肠梗阻，主要是指远端回肠的梗阻。

2. 结肠梗阻　多发生于左侧结肠，以乙状结肠或乙状结肠与直肠交界处为多见。

（四）按梗阻的程度分类　可分为完全性梗阻与不完全性（或部分性）梗阻。

（五）按起病的缓急分类　可分为急性肠梗阻与慢性肠梗阻。

各种分类之间是相互关联的，而肠梗阻类型也可随病理过程的演变而转化，例如由单纯性变为绞窄性，由不完全性变为完全性，由慢性变为急性等，随着机械性肠梗阻存在的时间延长，梗阻以上部位肠袢由于过度膨胀以及毒素的吸收、血运障碍等，也可转化为麻痹性肠梗阻。

【病因】

（一）机械性肠梗阻常见的病因

1. 肠管外病因

（1）粘连与粘连带压迫：为最常见的病因。先天性粘连带较多见于小儿，而腹部及盆腔手术、结核性腹膜炎及非特异性腹腔内感染产生的粘连是成人肠梗阻最常见的原因，但少数病例可无腹部手术及炎症史。

（2）疝：腹股沟斜疝、股疝、内疝的嵌顿。

（3）肠扭转：可为原发性及继发性肠扭转，常由于粘连所致。

（4）肠外肿瘤或腹块压迫。

2. 肠腔内阻塞　由胆石、粪石、异物、蛔虫等引起，目前已少见。

3. 肠壁病变

（1）先天性狭窄和闭孔畸形。

（2）炎症、肿瘤、吻合手术及其他因素所致的狭窄，例如炎症性肠病、肠结核、放射性损伤、肿瘤（尤其是结肠癌）、肠吻合术等。

（3）肠套叠，多见于儿童，因息肉或其他肠管病变引起。

（二）动力性肠梗阻常见的病因

1. 麻痹性肠梗阻　可并发于：①腹部大手术后；②腹腔内炎症；③电解质紊乱；④腹膜后炎症或出血破裂等；⑤肠缺血，如肠系膜栓塞等；⑥肾和胸部疾病，如肾周围脓肿、心肌梗死等；⑦全身性脓毒血症；⑧应用某些药物：如吗啡类药物、抗胆碱药物等。

2. 痉挛性肠梗阻　肠道炎症及神经系统功能紊乱均可引起肠管暂时性痉挛，引起痉挛性肠梗阻。

（三）血管性肠梗阻病因　肠系膜动脉栓塞或血栓形成和肠系膜静脉血栓形成为主要病因。

【病理解剖】

单纯性完全性机械性肠梗阻发生后，梗阻部位以上的肠腔扩张。肠壁变薄，黏膜易有糜烂和溃疡发生。浆膜可被撕裂，整个肠壁可因血供障碍而坏死穿孔。梗阻以下部分肠管多呈空虚塌陷。麻痹性肠梗阻时肠管扩张、肠壁变薄。在绞窄性肠梗阻的早期，由于静脉回流受阻，小静脉和毛细血管可发生淤血、通透性增加，甚至破裂而渗出血浆或血液。此时肠管因充血和水肿而呈紫色。继而出现动脉血流受阻、血栓形成，肠壁因缺血而坏死，肠内细菌和毒素可通过损伤的肠壁，进入腹腔。坏死的肠管呈紫黑色，最后可自行破裂。

【病理生理】

肠梗阻的主要病理生理改变为肠膨胀、体液和电解质的丢失以及感染和毒血症，严重程度视梗阻部位的高低、梗阻时间的长短以及肠壁有无血液供应障碍而不同。慢性肠梗阻多为不完全性，其局部变化是梗阻近端肠管长时间的蠕动加强，导致肠壁代偿性增厚和肠腔膨胀，远端肠管变细萎缩；全身性病理生理改变主要表现为营养不良。而急性肠梗阻可引起以下变化：

（一）局部病理生理变化

1. 肠蠕动增加　梗阻近端的肠管蠕动频率和强度均增加，故产生腹痛、肠鸣音亢进；而远端肠管可保持正常蠕动，随着肠内容物的排出，肠管呈塌陷空虚，两者的交界处即为梗阻所在部位。当病情进展时，近端肠管进一步膨胀，终使肠壁平滑肌收缩力减弱直至麻痹。

2. 肠腔扩张、积气积液　梗阻近端积聚大量液体和气体，抑制肠壁黏膜吸收水分并刺激其分泌增加，导致肠腔内液体积聚，使肠膨胀进行性加重。

3. 肠壁充血水肿，通透性增加　随着梗阻时间的延长，肠管内压力增高，致使肠壁静脉回流障碍，引起肠壁通透性增加，甚至引起细菌腹膜炎，严重时肠管可因缺血坏死而溃破穿孔。

（二）全身病理生理变化

1. 水、电解质丢失　高位小肠梗阻时呕吐频繁，当梗阻位于幽门或十二指肠上段，呕吐过多胃酸，则易产生脱水和低氯低钾性碱中毒；若梗阻位于十二指肠下段或空肠上段，则重碳酸盐的丢失严重。低位肠梗阻时，呕吐虽不多见，但因肠黏膜吸收功能降低而分泌液量增多，肠腔中大量积液。此外，过度的肠膨胀影响静脉回流，导致肠壁水肿和血浆外渗，尤以绞窄性肠梗阻时丢失严重，并可导致低血压和低血容量休克。

2. 感染和毒血症　当单纯性梗阻转变为绞窄性时，梗阻近端的肠内容物淤积，细菌繁殖产生大量毒素，由于肠壁通透性的增加，细菌和毒素可透过肠壁引起肠源性的腹腔内感染，并经腹膜吸收导致全身性中毒。严重的腹膜炎和毒血症是导致肠梗阻患者死亡的主要原因。

3. 休克　急性肠梗阻若不及时治疗，大量的水、电解质丧失引起血容量减少，加之感染和中毒，极易导致中毒性休克。

4. 心肺功能障碍　肠腔扩张致腹压增高时，横膈上升，腹式呼吸减弱，影响肺内气体交换；同时腹压增高亦使下腔静脉血液回流障碍，加之血容量减少，进一步影响到心排血量。

总之，高位肠梗阻容易引起水、电解质紊乱，低位肠梗阻易产生肠腔膨胀、感染和中毒。绞窄性肠梗阻容易导致休克，闭袢性肠梗阻容易引起肠穿孔和腹膜炎。而在不同类型肠梗阻后期，各种病理生理变化均可出现。

【临床表现】

（一）临床症状

1. 腹痛　常为最先出现的症状，多表现为阵发性绞痛，其程度和间歇期的长短则视梗阻部位的高低和病情的缓急而异。一般而言，十二指肠、上段空肠梗阻时因呕吐起减压作用、低位回肠梗阻因肠胀气抑制肠蠕动，患者绞痛较轻。而急性空肠梗阻时绞痛较剧烈，常每 2～5 分钟即发作 1 次。不完全性肠梗阻腹痛在一阵肠鸣或排气后可见缓解。慢性肠梗阻亦然，且间歇期亦长。结肠梗阻时除阵发性绞痛外可有持续性钝痛，此种情况的出现应注意有闭袢性肠梗阻即肠段两端梗阻的可能性。若腹痛的间歇期不断缩短，或疼痛呈持续性伴阵发性加剧，且疼痛较剧烈时，则肠梗阻可能是单纯性梗阻发展至绞窄性肠梗阻的表现，若肠壁已发生缺血坏死则呈持续性剧烈腹痛。当肠梗阻发展至晚期，梗阻部位以上肠管过度膨胀，收缩能力减弱，则阵痛的程度和频率都降低；当出现麻痹性肠梗阻，则无绞痛发作，而呈持续性胀痛。

2. 呕吐　肠梗阻患者几乎都有呕吐，程度和性质与梗阻程度和部位有密切关系。肠梗阻的早期为反射性呕吐，而后期则为反流性呕吐。梗阻部位越高，呕吐出现愈早、愈频繁，呕吐物为胃液、十二指肠液和胆汁；低位肠梗阻时，呕吐出现较晚，呕吐物为粪样液体，或有粪臭味。绞窄性肠梗阻时，呕吐物为血性或棕褐色。而麻痹性肠梗阻的呕吐往往为溢出性。结肠梗阻呕吐少见，但后期回盲瓣因肠腔过度充盈而关闭不全时亦有较剧烈的呕吐，吐出物可含粪汁。

3. 腹胀　腹胀一般在肠梗阻发生一段时间后才出现，其程度与梗阻部位有关。高位小肠梗阻由于频繁呕吐多无明显腹胀；低位小肠梗阻或结肠梗阻的晚期常有显著的全腹膨胀。肠扭曲引起的闭袢性梗阻的肠段膨胀很突出，常呈不对称的局部膨胀。麻痹性肠梗阻时，全部肠管均膨胀扩大，故腹胀显著。

4. 便秘和停止排气　完全性肠梗阻时，患者排便和排气现象消失。但在高位小肠梗阻的最初 2～3 日，如梗阻以下肠腔内积存了粪便和气体，则仍有排便和排气现象，不能因此否定完全性梗阻的存在；同样，在绞窄性肠梗阻如肠扭转、肠套叠以及结肠癌所致的肠梗阻等都仍可有血便或脓血便排出。

5. 全身症状　单纯性肠梗阻患者一般无明显全身症状，但呕吐频繁和腹胀严重者必有脱水。血钾过低者有疲惫、嗜睡、乏力和心律失常等症状。绞窄性肠梗阻患者全身症状最显著，早期即有虚脱，很快进入休克状态。伴有腹腔感染者，腹痛持续并扩散至全腹，同时有畏寒、发热、白细胞增多等感染和毒血症表现。

（二）体征

1. 全身情况　一般表现为急性痛苦面容，神志清楚，呼吸受限、急促；有酸中毒时，呼吸深而快。当有脱水情况时，患者可表现为唇干舌燥，眼窝及两颊内陷，皮肤弹性消失。若出现休克症状，可出现神志委靡、淡漠、恍惚，甚至昏迷。此时患者可有脉快、面色苍白、出冷汗、四肢厥冷、血压下降等表现。

2. 腹部体征

（1）腹部膨胀：高位小肠梗阻多在上腹部，低位小肠梗阻多在中腹部，麻痹性肠梗阻则呈全腹膨隆。

（2）肠型和蠕动波：在慢性肠梗阻和腹壁较薄的病例，肠型和蠕动波特别明显。

（3）肠鸣音（或肠蠕动音）亢进或消失：机械性肠梗阻绞痛发作时，在梗阻部位经常可听到肠鸣音亢进，如一阵密集气过水声；肠腔明显扩张时，蠕动音可呈高调金属音性质。在麻痹性肠梗阻或机械性肠梗阻并发腹膜炎时，肠蠕动音极度减少或完全消失。

（4）腹部压痛：常见于机械性肠梗阻，压痛伴肌紧张和反跳痛主要见于绞窄性肠梗阻，尤其是并发腹膜炎时。

（5）腹块：在成团蛔虫、肠套叠或结肠癌所致的肠梗阻，往往可触到相应的腹块，压痛明显的部位往往为病变所在，痛性包块常为受绞窄的肠袢。蛔虫性肠梗阻时可为柔软索状团块，回盲部肠套叠时腊肠样平滑包块常在右中上腹，腹外疝嵌顿多为圆形突出腹壁的压痛性肿块，而癌肿性包块多坚硬而压痛较轻。直肠指检时可触及直肠内外的肿

块或肠套叠的底部。

（三）实验室检查 单纯性肠梗阻早期各种化验检查变化不明显，梗阻晚期或有绞窄时，血红蛋白与血细胞比容因脱水和血液浓缩而升高。单纯性肠梗阻时白细胞计数正常或轻度增高，绞窄性肠梗阻时明显升高，中性粒细胞数也增加。血气分析及血清钾、钠、氯的变化可反映酸碱平衡和电解质紊乱的情况。呕吐物和粪便检查有大量红细胞或隐血阳性，应考虑肠管有血运障碍。

（四）X线检查 X线检查是诊断急性肠梗阻的常用和首选的方法，可为明确梗阻是否存在、梗阻的位置、性质以及梗阻的病因提供依据。

1. X线腹部平片 肠管的气液平面是肠梗阻特有的X线表现，摄片时最好取直立位，若体弱不能直立时可取侧卧位。一般在肠梗阻发生4～6小时后，即可见肠腔内积气，立位片可见多个液平面，位置高低不等，呈阶梯状，伴有倒"U"形扩张的曲影。空肠梗阻时，扩张的小肠影位于腹部中央，呈横向排列，空肠黏膜皱襞展平消失、肠皱襞呈环形伸向腔内，环形皱襞呈"鱼肋骨刺状"。而回肠梗阻时，皱襞黏膜较平滑，至晚期时小肠肠袢内多个液平面出现，典型的呈阶梯状。而结肠梗阻时梗阻近端肠腔内扩张积气，回盲瓣闭合良好时形成闭袢样梗阻，结肠扩张十分明显，尤以右半结肠更为显著。结肠梗阻时小肠充气和液平面常不明显，由于结肠胀气，腹腔外形呈"镜框形"。

2. X线造影 多用于慢性不完全性肠梗阻或缓解期，以明确梗阻的部位和病因。但肠梗阻时钡剂通过时间长，可能加重或延误治疗，多不宜采用钡剂造影检查。而水溶性碘油造影，视梗阻部位，特别是高位梗阻时，可以了解梗阻的原因及部位。考虑有结肠梗阻时，行钡剂灌肠有助于与小肠梗阻的鉴别。在怀疑肠套叠、乙状结肠扭转或结肠肿瘤时，可行稀钡灌肠以助诊断。

（五）纤维结肠镜检查 慢性不完全性结肠梗阻患者在钡剂灌肠不能明确诊断时，可考虑纤维结肠镜检查。

【诊断与鉴别诊断】

典型的肠梗阻不难诊断。其诊断要点为：①有腹痛、腹胀、呕吐、肛门停止排气排便四项主要症状；②腹部检查可见肠型、腹部压痛、肠鸣音亢进或消失；③X线腹部透视或摄片检查可见肠腔明显扩张与多个液平面。符合上述诊断要点的病例，肠梗阻可以确诊，但要重视其病因的分析判断。例如有腹部手术或外伤史、有结核性腹膜炎或腹腔内其他炎症病史者应考虑粘连性肠梗阻可能。如在便秘或餐后劳动或剧烈活动后发生急性腹痛、呕吐、腹胀者，应考虑肠扭转可能。如出现痉挛性腹痛、腹部肿块、黏液血便者，尤其发生于小儿，应考虑肠套叠可能。腹部检查应包括腹股沟部以排除腹外疝嵌顿；直肠指检应注意有无粪块充填、直肠内肿瘤等。新生儿肠梗阻以肠道先天性畸形为多见；3岁以内儿童以肠套叠多见；在儿童中，蛔虫引起肠堵塞偶可见到。青、中年患者的常见病因是肠粘连、嵌顿性外疝和肠扭转，而老年人的常见病因是结肠癌、乙状结肠扭转和粪块堵塞。

对病因的判断虽重要，但从临床治疗的角度来说，判别梗阻的类型与治疗方案的选择更密切相关。应考虑的鉴别如下：

1. **机械性肠梗阻和动力性肠梗阻的鉴别** 首先要从病史上分析有无机械性梗阻因素。机械性肠梗阻的特征是阵发性肠绞痛、肠鸣音亢进和非对称性腹胀；而麻痹性肠梗阻的特征为无绞痛、肠鸣音消失和全腹均匀膨胀；痉挛性肠梗阻可有剧烈腹痛突然发作和消失，间歇期不规则，肠鸣音减弱而不消失，但无腹胀。X线腹部平片有助于三者的鉴别：机械性梗阻的肠胀气局限于梗阻部位以上的肠段；麻痹性梗阻时，全部胃、小肠和结肠均有胀气，程度大致相同；痉挛性梗阻时，肠无明显胀气和扩张。每隔5分钟拍摄正、侧位腹部平片以观察小肠有无运动，常可鉴别机械性与麻痹性肠梗阻。

2. **单纯性肠梗阻和绞窄性肠梗阻的鉴别** 绞窄性肠梗阻常发生于单纯性机械性肠梗阻的基础上，一般认为出现下列征象应疑有绞窄性肠梗阻：①急骤发生的剧烈腹痛持续不减，或由阵发性绞痛转变为持续性腹痛，疼痛的部位较为固定。若腹痛涉及背部提示肠系膜受到牵拉，更提示为绞窄性肠梗阻。②腹部有压痛、反跳痛和腹肌强直，肠鸣音亢进可不明显。③腹胀不对称，腹部触及有压痛的肿块（胀大的肠袢）。④呕吐物、胃肠减压引流物、腹腔穿刺液含血液，亦可有便血。⑤全身情况恶化出现早、进展快，毒血症表现明显，病情急剧恶化可出现休克征象，若梗阻不能解除，抗休克治疗改善将不显著。⑥经胃肠减压后，腹胀减轻，但腹痛发作无明显减少。⑦X线平片检查可见孤立、凸出胀大的肠袢，不因时间而改变位置，或有假肿瘤阴影。临床不能除外绞窄性肠梗阻者，应在积极准备下，及时手术探查为宜。

3. **小肠梗阻和结肠梗阻的鉴别** 高位小肠梗阻呕吐频繁而腹胀较轻，低位小肠梗阻则反之。结肠梗阻的临床表现与低位小肠梗阻相似。但X线腹部平片检查则可区别。小肠梗阻时充气的肠袢遍及全腹，液平较多，而结肠则不显示。若为结肠梗阻则在腹部周围可见扩张的结肠和袋形，小肠内积气则不明显。

4. **完全性肠梗阻和不完全性肠梗阻的鉴别** 完全性肠梗阻多为急性发作而且症状明显，不完全性肠梗阻则多为慢性梗阻，症状不明显，往往为间歇性发作。X线平片检查完全性肠梗阻者肠袢充气扩张明显，不完全性肠梗阻则肠袢充气扩张不明显。

【治疗】

肠梗阻的治疗方法取决于梗阻的病因、性质、部位、病情和患者的全身情况。但不论采取何种治疗方法，纠正肠梗阻所引起的脱水、电解质和酸碱平衡的紊乱，行胃肠减压

以改善梗阻部位以上肠段的血液循环以及控制感染等皆属必要。

（一）纠正脱水、电解质丢失和酸碱平衡紊乱　纠正水、电解质紊乱和酸碱失衡是极为重要的基础治疗措施。首先根据病程、临床表现等估计液体丢失量和欠缺的正常需要量，再根据心、肾功能确定单位时间的输液量。一般成人症状较轻的约需补液1500ml，有明显呕吐的则需补液3000ml，而伴周围循环衰竭和低血压时则需补液4000ml以上。最基本的溶液是葡萄糖盐水或乳酸钠林格液及5%葡萄糖各半，并根据血清电解质和血气分析结果加以调整，并应监测尿量及中心静脉压的变化。单纯性肠梗阻早期，上述生理紊乱较易纠正，但在绞窄性肠梗阻和机械性肠梗阻晚期，尚需补给全血或血浆、白蛋白等方能有效地纠正循环障碍。

（二）胃肠减压　胃肠插管减压可减轻腹胀，有利于肠壁循环的恢复，避免吸入性肺炎的发生。少数轻型单纯性肠梗阻经有效的减压后肠腔可恢复通畅。对拟手术治疗的患者胃肠减压可减少手术操作困难，增加手术的安全性。结肠梗阻发生肠膨胀时，插管减压无效，常需手术减压。

（三）控制感染和毒血症　肠梗阻时间过长或发生绞窄时，肠壁和腹膜常有多种细菌感染，积极地采用以抗革兰阴性杆菌及厌氧菌为重点的广谱抗生素静脉滴注治疗十分重要，可以显著降低肠梗阻的死亡率。

（四）解除梗阻、恢复肠道功能

1. 非手术治疗　对一般单纯性机械性肠梗阻，尤其是早期不完全性肠梗阻可作非手术治疗。早期肠套叠、肠扭转引起的肠梗阻亦可在严密的观察下先行非手术治疗，动力性肠梗阻除非伴有外科情况，不需手术治疗。

除前述各项治疗外尚可加用下列措施：

（1）中药：复方大承气汤：川朴15g，炒莱菔子30g，枳实9～15g，桃仁9g，生大黄9～15g（后下），芒硝9～15g（冲）。适用于一般肠梗阻、气胀较明显者。甘遂通结汤：甘遂末1g（冲），桃仁9g，赤芍15g，生牛膝9g，厚朴15g，生大黄15～24g（后下），木香9g。适用于较重的肠梗阻、积液较多者。上述中药可煎成200ml，分次口服或经胃肠减压管注入。

（2）油类：可用液状石蜡、生豆油或菜油200～300ml分次口服或由胃肠减压管注入。适用于病情较重、体质较弱者。

（3）麻痹性肠梗阻如无外科情况可用新斯的明注射、腹部芒硝热敷等治疗。

（4）内镜治疗：可内镜直视下实施乙状结肠扭转纤维肠镜复位，同时通过肛管对扭转部位进行减压。在肠梗阻的治疗中，还可采用内镜取异物、取嵌顿物。

（5）若为肠套叠亦可用空气钡灌肠法使之复位解除梗阻

（6）针刺足三里、中脘、大枢、内关、合谷、内庭等穴位可作为辅助治疗。

2. 手术治疗　绝大多数机械性肠梗阻需作外科手术治疗，缺血性肠梗阻和绞窄性肠梗阻更应及时手术处理。

（1）手术指征：①积极非手术治疗无效，临床症状不缓解或有加重者；②绞窄性肠梗阻及不能除外绞窄性肠梗阻者也应及时手术处理；③有腹膜刺激体征者。

（2）外科手术的主要内容为：①松解粘连或嵌顿性疝，整复扭转或套叠的肠管等，以消除梗阻的局部原因；②切除坏死的或有肿瘤的肠段，引流脓肿等，以清除局部病变；③肠造瘘术可解除肠膨胀，肠吻合术可绕过病变肠段，恢复肠道的通畅。通过肠道介入治疗，放置可弯曲具有膨胀性能的金属支架，通过十二指肠或结肠肠管狭窄处以恢复肠腔通畅，可使肠梗阻及时缓解，主要用于无法手术切除的肿瘤引起的肠梗阻或作为外科手术前的减压治疗，以改善整体情况，增加对手术的耐受性。

【预后】

单纯性肠梗阻的死亡率约在3%左右，而绞窄性肠梗阻则可达10%～20%。改善预后的关键在于早期诊断、及时处理。

附：慢性假性肠梗阻

假性肠梗阻（intestinal pseudo-obstruction，IPO）是一种有肠梗阻的症状和体征，但无机械性梗阻证据的综合征。按发病的急缓分为急性和慢性（复发性）两类，前述的麻痹性肠梗阻即为急性假性肠梗阻，此处介绍慢性假性肠梗阻。

原发性假性肠梗阻的病因主要是肠壁平滑肌或肠肌神经丛病变所引起，可表现为家族性（30%患者）或散发性发病，遗传方式主要为常染色体显性遗传。继发性假性肠梗阻可继发于多种基础疾病，如结缔组织病、淀粉样变性、原发性肌病（肌强直性营养不良、进行性肌营养不良）、神经系统疾病（帕金森病、家族性自主神经功能障碍等）、内分泌病（黏液性水肿、糖尿病、嗜铬细胞瘤等）以及药物因素（酚噻嗪类、三环类抗忧郁药、抗帕金森病药等）、手术因素（如空回肠旁路术等）等。

患者的症状多始于儿童或青春期，少数在30～40岁时才出现。病程通常是急性发作与缓解反复交替。发作时有程度不等的恶心、呕吐、腹痛、腹泻或脂肪泻；缓解期可无或只有较轻的症状，如腹胀等。并可影响到全消化道或某一局部，其中以小肠梗阻的症状表现最为明显。如只累及十二指肠，可表现为巨十二指肠，常有大量呕吐和体重减轻，易被误诊肠系膜上动脉综合征。如只累及结肠则主要表现为慢性便秘和反复粪块嵌塞。有的病例有膀胱排空障碍。X线检查可见受累的食管、胃、小肠和结肠显著扩张、运行迟缓。

假性肠梗阻的诊断应结合病史、体征、实验室检查、X

线表现与食管及小肠测压等，继发性假性肠梗阻患者可查出神经系统的症状与体征。除外机械性肠梗阻是诊断假性肠梗阻的重要条件，影像学及内镜检查可有助于鉴别诊断。

假性肠梗阻治疗原则：主要是缓解临床症状，减少并发症，保持营养与维持电解质平衡，改善和恢复肠动力。急性结肠假性肠梗阻患者易引起肠穿孔，死亡率高，在保守治疗无效情况下可采用硬膜外麻醉或结肠镜下减压。除对病变局限的假性肠梗阻如巨十二指肠和巨结肠采用节段性肠切除外，应尽量避免外科手术治疗。

参考文献

1. 谭海燕，刘军. 肠梗阻//于皆平，沈志祥，罗和生. 实用消化病学. 北京：科学出版社，2007：609.

2. Stanghellini V, Cogliandro RF, de Giorgio R, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction: manifestations, natural history and management. Neurogastroenterol Motil, 2007, 19 (6): 440-452.

3. Jackson PG, Raiji MT. Evaluation and management of intestinal obstruction. Am Fam Physician, 2011, 83 (2): 159-165.

18

第七章　腹膜疾病

第一节　腹　膜　炎

蒋炜　杨秉辉

腹膜炎(peritonitis)是由感染、化学性物质(如胃液、肠液、胆汁、胰液等)或损伤引起的腹膜炎症，其中以细菌感染引起者最多。

【病因】

产生腹膜炎的病因主要有下列几种：

(一) 腹内脏器的急性穿孔与破裂　空腔脏器(胃肠道、胆囊)因溃疡或坏疽性病变进展而突然发生穿孔，而实质脏器也可因脓肿或癌肿而发生破裂。

(二) 腹腔内脏器急性感染的扩散　如急性阑尾炎、胆囊炎、憩室炎、女性生殖道上行性感染等。

(三) 腹腔内脏器缺血　如肠套叠、肠扭转、嵌顿性疝、肠系膜血管栓塞或血栓形成等引起绞窄性肠梗阻。

(四) 腹部外伤　如外伤穿破空腔脏器或将外界细菌引入腹腔，或腹部撞伤使内脏发生破裂。

(五) 腹部手术　如手术因素使局部感染扩散、缝合口溢漏，腹腔穿刺放液或腹膜透析时忽视无菌操作。

(六) 血行播散性感染　病菌由腹外病灶经血行或淋巴播散而感染腹膜，称为原发性腹膜炎。

【发病机制】

腹膜炎的病理变化常因感染的来源和方式、病原菌的毒力和数量、患者的免疫力不同而有明显差异。感染一旦进入腹腔，腹膜立即出现炎症反应，表现为充血、水肿、渗液。渗液中含有大量纤维蛋白，可促使肠袢、大网膜和其他内脏在腹膜炎症区粘连，限制炎症的扩展。如果未能去除感染病灶、修补穿孔内脏或进行腹腔引流，或因细菌毒力过强、数量过多，或由于患者免疫功能低下，则感染扩散形成弥漫性腹膜炎。经保守治疗后炎症可逐步吸收，渗出的纤维蛋白可以机化，引起腹膜、肠袢、网膜之间的粘连，可有机械性肠梗阻后患。若及时经手术引流、冲洗则有可能避免。

【病理生理】

急性腹膜炎形成后，腹腔渗液中大量细菌与毒素经腹膜吸收、循淋巴管进入血液。初期，肠蠕动增加，继而减弱并发展为肠麻痹，肠腔内大量液体气体积聚，肠壁、腹膜、肠系膜水肿致大量炎性渗出物进入腹腔，造成大量水、电解质、蛋白质丢失，血容量锐减。在血容量降低和毒血症的共同作用下，肾上腺皮质分泌大量儿茶酚胺，导致心率加快、血管收缩。抗利尿激素与醛固酮的分泌增加则导致水钠潴留，并引发低钠血症。细胞外液的减少和酸中毒使心排血量降低，心脏收缩功能减退。而腹胀、膈肌上抬又使患者通气量降低，呼吸急促，导致组织低氧血症。在低血容量、低心排出量及抗利尿激素与醛固酮增加共同作用下，肾小球滤过率降低，尿量减少。由于代谢率增高而组织灌流不足，以致产生乳酸血症。

【分类】

传统上把腹膜炎分为原发性腹膜炎、继发性腹膜炎和腹腔脓肿。Wittmann根据Rotstein和Meakins提出的"第

三类腹膜炎”的概念，以腹膜炎的病因为分类，分为原发性腹膜炎、继发性腹膜炎（急性、化脓性）、第三类腹膜炎与腹腔脓肿四大类。此外也有根据病因、临床经过、发病部位将腹膜炎分为非细菌性（化学性）和细菌性；急性、亚急性（术后腹膜炎）和慢性（一般为特殊感染）；局限性和弥漫性腹膜炎。

一、原发性腹膜炎

原发性腹膜炎又称自发性细菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis，SBP），是一种临床上相对少见的急性或亚急性弥漫性细菌性腹膜炎，而腹腔内无明显的感染源。

原发性腹膜炎多见于儿童，成年人以女性相对多见，下列情况易发生：①肾病综合征：引起的腹膜炎占儿童革兰阳性菌腹膜炎的2/3，3%～5%的肾病综合征的患儿发生原发性腹膜炎；②肝硬化腹水：成年人原发性腹膜炎最多见的原因；③免疫缺陷：包括恶性肿瘤及使用免疫抑制剂，或进行器官移植者；④系统性红斑狼疮；⑤其他部位的感染引起的菌血症者。

【临床表现】

起病突然，有腹痛、发热与呕吐，体温常高达39℃以上，疼痛和压痛为全腹性，但以中下腹明显，腹肌紧张不常见。腹部叩诊有移动性浊音。直肠指检在膀胱直肠陷凹或直肠子宫陷凹有触痛，但无肿块。

【辅助检查】

腹水中白细胞计数＞0.3×10^9/L，其中中性粒细胞比例＞0.8则认为有感染，但低于此标准也不能除外感染的可能。临床上可分为3个亚型：①细菌培养阳性加腹水中性粒白细胞增加；②细菌培养阴性但中性粒白细胞增加；③细菌性腹水，指腹水培养阳性而中性粒细胞不增加。致病菌多为单一菌种，其中2/3为肠道菌。X线腹部平片常见小肠、结肠均匀充气，双侧腹脂线消失。

【诊断与鉴别诊断】

原发性腹膜炎一般具有全身中毒症状重而腹部体征相对较轻的特点。临床上对腹水患者、菌血症患者以及免疫功能低下患者，如出现腹膜炎表现，需考虑原发性腹膜炎存在，进行腹腔穿刺液镜检、生化检测及细菌学检查，可有助于诊断。如诊断仍有困难，尤其不能排除继发性腹膜炎可能时，可考虑剖腹探查。

【治疗】

以非手术治疗为主，一旦临床考虑为原发性腹膜炎，就应给予经验性抗菌治疗，首选头孢菌素类（如头孢噻肟）或第三代喹诺酮类抗生素，再根据腹水细菌涂片及培养结果选择或改用合适的抗生素，同时应积极加强支持治疗。并应积极治疗原发疾病。难以与继发性腹膜炎区别时可进行剖腹探查，术中如确定为原发性腹膜炎，可在腹腔灌洗后关闭腹腔而不置引流。

【预后】

由于早期诊断、早期有效处理以及新型抗生素的应用，原发性腹膜炎的死亡率已大大降低。对高危人群除积极治疗原发疾病外，可采用选择性清洁肠道治疗（如口服喹诺酮类抗生素或调节肠道菌群制剂）预防原发性腹膜炎的发生。

二、继发性腹膜炎

继发性腹膜炎（secondary peritonitis）是由腹内脏器炎症、外伤、梗阻、血管栓塞或术后并发症引起。最常见于急性阑尾炎穿孔，其次为胃、十二指肠溃疡穿孔。

【临床表现】

急性腹痛是最常见的症状，多起始于原发病变处，呈持续性剧痛而后涉及邻近部位乃至全腹，但仍以原发病变处最显著。空腔脏器穿孔引起弥漫性腹膜炎时，为骤然产生强烈的全腹疼痛。深呼吸、咳嗽及改变体位时可加剧腹痛。患者多有食欲缺乏，并常有恶心和呕吐；常有发热，一般在38～40℃，伴间歇性寒战。重症弥漫性腹膜炎有低血压或休克表现。

腹部视诊腹式呼吸变浅；触诊可发现典型的腹膜炎三联征：腹部压痛、腹壁肌肉痉挛和反跳痛，局限性腹膜炎时，三者局限于腹部的一处，而在弥漫性腹膜炎，全腹有压痛和反跳痛，甚至“板样强直”。但在极度衰弱患者，腹膜刺激征可很轻微或缺如；叩诊腹部呈鼓音，肝浊音界有时缩小或消失，腹腔内有多量渗出液时，可查出移动性浊音；听诊肠鸣音减弱或消失。

腹膜炎全身并发症主要有休克、肠麻痹和以肺、肾为主的多脏器功能衰竭，败血症见于30%患者，常由大肠杆菌和脆弱类杆菌引起。局部并发症主要有腹内脓肿与粘连。

【辅助检查】

1. 实验室检查　常见外周血白细胞计数及中性粒细胞比例增加，但在严重的弥漫性腹膜炎，由于大量白细胞渗入腹腔，周围血中白细胞数可能不高，但中性粒细胞比例仍高。酸中毒与电解质紊乱常见。腹腔渗液为脓性，培养常可获得病原菌。

2. X线检查　腹部立、卧位平片示膈下游离气体有助于消化道穿孔的诊断。腹部平片示大小肠广泛充气和多个小液平是肠麻痹的征象。腹脂线模糊、消失为腹膜炎征象。膈肌上抬和胸腔少量积液是急性弥漫性腹膜炎常见的间接征象。

3. 腹部超声实时检查和CT检查 有助于了解原发病因。

【诊断与鉴别诊断】

继发性腹膜炎的诊断一般不难。但在老人与儿童、肥胖者、全身免疫功能低下者、原发感染病灶在盆腔者以及术后仍在使用镇痛药者，由于症状和体征不明显故特别应加注意以免误诊。

诊断性腹腔穿刺对于腹膜炎诊断极为重要。若为脓性渗液，腹膜炎诊断即可确立，但仍应进行细菌学检查；若为血性则需考虑有肠坏死、脾破裂、肝癌结节破裂可能。X线腹部平片以及B超、CT检查有助于确定腹膜炎的原发病变。

原发性腹膜炎与继发性腹膜炎临床表现相似，但治疗措施迥异，故应注意鉴别。两者的鉴别要点如下：①原发性腹膜炎主要见于肝硬化腹水、肾病综合征等免疫功能减退的患者及婴幼儿，尤其是10岁以下的女童。而继发性腹膜炎则多无此特点。②原发性腹膜炎腹部体征中的“腹膜炎三联征”不及继发性腹膜炎明显。③腹腔内有无原发感染病灶，是原发性腹膜炎与继发性腹膜炎区别的关键。X线检查如发现膈下游离气体则是继发性腹膜炎的证据。④腹腔穿刺，取腹水或腹腔渗液做细菌涂片与培养检查，原发性腹膜炎都为单一细菌感染，而继发性腹膜炎几乎皆是混合性细菌感染。

【治疗】

一般而言，急性继发性腹膜炎的诊断一旦明确，而又已查明或已推测到原发病灶之所在，若患者情况许可，应尽早施行手术治疗，并同时冲洗、引流腹腔脓性渗出物。对已有局限化或局限化趋势的腹膜炎患者，或年老体衰、中毒症状严重者，则可先行内科支持治疗，并密切观察病情的演变，一旦必要时仍需手术治疗。内科支持治疗包括：

1. 卧床休息 宜前倾30°～45°的半卧位，若休克严重则自当取平卧位。

2. 禁食及鼻胃管减压。

3. 纠正体液、电解质及酸碱平衡的紊乱 给予充分的输液，务使每日的尿量在1500ml左右，若能根据中心静脉压测定结果考虑输液量最好，同时应注意补充适量的氯化钾或钠盐。

4. 静脉内高营养治疗 予葡萄糖、脂肪乳剂及氨基酸溶液，改善患者的全身情况及增强免疫力。

5. 抗生素治疗 为急性腹膜炎最重要的内科疗法。继发性腹膜炎常为多种需氧菌与厌氧菌的混合感染，为覆盖可能的病原菌，有推荐采用氨基糖苷类、甲硝唑加氨苄西林钠或头孢菌素的三联用药。而第三代头孢菌素具有广谱和肝、肾毒性低的特性，与甲硝唑合用在目前临床上较常用。当然，如能获得病原菌、依据药敏试验结果选用抗生素更佳。

6. 镇痛 剧烈疼痛或烦躁不安者，如诊断明确，可酌用哌替啶等药物。

7. 如有休克应积极进行抗休克治疗。

【预后】

由于诊断和治疗水平的进步，急性腹膜炎的预后已较过去改善，但病死率仍在5%～10%左右。小儿、老人及伴心、肺、肾疾病与糖尿病者预后差。因此，对可能引起腹膜炎的腹腔内炎症性疾病及早进行适当治疗是预防腹膜炎的根本措施。任何腹腔手术甚至包括腹腔穿刺等皆应严格执行无菌操作，肠道手术前应给予抗菌药物口服可减少腹膜炎的发生。

三、第三类腹膜炎

随着广谱抗生素和免疫抑制剂的应用，1990年Rotstein与Meakins观察到有一部分腹膜炎患者经过积极治疗，腹腔感染持续存在，仍然表现为弥漫性腹膜炎，同时伴有低热、心血管动力参数和代谢亢进，但剖腹探查时并无继发性腹膜炎的局限性脓肿，而仅有散在的或未全局限的血清脓性液积聚。它们称之为第三类腹膜炎(tertiary peritonitis，TP)。此后，各国学者对此产生了一些不同认识，Nathens通过对ICU的腹腔感染患者的回顾性研究将第三类腹膜炎定义为：原发性腹膜炎或继发性腹膜炎经过积极的治疗，腹腔内感染仍然持续存在或治愈后复发的腹腔感染，并认为其具有复杂院内感染的特征；而Reemst则认为第三类腹膜炎是一种弥漫性的腹膜炎，经细菌培养证实无病原菌，或为真菌感染，或为致病性弱的病原菌。国内有学者认为腹部创伤手术后或腹部大手术后经积极治疗的存活病例，在恢复期出现的复发性或持续性腹膜炎亦为第三类腹膜炎。

第三类腹膜炎常发生于重危患者，常导致多脏器功能衰竭以至死亡，主要是由于宿主免疫功能低下所致。其致病菌主要来源于肠道菌群易位，以肠球菌、念珠菌和凝固酶阴性的葡萄球菌最为常见。第三类腹膜炎目前尚无统一的治疗模式，主要治疗措施包括全身支持治疗、控制感染与污染源以及有效的抗生素治疗。因此预防是关键，最重要的措施是在第一次剖腹引流时控制感染源、尽量去除坏死组织和感染源；其次，选择抗生素时应针对肠球菌和耐药的革兰阴性菌，对于高危患者可考虑预防性抗真菌治疗。

参考文献

1. 潭诗云，沈志祥. 感染性腹膜炎//于皆平，沈志祥，罗和生. 实用消化病学. 北京：科学出版社，2007：1025.

2. Matuszkiewicz-Rowinska J. Update on fungal peritonitis and its treatment. Perit Dial Int，2009，29（suppl 2）：S161-S165.

3. Lee JM, Han KH, Ahn SH. Ascites and spontaneous bacterial peritonitis: an Asian perspective. J Gastroenterol Hepatol, 2009, 24 (9): 1494-1503.

4. Rotstein OD, Meakins JL. Diagnostic and therapeutic challenges of intra-abdominal infections. World J Surg, 1990, 14(2): 159-166.

第二节　恶性腹膜间皮瘤

刘天舒

恶性腹膜间皮瘤(malignant peritoneal mesothelioma)起源于腹膜的间皮细胞，是一种致命的进展性恶性肿瘤。本病恶性程度高，早期诊断有困难，尚无确切有效的治疗手段，故病死率高，预后极差。根据工业化国家的登记资料，恶性间皮瘤年发病率水平约为1～2/10万人，男性胸膜间皮瘤与腹膜间皮瘤病例数之比为9∶1，女性则小于3∶1。由于石棉的使用率不同，恶性间皮瘤的发病率在不同国家间的差异不断扩大。

【病因与发病机制】

石棉是恶性间皮瘤的首要致病因素，据统计70%～85%的恶性间皮瘤患者有石棉接触史。石棉被人体吸入肺内后不能被吞噬细胞消化，引起反应性多核吞噬细胞增生失控，间皮细胞变异，最终发生癌变。其他潜在致病或协同因素包括：暴露于其他天然纤维(毛沸石和氟浅闪石)或人造纤维、电离辐射和猿猴空泡病毒40(SV40)。SV40是一种DNA病毒，可阻断抑癌基因，对人和鼠均有强致癌性。此外，遗传因素可增加恶性间皮瘤的易感性，有助于该病的发生，与家族性间皮瘤有关。

【病理】

1. 分型　根据肿瘤的生长方式和大体形态可将恶性腹膜间皮瘤分为局限型和弥漫型。局限型极为少见，肿瘤通常具有包膜，主要侵犯局部腹膜；弥漫型在临床上最为常见，其病变可发生于腹膜的任何部位。根据组织学形态可分为3个亚型：上皮型、肉瘤型和双相型(或混合型)。上皮型较常见，约占60%～75%，预后较好；肉瘤型约占20%，预后最差。

2. 分期　目前尚无普遍接受的分期方法。Butchart等将腹膜恶性间皮瘤分为4期：Ⅰ期：肿瘤局限于腹膜；Ⅱ期：肿瘤侵犯腹腔内淋巴结；Ⅲ期：肿瘤向腹腔以外淋巴结转移；Ⅳ期：远处血行转移。该分期有助于选择治疗方法，但对原发肿瘤及转移淋巴结的描述不够准确，无法估计生存期。

【临床表现】

恶性腹膜间皮瘤起病隐匿，早期症状不明显。临床上多表现为不明原因的腹痛、腹胀、腹部包块、腹水及消化功能紊乱等。腹痛多为慢性持续性隐痛，亦有急性腹痛，顽固性腹痛是其共同特点。60%以上的患者有迅速增长的腹水，腹水量大且顽固，多为血性渗出液，抽液后增长快。此外常伴有体重减轻、发热、乏力等症状，少数患者可有慢性肠梗阻、低血糖、血小板增多症、血栓栓塞、贫血等表现。体检可发现腹部膨隆、腹肌硬韧，腹部和直肠指诊可扪及肿块。

【辅助检查】

1. 实验室检查　常见贫血和低蛋白血症，偶有血小板增多。部分患者可出现CA125和CA153升高，但无特异性。近年来通过蛋白质组学发现恶性间皮瘤患者的血清中可溶性间皮素相关肽(soluble mesothelin related peptides, SMRP)和骨桥蛋白水平显著升高，可用于恶性间皮瘤的早期诊断。

2. 影像学检查　典型的恶性腹膜间皮瘤B超可见腹水，腹膜呈片块状或结节样增厚，并向腹腔内隆起。CT表现为腹膜增厚以及多发结节，有强化，有时可见挛缩或增厚的肠系膜以及粘连的大网膜。MRI也有类似表现。PET在判断是否存在腹腔内淋巴结转移、全身转移以及复发等方面优于CT与MRI，还有助于指导选择代谢活性最高的病变部位进行穿刺与腹腔镜活检。

3. 组织学检查　细胞学检查常为首选的诊断检查，对腹腔积液进行镜下检查可发现恶性间皮细胞。腹腔镜不但可以获得明确的病理学组织标本，还有助于确定是否适合手术治疗。

【诊断与鉴别诊断】

1. 诊断　根据患者既往的石棉暴露史、典型的症状和体征、CT提示弥漫性或结节性腹膜增厚，应怀疑恶性间皮瘤的可能。确诊依赖组织学诊断。对于怀疑恶性腹膜间皮瘤的患者，可行剖腹探查或腹腔镜检查确诊，此外，为了与来自胃肠道的肿瘤种植转移相鉴别，需行消化内镜检查。病理诊断推荐应用免疫组织化学染色，有诊断价值的指标包括PAS、透明质酸、黏蛋白、CEA和LeuM1。

2. 鉴别诊断　腹膜恶性间皮瘤需与腹膜炎、来自胃肠道或盆腔的肿瘤腹膜种植转移相鉴别。患者的病史、影像学检查、消化内镜及胸(腹)腔镜检查可协助鉴别上述疾病，确认或排除诊断仍有赖于病理。

【治疗】

目前尚无经大宗病例临床研究证实的标准治疗方案。少量病例的Ⅱ期临床研究显示，较为彻底的减瘤手术，包括切除全部大网膜，尽可能切除散布在腹膜脏层和壁层的肿瘤结节，争取残留的肿瘤结节<2.5mm可改善患者预后。术后应早期进行腹腔化疗，因一旦粘连形成，化疗药物将难

以全面覆盖腹腔。配合全身化疗可提高化疗药物经毛细血管进入肿瘤的机会，增强化疗效果。培美曲塞单药或联合铂类药物对恶性腹膜间皮瘤均有较好的疗效。

【预后】

腹膜恶性间皮瘤预后较差，平均生存期为7.4个月。仅个别对化疗敏感的患者可长期生存。减瘤手术的彻底性、肿瘤细胞有丝分裂程度、患者的全身情况均与预后相关。

参考文献

1. Baratti D, Kusamura S, Deraco M. Diffuse malignant peritoneal mesothelioma: systematic review of clinical management and biological research. J Surg Oncol, 2011, 103(8): 822-831.

2. Hesdorffer ME, Taub R. Peritoneal mesothelioma. Curr Treat Options Oncol 2008, 9(2-3): 180-190.

3. Deraco M, Baratti D. Consensus statement on peritoneal mesothelioma. J Surg Oncol, 2008, 98(4): 268-272.

第三节 腹膜后疾病

钱立平 陆玮

腹膜后区器官主要有肾上腺、肾脏、输尿管、下腔静脉、腹主动脉及其大分支，此外胰腺、门静脉、胆总管、十二指肠和结肠等器官的一部分亦在腹膜后区。腹膜后间隙尚有脂肪、结缔组织、神经、血管及淋巴组织，腹膜后疾病(retroperitoneal diseases)包括许多腹膜后器官和组织的疾病。本章节主要讨论腹膜后脓肿、腹膜后肿瘤及腹膜后纤维化。

一、腹膜后脓肿

腹膜后脓肿(retroperitoneal abscess)常继发于邻近器官的炎症、损伤穿孔及败血症等，以肾最常见，胃肠道次之。此外腹膜后肿瘤、脊柱骨髓炎等亦可引起。致病菌以大肠杆菌最常见，其次为金黄色葡萄球菌、变形杆菌、厌氧菌、链球菌等，脓肿一般限于病变器官附近，可向上、下及脊柱对侧延伸。

【临床表现】

(一) 常见症状 有发热、寒战、盗汗。多数病例有腰背痛、下背部痛或腹痛。疼痛部位与脓肿位置有关，可放射到臀、膝部，并可有腰大肌、髂腰肌刺激征。有时在曲髋或侧卧于脓肿对侧位时疼痛可缓解。可有食欲缺乏、恶心、呕吐、体重减轻及全身衰竭等。

(二) 体检 可有发热(38～39℃)，肋脊角和腰部局部饱满伴压痛，患部可有皮下水肿，或阴囊肿胀及触痛。脊柱侧凸较常见。可扪及腹块。直肠指诊可有饱满与触痛。脓肿可穿入腹腔、小肠、结肠、阴道、胸腔、肛门周围皮肤或向上穿入纵隔、气管、心包及血管等出现相应表现。

【辅助检查】

(一) 血液检查 血白细胞增多，败血症时细菌培养阳性。

(二) 尿液检查 尿常规一般正常，如尿检有蛋白、脓细胞及细菌则提示同时有肾盂肾炎、肾周围脓肿。

(三) X线检查 腹部X线平片可发现软组织肿块影，腰大肌影不清，或脓肿内有气体及液平，脊柱侧凸或肠梗阻表现。肾盂造影可显示肾、输尿管偏移、梗阻及造影剂外漏等。

(四) B超或CT检查 是可靠的快速诊断方法。并可引导穿刺抽液，做脓液生化、病理学、细菌培养等检查，或向脓腔内注入造影剂了解脓腔的大小及形态。

【治疗】

对一般情况好，脓肿直径<3cm的可单用抗生素治疗；大部分病例可采用在B超或CT引导下作经皮穿刺插管引流术；对于病情较重、脓肿较大经上述治疗无效时，应及时手术切开或腹腔镜下经腹引流，同时应用抗生素，并对原发病进行治疗。

二、腹膜后肿瘤

原发性腹膜后肿瘤(primary retroperitoneal tumor)是较少见的疾病。可起源于腹膜后间隙的脂肪、平滑肌、结缔组织、血管、筋膜、神经组织、淋巴组织以及胚胎生殖泌尿残留组织等，不包括腹膜后间隙的器官肿瘤及转移肿瘤。高发年龄为50～60岁，男性略多于女性。

【临床表现】

腹膜后间隙的解剖范围广、部位深，肿瘤生长余地较大，除内分泌性肿瘤如嗜铬细胞瘤能分泌化学介质，产生明显症状外，大多数初起无症状。当肿瘤长大，产生压迫症状，或患者就医检查时偶尔发现。主要临床表现如下：

(一) 压迫性表现 常为首要症状，一般是胀、酸、麻、痛等。腰背痛、腹痛以及下肢痛较为常见。疼痛的性质和程度与肿瘤侵袭的部位及范围有关。压迫胃可产生进食后上腹饱胀、恶心、呕吐；压迫小肠引起脐周腹痛、腹胀；刺激直肠产生排便次数增多、里急后重，肿瘤向肠腔溃破可引起便血；压迫输尿管引起肾盂积水；刺激膀胱产生尿频、尿急；压迫静脉和淋巴管引起回流障碍时，尚可引起下肢水肿、腹壁静脉曲张、阴囊水肿、精索静脉曲张等症状；压迫动脉时还可听到血管杂音。

(二) 占位性表现 腹块和盆腔肿块是主要的占位表现。肿块多为单发，可为球形、橄榄形及不规则形等。囊性

肿瘤常有囊性感。一般无压痛和腹肌紧张。

（三）毒性反应表现　肿瘤细胞和坏死组织所产生的大量毒素被吸收后，表现为发热、乏力、食欲缺乏、体重减轻等，可出现恶病质。

（四）内分泌功能紊乱表现　主要是能产生内分泌功能的肿瘤，可引起高血压、低血糖等表现。

【辅助检查】

（一）血液与尿液检查　主要用于鉴别及诊断内分泌功能性肿瘤。成人的嗜铬细胞瘤和儿童的神经母细胞瘤，尿中VMA高于正常。胚胎生殖泌尿残留组织演变的肿瘤患者血清中AFP升高，并对判断手术的彻底性、有无复发及推测预后有价值。血沉增快，尤以恶性肿瘤者明显。

（二）腹部正、侧位X线平片和腰椎片　可发现肿块阴影、肾轮廓不清或位置异常，或见到局部钙化影。腰椎X线片显示椎间孔扩大甚至骨质破坏，是神经根肿瘤的特征。

（三）静脉或逆行肾盂造影　可显示输尿管、肾移位、局部压迫、浸润等。

（四）内镜检查　胃镜、结肠镜、小肠镜及胶囊内镜检查可排除消化道肿瘤。

（五）消化道钡餐和钡剂灌肠　可排除消化道肿瘤。可发现胃肠道被挤压或推移现象。

（六）超声检查　能显示肿块的部位、大小、数目以及与周围脏器的关系，区分囊性与实质性。可引导穿刺活检进行细胞学检查。

（七）CT和MRI检查　可显示较小的肿瘤，并能显示肿瘤的部位、范围以及与邻近解剖结构的关系，亦可引导穿刺活检进行细胞学检查。

（八）PET-CT检查　对腹膜后肿瘤诊断及良恶性鉴别有重要价值。

（九）主动脉、静脉或选择性造影或腹膜后充气造影　不仅有利于确定肿块的位置、大小，而且可了解肿瘤的血供及血管分布情况。

【治疗】

采用手术、化疗、放疗及综合治疗方法，但手术切除是较可靠的治疗手段。化疗对淋巴瘤、低分化脂肪肉瘤、恶性纤维组织病、滑膜细胞肉瘤及原发性神经外胚肿瘤有效。放射治疗效果不佳，术中放疗可提高疗效，但术后化疗或放疗对预后无明显影响。影响预后的因素主要是能否根治性切除，其次为肿瘤的病理组织学分级、分期及肿瘤大小。每隔6个月随访1次CT，可早期发现肿瘤复发，对提高复发肿瘤的切除率有益。

三、腹膜后纤维化

腹膜后纤维化（retroperitoneal fibrosis）为一少见的胶原性血管疾病，有原发性与继发性之分。病因迄今不明，可能与机体对某种慢性感染和刺激产生的非特异性反应有关；也可能与腹膜后区域的蜂窝织炎、淋巴管炎、血肿、纤维渗出及放射治疗有关；或继发于腹膜后肿瘤；亦有报道服用麦角衍生物（methysergide）、安非他敏、可卡因及肾上腺素β受体阻断药等药后发病；有些病例的发病可能与自身免疫及遗传因素有关。

主要病理改变为腹膜后组织慢性非化脓性炎症，伴纤维组织进行性增生。病变呈扁、硬、灰白色纤维斑，多位于骶骨岬部，可蔓延至肾蒂、胰腺及十二指肠周围，甚至纵隔或盆腔，分界常很清楚。镜下表现为腹膜后脂肪组织周围有淋巴、单核、中性粒细胞及浆细胞浸润，成纤维细胞增生，胶原纤维形成，毛细血管增生。随着病情演变，炎症反应减轻，纤维化过程为主。增生的纤维组织可包绕下腔静脉、腹膜后大静脉及输尿管等。

【临床表现】

以40～60岁者多见，发病率男性是女性的2倍。起病隐匿，病程漫长，可有自限性。疼痛是最早、最常见的症状，多在下腹外侧、腰骶部或下腹部，偶尔在身体前屈或俯卧时疼痛减轻。输尿管受累，有少尿、尿路感染。严重者可有尿毒症与高血压。

可有发热、体重减轻、乏力、食欲缺乏、恶心呕吐、便秘、单侧或双侧阴囊水肿、下肢水肿及疼痛等。可有胆道和胰管狭窄，若累及门静脉或脾静脉，可致门脉高压，出现食管胃底静脉曲张和腹水。腹膜或肠系膜淋巴回流受阻，可引起蛋白丢失性肠病或吸收障碍。

可有其他部位相似的慢性炎性纤维化病变；亦可与硬化性胆管炎、慢性纵隔炎、胃肠道淀粉样变、恶性肿瘤等疾病并存。

【辅助检查】

（一）血液检查　可有贫血、血白细胞轻度增多、血沉增快，血浆α_2-球蛋白、γ-球蛋白、尿素氮、肌酐升高，自身抗体阳性。

（二）尿液检查　可见脓细胞，尿细菌培养阳性则提示有继发性尿路感染。

（三）静脉或逆性肾盂造影　有诊断价值，表现为一侧或双侧输尿管移位、输尿管中段逐渐变细伴节段性狭窄。

（四）肠双重对比造影X线检查　可发现受累肠道节段性狭窄，骨盆纤维化可致直肠狭窄和变直伴膀胱抬高呈泪滴状。

（五）B型超声波检查　肿块为低回声或无回声，无特征性表现。可观察尿路梗阻与肾盂积水的程度。

（六）CT及MRI检查　多数可发现纤维性斑或异常软组织包块，增强扫描呈密度较高的纤维组织征象。也

能显示近端输尿管扩张。一般首选CT检查，如需进一步了解血流动力学改变时可选MRI检查。有助于排除继发因素。

（七）剖腹探查及多部位取活组织病理检查　有确诊价值。

【治疗】

停用麦角类、抗生素、氯喹等药物。在细胞浸润早期，纤维化过程占优势前，应用糖皮质激素效果较好。对有轻、中度泌尿道病变、年老体弱或有全身疾病的患者，用泼尼松类药物更为合适，有时亦用作术前准备或术后预防复发。最初剂量每日30～60mg泼尼松或泼尼松龙，待病情稳定后逐渐减量至最低有效维持量最少3个月。当有禁忌或无效时，用其他类型的免疫抑制剂治疗，如他莫昔芬治疗，但其疗程、疗效有待观察。有报道联合使用激素和硫唑嘌呤取得较好效果。放射治疗尚无肯定疗效。

当脏器受压影响功能时，则需手术。对于严重尿路梗阻，可行经皮肾造瘘引流术。所有病例需长期随访。

参考文献

1. Seixas-Mikelus SA, Marshall SJ, Stephens D, et al. Robot-Assisted Laparoscopic Ureterolysis: Case Report and Literature Review of the Minimally Invasive Surgical Approach. JSLS, 2010, 14(2): 313-319.

2. David SC, Avanish S, Parin RS, et al. Laparoscopic drainage of retroperitoneal abscess secondary to pyogenic sacroiliitis. Ann R Coll Surg Engl, 2010, 92(4): 32-34.

3. Sahay SJ, Gonzalez HD, Luong TV, et al. Pancreatic Actinomycosis as a Cause of Retroperitoneal Fibrosis in a Patient with Chronic Pancreatitis. Case Report and Literature Review. JOP, 2010, 11(5): 477-479.

18

第八章　肝脏疾病

第一节　肝　硬　化

王吉耀

肝硬化(hepatic cirrhosis)是一种由不同病因长期作用于肝脏引起的慢性、进行性、弥漫性肝病的终末阶段。是在肝细胞广泛坏死基础上产生肝脏纤维组织弥漫性增生，并形成再生结节和假小叶，导致肝小叶正常结构和血液供应遭到破坏。病变逐渐进展，晚期出现肝功能衰竭、门静脉高压和多种并发症，死亡率高。在我国肝硬化是消化系统常见病，也是后果严重的疾病。年发病率17/10万，主要累及20～50岁男性。城市男性50～60岁肝硬化患者的病死率高达112/10万。

【病因】

（一）病毒性肝炎　乙型、丙型和丁型肝炎病毒引起的肝炎均可进展为肝硬化，大多数患者经过慢性肝炎阶段。急性或亚急性肝炎如有大量肝细胞坏死和纤维化可以直接演变为肝硬化。

我国的肝硬化患者有一半以上是由乙肝病毒引起。慢性乙型肝炎演变为肝硬化的年发生率为0.4%～14.2%。病毒的持续存在、中到重度的肝脏坏死炎症以及纤维化是演变为肝硬化的主要原因。乙型和丙型或丁型肝炎的重叠感染常可加速肝硬化的发展。

（二）慢性酒精性肝病　在欧美国家慢性酒精中毒为肝硬化最常见的原因（约50%～90%），我国较为少见（约10%），但近年来有升高趋势。长期大量饮酒可导致肝硬化。如合并乙型和丙型肝炎的感染，可加速病情的进展。

（三）非酒精性脂肪性肝病　是仅次于上述两种病因的最为常见的肝硬化前期病变。危险因素有肥胖、糖尿病、高甘油三酯血症、空回肠分流术、药物、全胃肠外营养、体重极度下降等。

（四）长期胆汁淤积　包括原发性胆汁性肝硬化和继发性胆汁性肝硬化。后者是由各种原因引起的肝外胆道长期梗阻所致。高浓度胆酸和胆红素对肝细胞的毒性作用可导致肝细胞变性、坏死、纤维化，进而发展为肝硬化。

（五）药物或毒物　长期服用对肝脏有损害的药物如对乙酰氨基酚、甲基多巴等或长期反复接触化学毒物如砷、

四氯化碳等，均可引起药物性或中毒性肝炎，最后演变为肝硬化。

（六）肝脏血液循环障碍　慢性右心衰竭、慢性缩窄性心包炎和各种病因引起的肝静脉阻塞综合征（布-加综合征）、肝窦阻塞综合征（hepatic sinusoidal obstruction syndrome，HSOS）（亦称肝小静脉闭塞病，hepatic veno-occlusive disease，HVOD）引起肝内长期淤血、缺氧，导致肝小叶中心区肝细胞坏死、纤维化，演变为肝硬化。

（七）遗传和代谢性疾病　由遗传和代谢疾病的肝脏病变发展成肝硬化，又称代谢性肝硬化。在我国，以由铜代谢障碍所致的肝豆状核变性（Wilson病）最多见。其他少见的由铁代谢障碍引起的血色病（hemochromatosis）、肝细胞和红细胞内缺乏半乳糖代谢所需要的半乳糖-1-磷酸-尿苷酰转换酶，造成半乳糖血症（galactosemia）、α_1-抗胰蛋白酶（α1-Antitrypsin，α_1-AT）基因异常引起α_1-AT缺乏症、酪氨酸代谢紊乱造成酪氨酸血症以及肝糖原累积症等都可引起肝硬化。

（八）免疫紊乱　自身免疫性肝病最终可发展为肝硬化。

（九）血吸虫病　血吸虫卵在门静脉分支中堆积，造成嗜酸性粒细胞浸润、纤维组织增生，导致窦前区门静脉高压，在此基础上发展为血吸虫性肝硬化。

（十）隐源性肝硬化　由于病史不详，组织病理辨认困难、缺乏特异性的诊断标准等原因未能查出病因的肝硬化，约占5%～10%。其他可能的病因包括营养不良、肉芽肿性肝损、感染等。

【发病机制】

上述各种病因均可引起肝脏的持续损伤，肝星状细胞（hepatic stellate cell，HSC）激活，细胞因子生成增加，细胞外基质（extracellular matrix，ECM）成分合成增加、降解减少，总胶原量增加为正常时的3～10倍，同时其成分发生变化、分布改变。胶原在Disse间隙沉积，导致间隙增宽，肝窦内皮细胞下基底膜形成，内皮细胞上窗孔的数量和大小减少，甚至消失，形成弥漫性屏障，称为肝窦毛细血管化（sinusoid capillarization）。肝细胞表面绒毛变平以及屏障形成，肝窦内物质穿过肝窦壁到肝细胞的转运受阻，直接扰乱肝细胞功能，导致肝细胞的合成功能障碍。肝窦变狭窄、肝窦血流受阻、肝内阻力增加影响门静脉血流动力学，造成肝细胞缺氧和养料供给障碍，加重肝细胞坏死，使始动因子得以持续起作用。肝细胞广泛坏死、坏死后的再生以及肝内纤维组织弥漫增生，导致正常肝小叶结构的破坏。肝实质结构的破坏还能引起肝内血管分流，例如从门静脉分支到肝静脉的短路，肝硬化时约1/3的肝血流分流，加重了肝细胞的营养障碍。纤维隔血管交通吻合支的产生和再生结节压迫以及增生的结缔组织牵拉门静脉、肝静脉分支，造成血管扭曲、闭塞，使肝内血液循环进一步障碍，增生的结缔组织不仅包绕再生结节，并将残存的肝小叶重新分割，形成假小叶。假小叶的肝细胞没有正常的血流供应系统，可再发生坏死和纤维组织增生。如此病变不断进展，肝脏逐渐变形、变硬，功能进一步减退，形成肝硬化。以上病变也是造成硬化的肝脏进一步发生肝功能不全和门静脉高压的基础。（图18-8-1）

【病理与病理生理】

（一）病理

1. 肝脏　病理特点是在肝细胞坏死基础上，小叶结构塌陷，弥漫性纤维化以及肝脏结构的破坏，代之以纤维包绕的异常的肝细胞结节（假小叶）和肝内血管解剖结构的破坏。1994年国际肝病信息小组，按结节形态将肝硬化分为三类：

（1）小结节性肝硬化：酒精性和淤血性肝硬化常属此

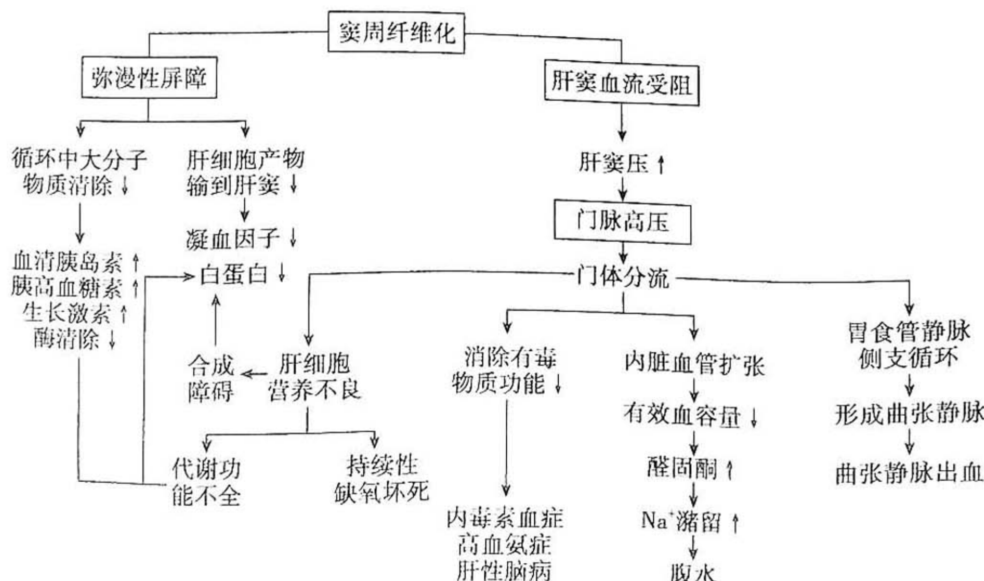


图18-8-1　结缔组织在窦周狄氏间隙沉积（窦周纤维化）的后果

型。肉眼见肝脏体积有不同程度缩小、重量减轻、硬度增加，伴脂肪变时体积可增大。肝包膜增厚，表面高低不平，呈弥漫细颗粒状，颗粒大小相等，直径<3mm，结节间有纤细的灰白色结缔组织间隔。光镜下可见正常肝小叶结构破坏，肝实质被纤维间隔分为圆形或类圆形的肝细胞集团，称为假小叶。中央静脉位置不在小叶中央，可缺如或增多。

（2）大结节性肝硬化：是在肝实质大量坏死基础上形成的，慢性乙型肝炎和丙型肝炎基础上的肝硬化、血色病、Wilson病大多属此型。肝体积大多缩小变形，重量减轻，表面有大小不等的结节和深浅不同的塌陷区，结节直径>3mm，也可达5cm或更大，纤维间隔粗细不等，一般较宽（见文末彩图18-8-2）。光镜下可见到大小不等、形态不规则的假小叶被厚实但宽度不等的纤维隔分割。结缔组织中有时见到几个汇管区挤在一起，常伴假胆管增生和单核细胞浸润。

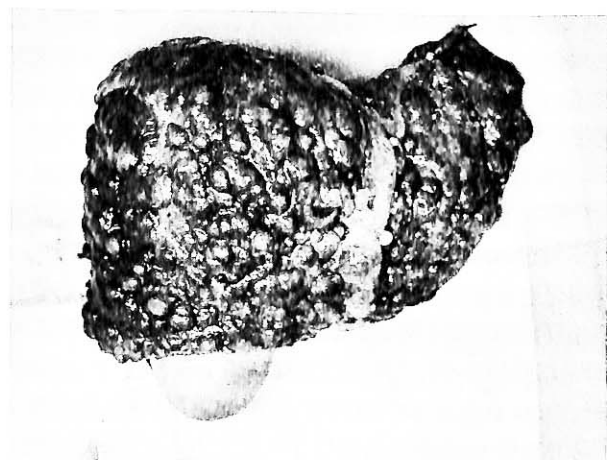


图 18-8-2 大结节性肝硬化（Wilson病）

（3）大小结节混合性肝硬化：大结节与小结节比例相同，α_1-AT缺乏症属此型。部分Wilson病和乙型肝炎引起的肝硬化也属此型。

2. 脾 常中等度肿大，门静脉压增高造成脾慢性淤血，脾索纤维组织增生。镜检可见脾窦扩张，窦内的网状细胞增生和吞噬红细胞现象。脾髓增生，脾动脉扩张、扭曲，有时可发生粥样硬化。脾静脉曲张，失去弹性，常合并静脉内膜炎。

3. 胃肠道 门静脉高压导致食管、胃底和直肠黏膜下层静脉曲张、淤血，进而破裂致大量出血。胃黏膜血管扩张、充血形成门脉高压性胃病，有时伴有慢性炎症。本病合并消化性溃疡者，并不少见。

4. 肾脏 慢性乙型肝炎肝硬化常可由于HBV抗原-抗体循环免疫复合物形成的免疫损伤，造成膜性、膜增殖性和系膜增殖性肾小球肾炎及肾小球硬化。门静脉高压和腹水形成后，有效血容量不足导致肾小球入球动脉出现痉挛性收缩，初期可仅有血流量的减少而无显著的病理改变，但病变持续发展则可导致肾小管变性、坏死。持续的低血钾和肝功能失代偿时，胆红素在肾小管沉积，胆栓形成，也可引起肾小管变性、坏死，并导致急性肾衰竭。

5. 内分泌腺 睾丸、卵巢、肾上腺皮质、甲状腺等常有萎缩及退行性变。

（二）病理生理

1. 门静脉高压症（portal hypertension） 指门静脉压力持续升高（>5mmHg），临床上常用肝静脉楔入压与游离压之差即肝静脉压力梯度（hepatic venious pressure gradient，HVPG）来代表门静脉压力。HVPG 5～10mmHg为亚临床门脉高压，>10mmHg出现临床症状。门静脉压力取决于门静脉血流量和门静脉阻力。肝硬化引起的门脉高压是窦性和窦后性的。

（1）门静脉阻力增加：是门静脉高压发生的始动因子，主要由肝结构改变相关的机械因素引起（占70%）。包括肝窦毛细血管化导致肝窦顺应性下降；胶原在Disse间隙沉着使肝窦变狭，以及再生结节压迫肝窦和肝静脉系统导致肝窦及其流出道受阻均引起门静脉血管阻力的增加。另有30%是可调控的因素，可以通过药物进行调节。肝窦内引起血管阻力增加的因素有内源性血管收缩物质（内皮素、血管紧张素、加压素、肾上腺素、血栓素A_2以及RhoA/Rho激酶）增加和舒张因子如一氧化氮（NO）减少以及对NO反应的减弱引起星状细胞、成纤维细胞和血管平滑肌细胞收缩。

（2）门静脉血流量增加：是维持和加剧门静脉高压的重要因素，肝硬化时肝脏对去甲肾上腺素等物质清除能力降低以及交感神经兴奋，使心脏收缩增加，心排血量增加。在外周血中致胰高糖素、NO、CO、PGI_2、SH、VEGF、cGRP等扩血管因子增加。同时对缩血管物质G蛋白依赖的传导途径损害，造成了血管对缩血管物质的低反应性，导致内脏小动脉扩张，形成肝硬化患者的内脏高动力循环。另一个原因是肠道细菌的移位导致细菌产物如内毒素和TGF-α增加，造成内脏动脉扩张。此时内脏血管充血，门静脉血流量增加，静脉压力持续升高，形成门静脉高压症。

晚近的研究结果提示新生血管的形成既增加了肝内阻力，又增加了内脏血流量，因此也是导致门静脉压力增高的因素。

（3）门静脉高压的后果

1）侧支循环形成：门静脉高压时形成侧支循环来降低门脉压力，因此在门静脉与腔静脉之间形成许多交通支。这些交通支开放后，出现血流方向的改变，静脉扩张和迂曲。此时门静脉血可不经肝，通过侧支经腔静脉直接回右心。

主要的侧支循环有：①食管下段和胃底静脉曲张：门静脉血液通过胃左和胃短静脉、食管静脉回流到奇静脉。由于食管下段黏膜下静脉缺乏结缔组织支持，曲张静脉突出

于食管腔内，该静脉距门静脉主干最近，最直接持续受门脉高压影响。当 HVPG＞10mmHg，可产生静脉曲张，当 HVPG＞12mmHg 时可能发生出血。食管静脉的局部因素决定了出血的危险性，包括曲张静脉的直径、静脉壁的厚度、曲张静脉内与食管腔之间的压力梯度。而出血的严重度则取决于肝脏失代偿程度、凝血功能障碍程度、门静脉压力和曲张静脉的粗细。门静脉高压导致的胃底静脉曲张及胃底黏膜血管扩张充血、黏膜水肿糜烂（门脉高压性胃病）也是引起上消化道出血的重要原因。②腹壁静脉显露和曲张：门静脉高压时脐静脉重新开放，通过腹壁上、下静脉回流，形成脐周和腹壁静脉曲张。脐静脉起源于肝内门静脉左支，因此肝外门静脉阻塞时无脐静脉开放，亦无腹壁静脉曲张。③直肠下端静脉丛：肠系膜下静脉分支痔上静脉与回流髂静脉的痔中、下静脉吻合，形成肛管直肠黏膜下静脉曲张，易破裂产生便血。此外，所有腹腔脏器与腹膜后或腹壁接触、黏着的部位，均可能有侧支循环的建立。

侧支循环建立后不仅可引起消化道出血，还由于大量门静脉血不经肝脏而流入体循环，一方面使肝细胞营养进一步障碍，坏死增加，代谢障碍；另一方面对毒素清除减少，易产生内毒素血症和引起肝性脑病（参阅肝性脑病），内毒素血症可促使 NO 合成增加，进一步加重高动力循环。门静脉高压引起的胃肠道淤血、胃肠黏膜水肿可引起胃肠道分泌吸收功能紊乱，产生食欲缺乏、消化吸收不良、腹泻、营养不良等后果。

2）腹水形成：见下文“腹水”。

3）脾肿大：门静脉高压时脾淤血肿胀，可引起脾功能亢进（hypersplenism）。表现为外周血红细胞、白细胞和血小板降低，加上患者由于肝细胞合成功能障碍，凝血因子尤其是凝血酶原合成减少，患者易有出血倾向。

2. 腹水

（1）腹水形成机制：液体潴留在腹腔形成腹水（ascites），是多种因素综合作用的结果。门静脉高压是引起腹水的主要原因，血清白蛋白减少导致的胶体渗透压降低是引起腹水的重要因素。内脏动脉扩张导致有效动脉循环血容量下降，激活交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统，造成肾血管收缩，是最终造成水和电解质失衡的原因。

1）门静脉压力增高：正常时肝窦压力十分低（0～2mmHg），门静脉高压时，肝窦静水压升高（门脉压力＞10mmHg，是腹水形成的基本条件），大量液体流到 Disse 间隙，造成肝脏淋巴液生成过多，肝硬化患者常为正常人的 20 倍，当胸导管不能引流过多的淋巴液时，就从肝包膜直接漏入腹腔形成腹水。肝窦压升高还可引起肝内压力受体激活，通过肝肾反射，减少肾对钠的排泄，加重了水钠潴留。

2）内脏动脉扩张：肝硬化早期阶段，内脏血管扩张，通过增加心排血量和心率等，将有效血容量维持在正常范围。肝硬化进展期，内脏动脉扩张更明显，导致有效循环血容量明显下降，动脉压下降，进而激活交感神经系统、肾素-血管紧张素-醛固酮系统、增加抗利尿激素（ADH）释放来维持动脉压，造成肾血管收缩和钠水潴留。门脉高压与内脏血管扩张相互作用，改变了肠道的毛细血管压力和通透性，有利于液体在腹腔积聚。

3）血浆胶体渗透压降低：肝硬化患者摄入减少，肝储备功能下降，合成白蛋白的能力下降，导致血浆白蛋白降低，进而血浆胶体渗透压降低，大量的液体进入组织间隙，形成腹水。

4）其他因素：肝硬化患者的内毒素血症和炎症也可导致毛细血管通透性增加。血浆中心钠素相对不足和机体对其敏感性降低、雌激素灭活减少、抗利尿激素分泌增加导致的排水功能障碍和前列腺素分泌减少，造成肾血管收缩，肾脏灌注量下降，肾血流量重新分布，均与腹水的形成和持续存在有关。

腹水可经壁腹膜吸收，最大速率 900ml/d，吸收的腹水经肠淋巴管引流或经内脏毛细血管重吸收。由于淋巴系统已超负荷，内脏毛细血管循环因 Starling 力的作用吸收有限，加上肝硬化患者常有腹膜增厚，吸收率下降。腹水生成增加而吸收下降，使腹水逐渐增多。

（2）自发性细菌性腹膜炎形成机制：在腹腔内无感染源的情况下，腹腔积液自发性感染导致自发性细菌性腹膜炎（spontaneous bacterial peritonitis，SBP）和内毒素血症。肝硬化患者肠道细菌过度生长和肠壁通透性增加，肠壁局部免疫防御功能下降，使肠腔内细菌发生易位经过肠系膜淋巴结进入循环系统产生菌血症。由于患者网状内皮系统活性减弱，以及腹水中调理素、免疫球蛋白、补体及白蛋白下降导致腹水感染。

3. 内分泌系统

（1）主要表现为性激素紊乱，由于肝细胞功能衰竭以及门体分流使主要在肝脏灭活的雌激素水平增高，在外周组织例如皮肤、脂肪组织、肌肉中雄激素转换为雌激素的转换率增高。患者出现肝掌、蜘蛛痣以及男性乳房发育。

（2）甲状腺激素：由于肝病时 5′-脱碘酶活性降低，T_4 转化为 T_3 减少，反 T_3（rT_3）形成增加，肝硬化患者临床上可致生化性低 T_3 综合征，血清总 T_3、游离 T_3 减低，游离 T_4 正常或偏高，严重者 T_4 也降低。上述改变与肝病严重程度之间具有相关性。此外，肝硬化血氨增高时，多巴胺类物质减少，可使 TSH 水平增高。

（3）肾上腺皮质功能：肝硬化特别是有并发症的患者常伴有肾上腺皮质功能不全（adrenal insufficiency），并随着疾病的进展，严重度增加。

4. 呼吸系统

（1）肝性胸水：腹水患者常伴胸水，其性质与腹水相同，称为肝性胸水（hepatic hydrothorax）。其发生机制可能

由于腹压增高，膈肌腱索部变薄，形成胸腹间通道。由于胸腔负压，腹腔积液由孔道进入胸腔。也可能与低蛋白血症引起胸膜毛细血管胶体渗透压降低，胸水滤出增加，吸收降低以及奇静脉、半奇静脉压力增高、肝淋巴回流增加，导致胸膜淋巴管扩张、淤积、破坏，淋巴液外溢形成胸水有关。胸水以右侧多见。

(2) 门脉性肺动脉高压：门脉高压患者中 2%～5% 有继发性肺动脉高压，称为门脉性肺动脉高压(portopulmonary hypertension)。由于肺动脉收缩、肺动脉内膜纤维化和微小血栓形成所致。

(3) 肝肺综合征：肝肺综合征(hepatopulmonary syndrome，HPS)是进展性肝病、肺内血管扩张、低氧血症/肺泡-动脉氧梯度增加(>20mmHg)组成的三联征，肝脏对肺部扩血管活性物质灭活能力降低和肺部 NO 增多，引起肺血管阻力降低，出现肺内血管尤其是肺前毛细血管或毛细血管扩张，使氧分子难以弥散到毛细血管中去，难以与血红蛋白氧合，引起低氧血症/肺泡-动脉氧梯度增加。

5. 泌尿系统　由于肾血管的极度收缩导致的肾皮质灌注不足导致肾衰竭称肝肾综合征(hepatorenal syndrome，HRS)，是终末期肝硬化最常见而严重的并发症。肝硬化患者肝窦压升高，NO 增加，造成内脏动脉扩张，有效血容量不足，反射性激活肾素-血管紧张素和交感系统产生肾动脉极度收缩，造成肾内血供过度不足，产生肝肾综合征。肝肾综合征时，患者虽然有肾功能不全，但是肾脏可无组织学上改变，是可逆的循环相关性肾衰竭。

6. 血液系统　常表现为门静脉高压导致的脾肿大和脾功能亢进。外周血全血细胞减少。由于肝脏合成障碍导致凝血因子合成减少，凝血酶原时间延长。血小板有质与量的降低，因此，患者常有贫血及出血倾向。

7. 心血管系统　心排血量和心率增加、内脏血管扩张形成高动力循环。由于 β-肾上腺能受体信号传导降低，跨膜电流和电机械耦合的改变，NO 产生过多和大麻素-1 受体刺激上调出现心肌收缩和舒张功能不全，导致肝硬化性心肌病。

8. 神经系统　出现肝性脑病(见相关章节)。

【临床表现】

起病常隐匿，早期可无特异性症状、体征，根据是否出现腹水可将肝硬化分为代偿期和失代偿期。

(一) 代偿期肝硬化　10%～20% 代偿期肝硬化患者可无症状。常在影像学、组织学检查时发现。其他患者可有食欲缺乏、乏力、消化不良、腹泻等非特异性症状。临床表现同慢性肝炎，鉴别常需依赖肝脏病理。

(二) 失代偿期肝硬化　出现腹水是肝硬化患者进入失代偿期的标志。

1. 症状

(1) 食欲缺乏：为最常见症状，在进展性肝病患者中十分明显，有时伴恶心、呕吐。

(2) 乏力：为早期症状之一，其程度自轻度疲倦感到严重乏力，常与肝病活动程度一致。

(3) 腹胀：为常见症状，可能由于低钾血症、胃肠胀气、腹水和肝脾大所致。

(4) 腹痛：常常为肝区隐痛，与肝大累及包膜有关。有脾周围炎时，可有左上腹疼痛。也可由于伴发溃疡病及胆道、肠道或腹水感染引起。

(5) 腹泻：较普遍，常与肠壁水肿、吸收不良和肠腔菌群失调有关。

(6) 体重减轻：为多见症状，晚期患者伴腹水及水肿时会使体重减轻不明显。

(7) 出血倾向：凝血功能障碍可出现牙龈、鼻腔出血、皮肤黏膜紫斑或出血点，女性常有月经过多。

(8) 内分泌系统失调：男性有性功能减退、乳房发育，女性常有闭经及不孕。肝硬化患者的糖尿病发病率增加，表现为高血糖、糖耐量试验异常、高胰岛素血症和外周性胰岛素抵抗。进展性肝硬化伴严重肝细胞功能衰竭患者常发生低血糖。

2. 体征　患者常呈慢性病容，面色黝黑，面部有毛细血管扩张、口角炎等。皮肤表现常见蜘蛛痣、肝掌，可出现男性乳房发育，胸、腹壁皮下静脉可显露或曲张，甚至在脐周静脉突起形成水母头状，曲张静脉上可听到静脉杂音。黄疸常提示病程已达到中期，随着病变进展而加重。1/3 患者常有不规则发热，与病情活动及感染有关。腹部移动性浊音阳性。肝性胸水常见于右侧(占 85%)，但也有双侧甚至仅为左侧。

肝脏在早期肿大，晚期坚硬缩小、肋下常不易触及。胆汁淤积和静脉回流障碍引起的肝硬化晚期仍有肝大。35%～50% 患者有脾大，常为中度，少数重度。

3. 并发症的临床表现

(1) 食管胃底静脉破裂出血：急性出血患者出现呕血、黑便，严重者休克。死亡率平均为 32%，是肝硬化较为常见和严重的并发症。

(2) 自发性细菌性腹膜炎(spontaneous bacterial peritonitis，SBP)：住院的腹水患者中发生率为 10%～30%。常表现为短期内腹水迅速增加，对利尿药无反应，伴腹泻、腹痛、腹胀、发热，腹壁压痛和反跳痛。少数患者伴血压下降、肝功能恶化或门体分流性脑病加重。

(3) 原发性肝癌：进行性肝大，质地坚硬如石，表面结节状。

(4) 肝肾综合征：顽固性腹水基础上出现少尿、无尿以及恶心等氮质血症时的临床表现。常伴黄疸、低蛋白血症、肝性脑病；无蛋白尿。临床有两种类型：Ⅰ型，进展性肾功能损害，2 周内肌酐成倍上升；Ⅱ型，肾功能缓慢进展性损害。

(5) 肝肺综合征：终末期肝病患者中发生率为 13%～

47%。患者可出现杵状指、发绀、蜘蛛痣。

(6) 肝性脑病：扑翼样震颤、谵妄进而昏迷。

(7) 门静脉血栓形成：发生率为10%～25%，大多在筛查时发现。43%为慢性型，血栓缓慢形成，无明显临床症状；38%出现食管静脉或门脉高压性胃病出血；18%可出现剧烈腹痛，其中70%小肠梗死(intestinal infarction)。

(8) 肝硬化性心肌病：没有其他已知的心脏疾病的肝硬化患者，在应激情况下(行创伤性措施如外科手术/TIPS)，心脏收缩反应损害和(或)舒张功能不全以及电生理异常(如Q-T间期延长)，发生心功能不全甚至猝死，称为肝硬化性心肌病(cirrhotic cardiomyopathy)。

综上所述，肝硬化早期表现隐匿，晚期的临床表现可以归结为：①门脉高压的表现，如侧支循环、脾大、脾功能亢进、腹水等；②肝功能损害所致的蛋白合成功能降低(包括白蛋白、凝血酶原)、黄疸、内分泌失调及皮肤表现等；③并可出现并发症相关的临床表现。

【辅助检查】

(一) 实验室检查

1. 血常规　代偿期多在正常范围。失代偿期由于出血、营养不良、脾功能亢进可发生轻重不等的贫血。有感染时白细胞可升高，脾功能亢进者白细胞和血小板均减少。

2. 尿液检查　尿常规一般在正常范围，乙型肝炎肝硬化合并乙肝相关性肾炎时尿蛋白阳性。胆汁淤积引起的黄疸尿胆红素阳性，尿胆原阴性。肝细胞损伤引起的黄疸，尿胆原亦增加。腹水患者应常规测定24小时尿钠、尿钾。

3. 粪常规　消化道出血时出现肉眼可见的黑便和血便，门脉高压性胃病引起的慢性出血，粪隐血试验阳性。

4. 肝功能检查

(1) 血清胆红素：失代偿期可出现结合胆红素和总胆红素升高，胆红素的持续升高是预后不良的重要指标。

(2) 蛋白质代谢：肝脏是合成白蛋白的唯一场所，在没有蛋白丢失的情况(如蛋白尿)时，血清白蛋白量常能反映肝脏储备功能。在肝功能明显减退时，白蛋白合成减少。正常值为35～55g/L，白蛋白低于28g/L为严重下降。肝硬化时由于损伤的肝细胞不能清除从肠道来的抗原，或后者经过门体分流直接进入体循环，刺激脾中B淋巴细胞产生抗体，形成高球蛋白血症。白蛋白与球蛋白比例降低或倒置。蛋白电泳可显示白蛋白降低、γ-球蛋白显著增高，β-球蛋白轻度升高。血清前白蛋白(pre-albumin)也由肝合成，当肝细胞受损伤尚未引起血清白蛋白下降时，血清前白蛋白则已明显下降。肝硬化患者可下降50%左右。

(3) 凝血酶原时间：是反映肝脏储备功能的重要预后指标，晚期肝硬化及肝细胞损害时明显延长，如用维生素K后不能纠正，更说明有功能的肝细胞减少。

(4) 血清酶学检查：①转氨酶：肝细胞受损时，ALT升高，肝细胞坏死时，AST升高。肝硬化患者这两种转氨酶不一定升高，但肝硬化活动时可升高。酒精性肝硬化患者AST/ALT≥2。②γ-GT：90%肝硬化患者可升高，尤其以原发性胆汁性肝硬化(PBC)和酒精性肝硬化升高更明显。合并肝癌时明显升高。③ALP：70%的肝硬化患者可升高，合并肝癌时常明显升高。④胆碱脂酶(ChE)：肝硬化失代偿期ChE活力明显下降，其降低程度与血清白蛋白大致平行，若ChE极度降低者示预后不良。

(5) 反映肝纤维化的血清学指标：肝纤维化的血清标志物可以分为直接标志和间接标志。几种直接标志用于评价和检测血清内细胞外基质(如透明质酸、Ⅳ型胶原、Ⅲ型前胶原、层黏连蛋白、YKL-40)以及参与纤维化发生和溶解过程的酶和细胞因子，如基质金属蛋白酶(MMPs)和组织基质金属蛋白酶抑制剂(TIMPs)。非直接的标志包括肝功能和肝脏炎症的标志，并且一般来说是可常规获得的检测，如凝血酶原时间、血清胆红素、血小板计数、转氨酶，但也包括载脂蛋白A_1和α_2-巨球蛋白。这些指标单独来看均没有足够的鉴别力以替代肝活检，如Ⅲ型前胶原氨基末端肽(PⅢP)、Ⅳ型胶原、透明质酸等，肝纤维化发生时以上各项指标可升高，主要反映ECM转换，不反映已经沉积的基质含量，并受多种因素影响，不能作为确诊肝纤维化/肝硬化的指标。联合不同的血清标志可显著改善其性能，如已专利化并投入市场的Fibrotest，这些联合检测标志的数学模型以及联合其他无创方法如瞬时弹性扫描的应用，有助于评估肝纤维化/肝硬化程度并可减少肝穿刺的需要。

(6) 脂肪代谢：代偿期患者血中胆固醇正常或偏低，失代偿期总胆固醇特别是胆固醇酯明显降低。

(7) 定量肝功能试验：①吲哚菁试验(ICG)：检测肝细胞对染料清除情况以反映肝细胞储备功能，是临床初筛肝病患者较有价值和实用的试验。患者空腹静脉抽血后注射ICG 0.5mg/kg，注射后15分钟对侧手臂静脉血测滞留率。正常值为10%以下，肝硬化患者ICG滞留率明显升高，甚至达50%以上。②其他：包括利多卡因代谢产物生成试验、氨基比林呼气试验、半乳糖耐量试验、色氨酸耐量试验、咖啡因清除试验等。

(8) 血氨：动脉血氨的测定对肝性脑病有辅助诊断的价值。

5. 血清电解质　对于判断患者有无电解质紊乱以及治疗有重要意义。

6. 甲胎蛋白(AFP)　肝硬化活动时，AFP可升高。合并原发性肝癌时明显升高，如转氨酶正常AFP持续升高，须怀疑原发性肝癌。

7. 病毒性肝炎标记的测定　疑肝硬化者须测定乙、丙、丁肝炎标记以明确病因。肝硬化有活动时应作甲、乙、丙、丁、戊型标记及CMV、EB病毒抗体测定，以明确有无重叠感染。

8. 血清免疫学检查　血清抗线粒体抗体阳性提示PBC(阳性率95%),抗平滑肌抗体、抗核抗体阳性提示自身免疫性肝炎。

9. 血清铜蓝蛋白　肝豆状核变性时明显降低(<200mg/L),伴尿铜增加(>100μg/24h),年龄<40岁的肝损伤患者应检查血清铜蓝蛋白排除此病。

（二）影像学检查

1. 超声检查　肝硬化的声像图根据病因、病变阶段和病理改变轻重不同而有差异。超声检查可发现肝表面不光滑或凹凸不平;肝叶比例失调,多呈右叶萎缩和左叶、尾叶增大;肝实质回声不均匀增强,肝静脉管腔狭窄、粗细不等。此外,还有门脉高压症的声像图改变,表现为脾大、门静脉扩张和门脉侧支开放,部分患者还可探及腹水。多普勒检查可发现门脉侧支开放、门静脉血流速率降低和门静脉血逆流等改变。对门静脉血栓形成和肝癌等肝硬化的并发症也有较高的诊断价值。超声造影检查对鉴别肝硬化结节和肝癌有较高的诊断价值。晚近,通过检测超声和低频弹性波的瞬时弹性记录仪(transient elastography,fibroscan)可以测定肝弹性变化,从而反映肝硬度的变化,有助于肝硬化的诊断。

2. CT　肝硬化的影像学与超声检查所见相似,表现为肝叶比例失调、肝裂增宽和肝门区扩大,肝脏密度高低不均。此外,还可见脾大、门静脉扩张和腹水等门脉高压症表现。对于肝硬化和原发性肝癌的鉴别十分有用。

3. 磁共振成像(MRI)　磁共振成像除与CT相似外,对鉴别肝硬化结节、肝癌结节更优于CT检查。磁共振血管成像(MRA)可代替血管造影显示门脉血管变化和门脉血栓。用于门静脉高压病因的鉴别以及肝移植前对门脉血管的评估。

4. 放射性核素显像　经放射性核素^{99m}Tc扫描测定的心/肝比值能间接反映门静脉高压和门体分流程度,对诊断有一定意义,正常值0.26,肝硬化患者一般在0.6以上,伴门脉高压者常>1。

5. 上消化道钡餐摄片　可发现食管及胃底静脉曲张征象,食管静脉曲张呈现虫蚀状或蚯蚓状充盈缺损,胃底静脉曲张呈菊花样缺损。但诊断的敏感性不如胃镜检查。

（三）特殊检查

1. 内镜　胃镜可直接观察并确定食管及胃底有无静脉曲张,了解其曲张程度和范围,并可确定有无门脉高压性胃病。存在食管及胃底静脉曲张是门静脉高压最可靠的指标,一旦出现曲张静脉即可诊断门静脉高压。结肠镜可在结肠发现异位静脉曲张;胶囊内镜和小肠镜可发现小肠异位静脉曲张,从而找出下消化道出血原因。

2. 肝穿刺　1秒钟快速穿刺、超声指引下或腹腔镜直视下肝穿刺,取肝组织作病理检查,对肝硬化,特别是早期肝硬化确定诊断和明确病因有重要价值。凝血酶原时间延长及有腹水者可经颈静脉、肝静脉作活检,安全、并发症少。

3. 腹腔镜　可见肝脏表面高低不平,有大小不等的结节和纤维间隔,边缘锐利不规则,包膜增厚,脾大,圆韧带血管充血和腹膜血管曲张,腹水原因诊断不明确时,腹腔镜检查有重要价值。

4. 门静脉测压　经颈静脉测定肝静脉楔入压和肝静脉游离压,两者差为肝静脉压力梯度(hepatic vein pressure gradient,HVPG),是门静脉压力最佳的替代指标。正常值<5mmHg,纤维化3～4级的患者,HVPG几乎都≥6mmHg,HVPG 8～10mmHg是发生腹水的阈值,食管静脉曲张及出血者均>12mmHg。门静脉压力的测定是评价降门脉压力药物疗效的金标准,HVPG可以预测并发症和死亡率,对进展到失代偿期的预测能力优于Child-Pugh和MELD评分。

5. 腹水检查　所有新出现的腹水者、进展性肝硬化或上消化道出血伴腹水者以及腹水稳定的患者病情突然恶化,都应作诊断性穿刺。目的在于明确腹水是否由肝硬化引起,如果血清-腹水白蛋白梯度(serum-ascites albumin gradient,SAAG)>11g/L提示腹水由肝硬化门静脉高压所致。此时还应寻找是否存在导致腹水增加的原因,如SBP等。检查内容包括:腹水的性质,如颜色、比重、蛋白含量、细胞分类以及腺苷脱氨酶(ADA)、血与腹水LDH比值、细菌培养和内毒素测定。腹水培养应在床旁进行,使用血培养瓶,包括需氧、厌氧两种。每个培养瓶接种的腹水至少10ml。

【诊断与鉴别诊断】

（一）肝硬化的诊断与鉴别诊断

1. 肝硬化诊断的主要依据　①病史:以了解肝硬化病因。应详细询问肝炎史,饮酒史、药物史、输血史、社交史及家族遗传性疾病史。②症状体征:根据上述临床表现逐条对患者进行检查,确定是否存在门脉高压和肝功能障碍表现。③肝功能试验:血清白蛋白降低,胆红素升高,凝血酶原时间延长提示肝功能失代偿,定量肝功能试验也有助于诊断。④影像学检查:B超、CT有助于本病诊断。完整的诊断应包括病因、病理、功能和并发症四个部分。

(1)病因诊断:明确肝硬化的病因对于估计患者预后及进行治疗密切相关。根据上述各种病因作相关检查以排除及确定病因诊断,如应检测病毒性肝炎标志物排除由肝炎引起的肝硬化,怀疑Wilson病应由眼科检查K-F环,测定血清铜蓝蛋白、尿铜、血铜等。

(2)病理诊断:肝活组织检查可明确诊断及病理分类,特别在有引起肝硬化的病因暴露史,又有肝脾大但无其他临床表现、肝功能试验正常的代偿期患者,肝活检常可明确诊断。

(3)肝脏储备功能诊断:可用Child-Pugh分级(Child Pugh classification)来评定(表18-8-1)。

表 18-8-1 肝硬化患者 Child-Pugh 分级标准

临床和生化指标	分数		
	1	2	3
肝性脑病(级)	无	1～2	3～4
腹腔积液	无	轻度	中重度
SB(μmol/L)	<34	34～51	>51
白蛋白(g/L)	>35	28～35	<28
凝血酶原时间(INR)	<1.3	1.3～1.5	>1.5
或凝血酶原时间较正常延长(秒)	1～3	4～6	>6

注：*PBC：SB(μmol/L)17～68，1 分；68～170，2 分；>170，3 分

总分：A 级≤6 分；B 级 7～9 分；C 级≥10 分

2. 鉴别诊断

(1) 肝、脾大：与血液病、代谢性疾病的肝脾大鉴别。必要时做作肝活检。

(2) 腹水的鉴别诊断：应确定腹水的程度和性质，与其他原因引起的腹水鉴别。肝硬化腹水为漏出液，SAAG>11g/L；合并自发性腹膜炎为渗出液，以中性粒细胞增多为主，但 SAAG 仍>11g/L。结核性和肿瘤性腹水 SAAG<11g/L。结核性腹膜炎为渗出液伴 ADA 增高。肿瘤性腹水比重介于渗出液和漏出液之间，腹水 LDH/血 LDH>1，可找到肿瘤细胞。腹水检查不能明确诊断时，可做腹腔镜检查，常可明确诊断。

(二) 并发症的诊断与鉴别诊断

1. 食管胃静脉破裂出血　表现为呕血、黑便，常为上消化道大出血。在大出血暂停、血压稳定后，急症胃镜检查(一般在入院后 12～48 小时)可以明确出血部位和原因，鉴别是胃食管静脉破裂出血还是门静脉高压性胃病或溃疡病引起。如由静脉曲张引起，需进一步检查明确静脉曲张由单纯肝硬化引起还是由门脉血栓或癌栓引起的门静脉高压。

2. 感染　发热的肝硬化患者需要确定有无感染以及感染的部位和病原。应摄胸片，作痰培养、中段尿培养、血培养，有腹水者进行腹水检查，以明确有无肺部、胆道、泌尿道及腹水感染。患者在短期内腹水迅速增加，伴腹痛、腹胀、发热，腹水检查白细胞数>500×10^6/L 或中性粒细胞数>250×10^6/L，如能排除继发性感染者，即可诊断 SBP。腹水和血鲎试验以及血细菌培养可阳性，常为革兰阴性菌。少数患者可无腹痛，患者可出现低血压或休克(革兰阴性菌败血症)。鉴别诊断应除外继发性腹膜炎、内脏破裂或脓肿。继发性腹膜炎的特点是腹水中性粒细胞数>10 000×10^6/L，糖<0.5g/L，蛋白>10g/L，抗生素治疗无效，腹水可分离出 2 种以上病原体，以及不常见病原体如厌氧菌及真菌。

3. 肝肾综合征　顽固性腹水患者出现少尿、无尿、氮质血症、低血钠、低尿钠，考虑出现肝肾综合征。国际腹水协会诊断标准：①肝硬化腹水；②血清肌酐>133μmol/L(1.5mg/dl)，Ⅰ型 HRS 2 周内：血清肌酐成倍上升，>226μmol/L(2.5mg/dl)；③停止使用利尿药和使用白蛋白[1g/(kg·d)，最多 100g/d]扩容治疗后 2 天，血清肌酐水平无改善(降低到 133μmol/L 或以下)；④未出现休克，或近期使用过肾毒性或血管扩张药物；⑤无肾实质病变(蛋白尿>500mg/d)，无微小血尿(红细胞>50/Hp)和(或)无超声波肾脏异常发现。应当注意的是应与由于利尿药、乳果糖过度使用、非甾体类抗炎药、环孢素 A 和氨基糖苷类药物的应用引起的医源性肾衰区分开来。

4. 原发性肝癌　患者出现肝大、肝区疼痛、有或无血性腹水、无法解释的发热要考虑此症，血清甲胎蛋白持续升高而转氨酶正常或 B 超提示肝占位病变时应高度怀疑，CT 或 MR 可确诊。

5. 肝性脑病　见有关章节。

6. 肝肺综合征　有上述 HPS 临床表现，立位呼吸室内空气时动脉氧分压<70mmHg 或肺泡-动脉氧梯度>20mmHg。下述试验提示肺血管扩张有助于作出诊断：①超声心动图气泡造影左心房有延迟出现的微气泡(心跳 4～6 次后)；②肺扫描阳性。前者敏感性高，后者特异性高。HPS 应与肺动脉高压相鉴别，后者有进行性呼吸困难，而发绀少见。心前区疼痛，体检肺动脉瓣区第 2 心音亢进，杂音向胸骨左缘传导，X 线显示心脏扩大，心脏超声提示右室肥厚，心导管检查可确诊。

7. 肝硬化性心肌病　2005 年世界胃肠病会议的诊断标准为：患者有隐匿性收缩功能不全，表现在运动、血容量变化、药物刺激时，心排血量的增加受阻，休息时射血分数(ejection fraction，EF)<55%；舒张功能不全，表现为 E/A 比例<1.0、减速时间延长(>200msec)、等容舒张时间延长(>80msec)；以及有 Q-T 间期延长、左心房扩大等。

【治疗】

(一) 治疗原则　肝硬化治疗应该是综合性的，首先针对病因进行治疗，如酒精性肝硬化患者必须戒酒，乙型肝炎病毒复制活跃者须行抗病毒治疗，忌用对肝脏有损害的药物。晚期主要针对并发症治疗。

(二) 一般治疗

1. 休息　代偿期患者可参加轻工作，失代偿期尤其出现并发症患者应卧床休息。由于直立体位激活 RAAS 及交感神经系统引起肾小球滤过减少和钠潴留。因此，对于肝硬化腹水的住院患者卧床休息有一定益处。

2. 饮食　肝硬化是一种慢性消耗性疾病，目前已证实营养疗法对于肝硬化患者特别是营养不良者降低病残率及死亡率有作用。没有并发症的肝硬化患者的饮食热量为 126～168kJ/(kg·d)，蛋白质 1～1.5g/(kg·d)，营养不良者摄入热量为 168～210kJ/(kg·d)，蛋白质 1～1.8g/(kg·d)。应给予高维生素、易消化的食物，严禁饮酒。可

食瘦肉、河鱼、豆制品、牛奶、豆浆、蔬菜和水果。盐和水的摄入应根据患者水及电解质情况进行调整，食管静脉曲张者应禁食坚硬粗糙食物。

（三）药物治疗

1. 抗病毒治疗　代偿期乙肝肝硬化患者 HBeAg 阳性者的治疗指征为：不论 ALT 是否升高，HBV DNA≥10^4拷贝/ml，HBeAg 阴性者为 HBVDNA≥10^3拷贝/ml；对于 HBV DNA 可检测到但未达到上述水平者，如有疾病活动或进展的证据且无其他原因可解释，在知情同意情况下亦可开始抗病毒治疗。治疗后可以延缓或降低肝功能失代偿和 HCC 的发生。对于失代偿期肝硬化患者，只要能检出 HBV DNA，不论 ALT 或 AST 是否升高，建议在知情同意的基础上，及时应用核苷（酸）类药物抗病毒治疗，以改善肝功能并延缓或减少肝移植的需求。抗病毒治疗并不能改变终末期肝硬化的最终结局，进展期失代偿患者治疗 3 个月后如果 Child-Pugh 评分≥11 或 MELD 评分≥17.5，须进行肝移植的评估。抗病毒治疗首选核苷类似物，目前可供使用的有拉米夫定、阿德福韦、替比夫定、恩替卡韦和替诺福韦，应首选抗病毒效力强不易耐药的药物，须长期甚至终生服药。服药期间须随访。代偿期患者肝功能好的在严密监测下也可选择干扰素，疗程 1 年。

丙型肝炎肝硬化患者抗病毒治疗用长效干扰素联合利巴韦林，应减少剂量并在有经验医生指导下使用。

2. 抗纤维化药物　迄今尚无有力的循证证据推荐能有效地逆转肝纤维化的方法，有报道活血化瘀软坚的中药如丹参、桃仁提取物、虫草菌丝以及丹参、黄芪的复方制剂或干扰素-γ和α用于早期肝硬化治疗，有一定的抗纤维化作用。

（四）腹水　腹水患者的治疗主要是减轻由于腹水或下肢水肿给患者带来的不适并防止腹水引起的并发症，如 SBP、脐疝的破裂以及进一步发展为肝肾综合征。因此主要目的是减少腹水以及预防复发。应测定体重、血清电解质、肾功能及 24 小时尿钠、尿钾排出量，以指导治疗。腹水的一线治疗方案是限钠加利尿药，90%以上的腹水有效。二线治疗方案包括治疗性放腹水、TIPS 以及肝移植，用于<10%顽固性腹水的治疗。

1. 腹水的一线治疗

（1）控制水和钠盐的摄入：对有轻度钠潴留者，钠的摄入量限制在 88mmol/d（5.0g 食盐）可达到钠的负平衡。检测随机尿中的钠钾比，如果 Na>K，24 小时尿钠>78mmol，腹水不减（体重增加），说明摄入的钠过多，应限钠摄入。应用利尿药时，可适度放开钠摄入，以尿钠排出量为给药指导。轻中度腹水在限钠饮食和卧床休息后可自行消退。稀释性低钠血症（<130mmol/L）患者，应限制水的摄入（800～1000ml/d）。

（2）利尿药的应用：经限钠饮食和卧床休息腹水仍不消退者须应用利尿药，由于肝硬化腹水患者血浆醛固酮浓度升高，在增加肾小管钠的重吸收中起重要作用，因此利尿药首选醛固酮拮抗药——螺内酯。开始时 60～100mg/d，根据利尿反应（称体重、计尿量）每 4～5 天增加 60～100mg，直到最大剂量 400mg/d。可以合用袢利尿药呋塞米起始剂量 20～40mg/d，可增加到 160mg/d。利尿药的使用应每天 1 次顿服，效果优于分次服用，并从小剂量开始，服药后体重下降为有效（无水肿者每天减轻体重 500g，有下肢水肿者体重减轻 1000g/d，如体重减轻超过此标准，利尿药宜减量）。利尿药的副作用有水电解质紊乱、肾功能恶化、体重减轻过度、肝性脑病、男性乳房发育等。如出现肝性脑病、低钠血症（血钠<120mmol/L）、肌酐>120mmol/L 应停用利尿药。低钠血症可用胶体或盐水扩容或用 V_2受体拮抗药托伐普坦。但须避免 24 小时血钠上升>12mmol/L。

（3）提高血浆胶体渗透压：对于低蛋白血症患者，每周定期输注白蛋白、血浆可提高血浆胶体渗透压，促进腹水消退。

2. 顽固性腹水的治疗　对大剂量利尿药（螺内酯 400mg/d，呋塞米 160mg/d）缺少反应（无体重下降）或在小剂量利尿药时就发生肝性脑病、低钠、高钾等并发症，均属于顽固性腹水（refractory ascites），其在失代偿期肝硬化患者中的发生率为 10%。治疗首先应针对导致顽固性腹水发生的一些可逆性原因，如不适当的限钠、利尿；使用肾毒性药物；SBP；门静脉、肝静脉栓塞及未经治疗的活动性肝病。还可以用下列方法治疗：

（1）排放腹水、输注白蛋白：对于顽固性大量腹水患者，如无其他并发症（肝性脑病、上消化道出血、感染）、肝储备功能为 Child-Pugh A、B 级，无出血倾向（INR<1.6，血小板计数>50×10^9/L）可于 1～2 小时内抽排腹水 4～6L，同时补充白蛋白 6～8g/L 腹水，以维持有效血容量，阻断 RAAS 系统激活。一次排放后仍有腹水者可重复进行，该方法腹水消除率达 96.5%，排放腹水后应用螺内酯维持治疗。

（2）经颈静脉肝内门体分流术：经颈静脉肝内门体分流术（transjugular intrahepatic portosystemic shunt TIPS）可用于顽固性腹水患者。有效率 50%～80%。术后门脉压力下降，阻断钠潴留，此外，改善肾脏对利尿药反应。因此，可预防腹水复发；但支架阻塞可导致腹水复发。同时，术后可逆性肝性脑病的发生率为 50%～70%。因此，目前不作为首选方法，患者纳入标准：年龄<65 岁、Child-Pugh 分数<12、MELD<18、非酒精性肝病、心脏射血分数>60%、无严重自发性肝性脑病或其他明显脑损伤史如脑卒中等。最近，有证据提示带膜支架可改善生存率。

（3）自身腹水浓缩回输：在严格无菌情况下，将腹水尽可能多的抽到无菌输液器，经特殊装置，去除腹腔积液中水分及小分子毒性物质，回收腹水中白蛋白等成分通过外周静脉回输或直接回输到腹腔，一般可浓缩 7～10 倍。用于

顽固性腹水患者，术后尿量明显增加，腹水消退后可持续一段时间。有严重心肺功能不全、近期上消化道出血、严重凝血障碍、感染性或癌性腹水者不宜做此治疗。

（4）肝移植：难治性腹水患者极易并发 SBP 和肝肾综合征，1 年生存率仅 25%。患者由于腹水量多，生活质量也十分差，因此是肝移植的适应证。

（五）并发症的治疗

1. 胃底食管静脉破裂出血　胃底食管静脉破裂出血是肝硬化严重并发症和死亡主要原因，应予以积极抢救。

（1）重症监护：卧床、禁食、保持气道通畅、补充凝血因子、迅速建立静脉通道以维持循环血容量稳定，密切监测生命体征及出血情况。必要时输血。短期应用抗生素，不仅可以预防出血后感染，特别如 SBP，还可通过控制内毒素血症降低门脉压力，从而提高止血率、降低死亡率。可先予静脉用头孢曲松 1g/d，能进食时口服环丙沙星 0.4g，2 次/日，共 7 天。

（2）控制急性出血

1）血管活性药物治疗：一旦怀疑食管胃静脉破裂出血，应立即静脉给予下列缩血管药物，收缩内脏血管，减少门静脉血流量，达到止血效果。诊断明确后继续用 3～5 天。常用药物有 14 肽生长抑素，首剂 250μg 静脉推注，继以 250μg/h 持续静脉点滴；8 肽奥曲肽，首剂 100μg 静脉推注，继以 25～50μg/h 持续静脉滴注，必要时剂量加倍；三甘氨酰赖氨酸加压素（特利加压素）静脉输液泵，1～2mg，3～4 次/日；垂体后叶素（VP）0.4U/min 静脉点滴。VP 副作用多，有腹痛、血压升高、心绞痛等，有心血管疾病者禁用。如要使用 VP 应合并硝酸甘油 0.3～0.6mg（舌下含化或静脉滴），可减少 VP 副作用，增强降门脉压力作用。

2）气囊压迫术：使用三腔管对胃底和食管下段作气囊填塞。常用于药物止血失败者。每 6 小时放松 1 次，压迫总时间不宜超过 24 小时，否则易导致黏膜糜烂。这项暂时止血措施，可为急救治疗赢得时间，也为进一步做内镜治疗创造条件。

3）内镜治疗：经过抗休克和药物治疗血流动力学稳定者应立即送去作急症内镜检查，以明确上消化道出血原因及部位。如果仅有食管静脉曲张，还在活动性出血者，应予以内镜下注射硬化剂止血，止血成功率为 90%。如果在做内镜检查时，食管中下段曲张的静脉已无活动性出血，可用皮圈进行套扎。胃底静脉出血，宜注射组织黏合剂。

4）急症手术：上述急症治疗后仍出血不止，患者肝脏储备功能为 Child-Pugh A 级者可行断流术。

5）介入治疗：上述患者如无手术条件者可行 TIPS 作为挽救生命的措施。术后门脉压力下降，止血效果好，但易发生肝性脑病和支架堵塞。带膜支架（PTFE-TIPS）不仅可以控制出血和预防再出血，还可以延长生存期。对胃底静脉曲张活动性出血、药物和内镜治疗无效时可紧急做经皮经肝栓塞术或经静脉球囊逆行堵塞术（balloon-occluded retrograde transvenous obliteration，B-RTO）。

（3）预防再出血：在第 1 次出血后，1 年内再出血的发生率约 70%，死亡率约 30%～50%，因此在急性出血控制后，应采用以下措施预防再出血：

1）内镜治疗：首选套扎，套扎后的较小的曲张静脉可用硬化剂注射。注射黏合剂预防胃底静脉曲张（GOV_2/IGV_1）再出血的效果优于下述的药物并可延长生存期。

2）药物治疗：常用药物为普萘洛尔，通过其 β 受体阻断作用，收缩内脏血管，降低门静脉血流量而降低门静脉压力。用法：从 10mg/d 开始，逐日加 10mg，直至静息时心率下降到基础心率的 75%，作为维持剂量，长期服用，并根据心率调整剂量。禁忌证为窦性心动过缓、支气管哮喘、慢性阻塞性肺部疾病、心衰、低血压、房室传导阻滞、胰岛素依赖性糖尿病。联合内镜治疗，预防出血效果更好。亦可联用扩血管药物 5-单硝酸异山梨醇，通过降低门脉阻力，增加其降门静脉压力效果，疗效优于单用普萘洛尔。

3）外科减压或断流：如果患者为代偿期或 Child-Pugh A 级肝硬化伴脾功能亢进，在药物或内镜治疗失败时也可考虑做远端脾肾吻合术或断流术加脾切除术。

4）TIPS：仅用于药物、内镜治疗失败的肝移植候选人。

5）肝移植：终末期肝病伴食管静脉反复出血者是肝移植的适应证。

（4）预防首次出血：曲张的食管静脉直径＞5mm，出血危险性高达 75%，首选普萘洛尔预防首次出血（用法同上）。目的是使门脉压力下降到 12mmHg 以下，或下降大于基线 20%，无效或有禁忌证者可用内镜下套扎作为替代疗法。晚近报道卡维地洛（carvedilol），通过非选择性 β 受体阻断和 α_1 肾上腺能阻断作用，同时降低门脉血流量和肝血管张力，其降低门脉压力的作用大于普萘洛尔，预防首次出血的作用优于普萘洛尔和 EVL。

2. 自发性细菌性腹膜炎　主要致病菌为革兰阴性菌（占 70%），如大肠杆菌（47%）、克雷伯杆菌（13%）。由于 SBP 后果严重，如临床上怀疑 SBP 或腹水中性粒细胞 $>250\times10^6$/L，应立即行经验性治疗，抗生素首选静脉用头孢噻肟 2g，2 次/日，或头孢曲松 2g，1 次/日，在用药后 48 小时再行腹水检查，如中性粒细胞数减少一半，可认为抗生素治疗有效，疗程 5～10 天。腹水蛋白＜10g/L、已发生过一次 SBP 以及食管静脉破裂出血者是复发性 SBP 的高危患者，应口服环丙沙星 400mg/d 进行预防。SBP 最严重的并发症是肝肾综合征。一旦诊断 SBP 立即给予白蛋白输注 1.5g/(kg・d)，48 小时后 1g/(kg・d)，可预防 HRS，提高生存率。

3. 肝肾综合征　治疗原则是增加动脉有效血容量和降低门静脉压力，在积极改善肝功能前提下，可采取以下措

施:①早期预防和消除诱发肝肾衰竭的因素,诸如感染、出血、电解质紊乱、不适当的放腹水、利尿等。②避免使用损害肾功能的药物。③输注白蛋白 1g/(kg·d),以后 20~40g/d,持续 5~10 天,使血 Cr<132.6μmol/L。④血管活性药物特利加压素 0.5~2mg 静注(缓推 1 小时或用输液泵),12 小时 1 次,通过收缩内脏血管,提高有效循环血容量,增加肾血流量,增加肾小球滤过率,阻断 RAAS 激活,降低肾血管阻力。也可用去甲肾上腺素(0.5~3mg/h)或米多君(2.5~3.75mg/d)加奥曲肽(300~600μg/d)代替特利加压素。⑤TIPS 有一定帮助,应用对象:SB<51μmol/L、Child-Pugh<12 分、无心肺疾患和肝性脑病者。⑥肝移植:对可能发生 HRS 的高危患者如稀释性低钠血症、低血压、低尿钠患者在发生 HRS 前行肝移植。

4. 肝肺综合征　内科治疗无效,TIPS 可改善患者症状,为肝移植创造条件。

5. 肝硬化性心肌病　治疗非特异性,主要针对左心室衰竭,肝移植是唯一可治疗的手段。

6. 门静脉血栓形成　新近出现或进展性门静脉血栓形成早期可行低分子肝素抗凝治疗,抗凝前对有高危的静脉曲张者应给予 β 受体阻断药或 EVL 预防出血。用药 2~3个月后影像学评估,如血栓形成继续进展,考虑 TIPS;如有改善或稳定,继续抗凝直到肝移植。如果是稳定的陈旧性血栓或有门静脉海绵样变,在影响肠系膜上静脉的流量并且有易栓症情况下,进行抗凝;如不存在易栓症,影像学随访如血栓有进展,抗凝治疗。陈旧性血栓或有门静脉海绵样变的患者,肠系膜上静脉的流量未受影响的,则常规随访不必治疗。

【预后】

Child-Pugh 分级与预后密切相关,1 年和 2 年的估计生存率分别为 Child-PughA 级 100%,85%;B 级 80%,60%;C 级 45%,35%。呕血、黄疸、腹水是预后不利因素。肝移植的开展已明显地改变了肝硬化患者的预后。移植后患者 1 年生存率 90%、5 年生存率 80%,生活质量大大提高。

【预防】

肝硬化的病因复杂,明确病因和针对病因的治疗是防治关键。其中最常见者为病毒性肝炎。在我国乙型病毒性肝炎的发病率仍比较高,因此防治乙肝是预防本病的关键。新生儿和高危人群应注射乙肝疫苗,乙肝患者给予积极的抗病毒治疗;严格执行器械的消毒常规,严格选择献血员;节制饮酒;注意合理的营养;避免应用对肝有损的药物;加强劳动保健;避免工农业生产中的各种慢性化学品中毒;定期体格检查,无疑也是预防本病的积极措施。

参考文献

1. Maruyama H, Sanyal AJ. Portal hypertension: Nonsurgical and surgical management//Schiff ER, Maddrey WC & Sorrell MF. Schiff's Diseases of the Liver. 11th ed. UK: John Wiley & Sons Ltd, 2012: 421-439.

2. Kuiper JJ, van Buuren HR, de Man RA. Ascites in cirrhosis: a review of management and complications. Neth J Med, 2007, 65: 283-288.

3. Bacon BR. Cirrhosis and its complications//Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's principles of Internal Medicine. 18th ed. New York: McGraw-Hill companies Inc., 2012: 2592-2622.

4. Seijo S, Cerini F, Garcia-Pagan JC. Portal vein thrombosis in liver cirrhosis//Gines P, Forns X, AbraldesJG, et al. Therapy in liver diseases. ELSEVIER DOYMA Barcelona, 2011: 175-183.

5. Lee SS, Baik SK. Cardiovascular complications of cirrhosis//Boyer TD, Manns MP & Sanyal AJ. Zakim and Boyer complications of cirrhosis in hiladephia. PA, 2012: 369-393.

第二节　药物性肝病

郭津生　王吉耀

药物性肝病(drug induced liver disease, DILD)是指药物或(及)其代谢产物引起的肝损害,是引起肝损伤的常见病因。目前已发现有上千种药物可引起肝损害,并且药物名单在逐年扩展,其中包括医学处方药物及人们因治疗、营养等目的使用的非处方药物和中草药。事实上,DILD 越来越成为突出的健康问题,约占所有药物副作用的 6%,所有黄疸和急性肝炎患者的 5%,非病毒性慢性肝炎患者的 20%~50%,并且是引起暴发性肝衰竭的重要病因之一(50%以上)。

药物性肝损伤中只有少部分是由有剂量依赖的毒性药物引起,而绝大多数是特应性反应,机制不明确,难以预测,可能与环境和遗传易感因素有关。加强临床前新药对肝损伤的筛选、建立和加强药物副作用监测系统以及提高医护人员的认识可对减少药物性肝损伤有所帮助。

【发病机制】

肝是药物清除、生物转化和分泌的主要场所。肝常能通过多种机制适应低水平的肝毒性,然而当药物代谢过程中毒反应性产物的产生超过它们能安全排泄的速率时就会引起肝损伤。药物性肝损伤的机制还包括药物本身的毒性、免疫过敏机制、代谢过程中由肝实质摄取、经胆盐及有机阴离子的转运和排出异常等方面。

(一) 非免疫机制　某些药物(如对乙酰氨基酚)在肝内 P450 酶作用下可转化为毒性代谢产物,产生亲电子基和氧自由基,引起肝内谷胱甘肽耗竭,并与蛋白质、核酸和脂质等大分子物质共价结合,引起脂质过氧化,破坏线粒

体、细胞骨架、微管、内质网及细胞核功能，结果导致肝细胞变性、坏死、凋亡和对炎症介质的敏感性增高。如果药物及其代谢产物引起肝窦底侧膜的摄取障碍、肝细胞分泌胆汁功能破坏和毛细胆管膜上的转运器的功能障碍，则可导致药物性胆汁淤积。

（二）免疫过敏机制　药物反应性代谢产物可通过改变肝细胞的蛋白质形成新抗原、以半抗原复合物形式获得抗原性、诱导自身抗体的产生等启动细胞免疫和（或）体液免疫反应，引起免疫介导的肝损伤。

（三）易感因素　许多获得和遗传性因素与药物性肝损伤的发生危险性有关，如：①年龄（老龄）。②性别（女性）。③慢性酒精摄入。④药物间协同作用。⑤基础疾病（肝脏疾病和代谢紊乱）等。对于老年人、新生儿、营养不良者和已患有肝、肾疾病的患者应适当调整用药剂量。⑥宿主遗传因素：一些与药物生物转化、解毒以及免疫反应过程相关基因（如细胞色素 P450、转运基因、解毒酶、免疫因子、HLA 基因等）的单核苷酸多态性与特异性药物性肝损伤相关。

【病理】

DILD 可引起所有类型的肝损伤病理变化（表 18-8-2）。而肝内所有细胞均会受到药物的影响，有些药物甚至可能出现多种损伤表现。临床较多见的是类似急性黄疸性肝炎和胆汁淤积性肝病的症状和实验室检查异常。

表 18-8-2　药物性肝病的临床病理表现

类型	临床病理表现	举例
肝脏适应	无症状；血清 γ-谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶上升；偶有丙氨酸氨基转移酶升高；高胆红素血症	苯妥英、华法林、利福平
剂量依赖的肝毒性	服药与发病间隔短；肝炎症状；带状、桥样或大块肝坏死；丙氨酸氨基转移酶超过正常上限 5 倍，常＞2000U/L	对乙酰氨基酚、烟酸、阿莫地奎；化疗药物（特别是与放疗合用）如环磷酰胺、白消安、卡莫司汀 毒素如四氯化碳、二甲硝胺、酒精 草药和真菌毒素如吡咯烷碱、黄曲霉素
急性肝炎	服药与发病间隔 1～20 周，出现肝炎症状；局灶、桥样、大块肝坏死；丙氨酸氨基转移酶超过正常上限 5 倍；部分患者出现药物过敏的肝外表现	异烟肼、乙酰氨基酚、丹曲林、呋喃妥因、氟烷、磺胺、苯妥因、酮康唑、特比萘芬、双氯酚酸、阿司匹林、苯甲异噁唑青霉素
慢性肝炎 肝纤维化	病程超过 3 个月，界限性肝炎，桥样坏死，纤维化/硬化，慢性肝病的临床和实验室表现；某些病例出现自身抗体	呋喃妥因、甲基多巴、双氯酚酸、米诺四环素、对乙酰氨基酚（出现肝损害后如继续使用，可进展到肝硬化）、异烟肼、甲氨蝶呤、高剂量维生素 A
肉芽肿性肝炎	肝脏肉芽肿伴不同程度的肝炎和胆汁淤积，血清丙氨酸氨基转移酶、γ-谷氨酰转肽酶、碱性磷酸酶升高	别嘌呤醇、卡马西平、肼屈嗪、奎尼丁、奎宁、磺胺药、保泰松、苯妥英、普鲁卡因胺
急性脂肪变性	小囊泡性脂肪肝，弥漫性或区域性；部分剂量依赖；严重肝损伤、线粒体毒性表现（乳酸酸中毒、胰腺炎）	丙戊酸、高活性抗病毒治疗（用于 HIV）、非甾体抗炎药物（如布洛芬、匹罗昔康等）、四环素、胺碘酮、左旋门冬氨酸
脂肪肝炎	延迟发病（6～18 个月），脂肪变性，灶性坏死，Mallory 小体，细胞周围纤维化，肝硬化，慢性肝病，门脉高压	哌克昔林（心舒宁）、胺碘酮、他莫西芬、甲氨蝶呤、硝苯地平、地尔硫䓬
胆汁淤积		
单纯淤胆型	胆汁淤积不伴肝炎，血清碱性磷酸酶大于正常上限 2 倍	口服避孕药、同化激素、环孢素 A、硫唑嘌呤、他莫西芬
胆汁淤积性肝炎	伴有肝炎的胆汁淤积，具有肝炎症状，血清丙氨酸氨基转移酶（高于正常上限 2～5 倍以上，70%高于正常上限 3 倍）及碱性磷酸酶增高	芬噻嗪类（如氯丙嗪）、三环类抗抑郁药、大环内酯类（如红霉素）、阿莫西林-克拉维酸、氧青霉素类、酮康唑、非甾体类抗炎药（如舒林酸、匹罗昔康）、伊那普利、硫唑嘌呤
胆汁淤积伴胆管损害	胆管破坏及胆汁淤积性肝炎，临床胆管炎表现	氯丙嗪、氟氯西林、右旋丙氧吩、卡莫司汀、百草枯

续表

类型	临床病理表现	举例
慢性胆汁淤积		
胆管消失综合征	慢性胆汁淤积表现如黄疸、高胆固醇血症、黄瘤等，病理示胆管稀少类似原发性胆汁性肝硬化，但抗线粒体抗体阴性	氯磺丙脲、氧青霉素类(如氟氯西林)、甲氧苄啶、磺胺甲基异噁唑、红霉素酯、苯妥英、四环素、布洛芬、甲基睾酮、丙氯拉嗪
硬化性胆管炎	大胆管狭窄	5-氟脱氧尿苷
血管病变	肝静脉流出道阻塞	口服避孕药、抗肿瘤药(白消安)、吡咯烷碱、氯化乙烯、硫唑嘌呤、维生素 A、甲氨蝶呤、砷
	非硬化性门脉高压	
	肝紫癜	同化激素、雌激素、硫唑嘌呤、二氧化钍
肝肿瘤	结节性增生	硫唑嘌呤、抗肿瘤药(白消安)
	腺瘤	口服避孕药、同化激素
	肝细胞肝癌	同化激素、口服避孕药、二氧化钍，氯乙烯
	血管瘤	口服避孕药
	血管性肉瘤	氯乙烯、二氧化钍、砷

【临床表现与实验室检查】

DILD可因肝损伤药物的种类及机制不同而出现所有急慢性肝胆疾病的类似表现(表 18-8-2)。而最多见的是急性肝炎型或胆汁淤积型。

急性肝炎表现为主者常有全身症状如发热、乏力、食欲缺乏、黄疸和血清氨基转移酶增高(达正常 2～30 倍)，ALT/ALP≥5，高胆红素血症和凝血酶原时间延长与肝损伤严重度相关。病情较轻者，停药后短期能恢复(数周至数月)。重者发生暴发性肝衰竭，出现进行性黄疸、凝血异常和肝性脑病，常发生死亡。药物性肝损伤是引起急性肝衰竭的最常见原因之一。

以胆汁淤积为主的 DILD 其临床与实验室表现与肝内淤胆、肝外胆道梗阻、急性胆管炎相似，主要为黄疸和瘙痒，可伴有发热、上腹痛、右上腹压痛及肝大，伴血清氨基转移酶轻度增高而 ALP 明显增高(2～10 倍)，ALT/ALP≤2(混合型 ALT/ALP 为 2～5)，结合胆红素明显升高(34～500μmol/L)，胆盐、脂蛋白 X、γ-GT 及胆固醇升高，而抗线粒体抗体阴性。一般于停药后 3 个月到 3 年恢复，少数出现胆管消失病伴慢性进展性过程。偶尔胆管损害不可逆而进展为胆汁性肝硬化。

以过敏反应为主的急性 DILD，常有发热、皮疹、黄疸、淋巴结肿大，伴血清氨基转移酶、胆红素和 ALP 中度增高，药物接触史常较短(4 周以内)。疾病严重程度与药物剂量之间无肯定联系；再次给药时，不仅疾病严重度增加，潜伏期也缩短，患者血清中存在自身抗体为其特点。

药物引起的慢性肝炎与自身免疫性慢性肝炎的临床表现相似，可以轻到无症状，而重到发生伴肝性脑病的肝衰竭。生化表现与慢性病毒性肝炎相同，有血清氨基转移酶、γ-GT 的升高，进展型可导致肝硬化伴低蛋白血症及凝血功能障碍。

【诊断与鉴别诊断】

DILD 的诊断主要根据服药史、发病过程与服药的时间相关特点并排除其他肝损伤因素作出综合诊断。

(一) 用药史和危险因素

1. 用药史　需了解发病前 3 个月内服过的药物，包括剂量、用药途径、持续时间及同时使用的其他药物。更应详细询问非处方药、中草药(可引起药物性肝损伤的中草药及毒性成分见表 18-8-3)及保健品应用情况。对使用中草药对疾病的治疗和可能引起的肝毒性应按照中医药辨证论治的原则和考虑配伍问题。此外还应了解患者的职业和工作环境。

临床支持 DILD 的诊断依据有：使用已知有肝毒性的药物(如化疗、抗结核、某些抗生素类药物)；血液药物分析阳性(如对乙酰氨基酚、维生素 A)；肝活检有药物沉积(如维生素 A 自发荧光)及小囊泡性脂肪肝、嗜伊红细胞浸润、小叶中央坏死、胆管损伤等肝损伤证据。

2. 危险因素　包括：①肝病史：原来有无病毒性肝炎和其他肝病的证据；②原发病：是否有可能累及肝；③年龄>50 岁；④使用许多药物。

3. 时序特点　包括以下几个方面：①可疑药物的给药到出现肝损伤的时间间隔多在 1～12 周。但既往已有对该种药物的暴露史或致敏史的患者可能在较短的时间内发病(1～2 天)。1 年以前服用的药物基本排除是急性肝炎的诱因。②停药后肝功能异常和肝损伤好转，常常数周内完全恢复。如果停药后临床表现在几天内消失而氨基转移酶在 1 周内下降超过 50%以上，则对诊断非常有意义。③偶然再次给予损伤药物引起肝异常的复发。但不可故意重新给予可疑损伤药物，以免引起严重肝损伤的危险，特别是免疫致敏性肝炎，重新给予药物有时会引起暴发性肝炎。

表 18-8-3　可引起药物性肝损伤的中草药和毒性成分

成分	药名	毒理	临床表现
生物碱类			
吡咯里西啶生物碱(千里光次碱和千里光酸)	千里光、款冬花、佩兰、软紫草、硬紫草	在 CYP450 的作用下形成带亲电能力的吡咯代谢物,与核酸、酶、细胞骨架等蛋白质发生烷基化作用和加合作用,诱导细胞凋亡或死亡	急性:肝窦阻塞综合征 慢性:肝巨红细胞症,肝纤维化
羟基双稠吡咯啶生物碱	土三七	影响 RNA 酶活性和 RNA 和 DNA 合成能力	肝小静脉内膜炎和纤维化,管腔狭窄闭塞
四氢帕马丁,结构类似羟基双稠吡咯啶	元胡、金不换	肝细胞毒性,特异质反应	
双氢石蒜碱和石蒜素	石蒜		肝内胆汁淤积
雷公藤碱	雷公藤		
甙类			
皂甙和黄酮苷	黄药子、柴胡、广豆根、金粟兰、芫花		
苍术甙	苍术	抑制线粒体氧化磷酸化和三羧酸循环	
番泻苷	番泻叶	分解成毒性二羟蒽醌	
	小柴胡汤及其类方	细胞原浆毒	
毒蛋白类			
毒蛋白	五倍子、石榴皮、苍耳子、蓖麻子、油桐子、望江南子等	细胞原浆毒	
金属元素类			
矿物质砷、汞、铅	含铅:密陀僧、广丹、铅粉 含砷:牛黄解毒片、六神丸 含汞:疳积散	细胞原浆毒	
其他			
长叶薄荷酮、薄荷呋喃、异薄荷酮、甜薄荷萜	薄荷油	经 CYP2E1 代谢产生毒性代谢物,耗竭谷胱甘肽	暴发性肝衰竭
佛手苷内酯、鸥芹属乙素、异补骨脂素、花椒毒素	独活		肝细胞混浊肿胀,脂肪变性,和急性出血性坏死
	淫羊藿		
苦楝素、苦楝萜酮内酯	苦楝子		肝脂肪变性

（二）药物过敏或过敏性疾病表现　任何相关的过敏反应如皮疹和嗜酸性粒细胞增多对诊断 DILD 十分重要。药物过敏反应具以下特点:①服药开始后 5～90 天及离最后一次用药 15 天之内出现肝功能障碍。②首发症状主要为发热、皮疹、皮肤瘙痒和黄疸等。③发病初期外周血嗜酸性粒细胞上升(达 6%以上)或白细胞增加。④药物敏感试验(淋巴细胞培养试验、皮肤试验)为阳性,血清中有自身抗体。⑤偶然再次用药时可再引起肝病。对于药物过敏反应所致的肝病具①、④或①、⑤者可以确诊;具①、②或①、③者可以拟诊。

（三）排除其他能够解释肝损伤的病因　排除标准根据肝损伤的类型而有差别。①急性肝炎患者要询问有无肝胆疾病史、酒精滥用史和流行病学上与病毒感染相符合的情况(吸毒、输血、最近外科手术、流行病地区旅行);②对主要的肝炎病毒应进行血清学分析(A、B、C、D、E 型肝炎病毒;某些情况下还包括巨细胞病毒、EB 病毒和疱疹病毒);③需排除与心功能不全有关的潜在的肝缺血,特别是老年患者;④需通过超声或其他适当的检查手段排除胆道阻塞;⑤还应排除自身免疫性肝炎或胆管炎、一些酷似急性肝炎过程的细菌感染(如弯曲菌属、沙门菌属、李斯特菌属);⑥HIV和 AIDS 的并发症。年轻患者应排除 Wilson's 病。

诊断 DILD 的难点在于某些临床表现不典型的病例,例如:①药物用于治疗的疾病本身会导致肝异常(如细菌感染);②既往已有慢性肝病;③同时摄入几种肝毒性药物(如联合抗结核治疗);④药物处方难以分析的病例:如自服被认为是安全的药物(中草药)、隐瞒信息(非法药物)、遗忘信息(老年),暴发性或亚暴发性肝炎。

多数情况下诊断 DILD 不需要肝活检,然而在需要排除其他肝损伤病因和定义至今未知肝毒性药物的损伤等情况下可进行肝活检检查。在疾病早期进行肝活检有助于鉴

别病变类型和了解肝损伤程度。

CIOMS 或 RUCAM(roussel uclaf causality assessment method,RUCAM)量表(表 18-8-4)是第一个也是目前所使用的最主要的评估 DILD 的相对标准化的评分系统,此外还有 Maria&Victorino/CDS、Naranjo 量表等。

表 18-8-4　评估药物性肝病的 CIOMS/RUCAM 量表

基　准	分数
按时间顺序标准	
(按肝损伤的类型:肝细胞型或胆汁淤积型/混合型)	
发病的时间与用药时间	
提示有时间关联	+2
可疑	+1
从停止用药到发病的时间	
可疑	+1
反应过程	
高度阳性	+3
阳性	+2
可疑	+1
排除药物作用	-2
不确定或不详	0
危险因素*	
年龄(≥50 岁)	+1~0
酒精或	+1~0
妊娠(胆汁淤积型)	+1~0
伴随药物	
无	0
时间上不相配	0
时间上相配但未知反应	-1
出现反应的时间相配	-2
在该病例中被证明有作用	-3
没有或无可用信息	0
排除非药物相关原因**	
排除所有原因	+2
排除 6 种原因	+1
排除 4 或 5 种原因	0
排除少于 4 种原因	-2
可能的肝病病因	-3
药物肝毒性的已知信息	
在说明书中已注明	+2
曾有报道但未在说明书中	+1
已通过 SPC 进行标记	0
再次用药	
阳性	+3
可疑阳性	+1
阴性	-2
未再用药或无法解释	0

注:CIOMS:国际医学组织理事会;RUCAM:Roussel Uclaf 因果关系评估方法;CIOMS/RUCAM:≤0,不可能;1~2 分 可能性小;3~5 分,有可能;6~8 分,很可能;≥8 分,高度可能或确定

* 有:1 分,无:0 分

** 非药物相关原因:病毒性肝炎;胆道梗阻;酒精性肝病;低血压或心衰;潜在其他疾病;CMV、EBV/HSV 感染等

【治疗】

(一)预防　药物性肝损害重在预防,应严格掌握药物的适应证,不可滥用。应避免同时使用多种药物,特别是应谨慎使用那些在代谢中有相互作用的药物;尽可能了解将服用的药物与肝损伤的可能关系,避免不必要的服药;避免服药时饮酒(酒精与多种药物合用)。

(二)停用和防止重新给予引起肝损伤的药物　包括属于同一生化家族的药物(以防止有相关化学结构的药物之间的交叉毒性反应)。

(三)早期清除和排泄体内药物　服药 6 小时内可通过洗胃、导泻(硫酸镁)、吸附(活性炭)等清除胃肠残留的药物。还可采用血液透析(血浆药物浓度高,分布容积低的情况下)、血液超滤(过量摄取药物在 14~24 小时以内的患者)、渗透性利尿(血浆药物浓度低,分布容积高,采用血液超滤无效的情况下)促进药物的排泄。

(四)药物治疗　包括抗氧化剂(促进反应性代谢产物的清除)、保护性物质的前体、阻止损伤发生的干预剂或膜损伤的修复剂。常用药物有:①N-乙酰半胱氨酸:对于对乙酰氨基酚过量的患者有特殊疗效,可作为谷胱甘肽的前体或通过增加硫酸盐结合解毒已形成的反应性代谢物,此外还有促进肝内微循环的作用。治疗应尽早进行,10 小时内给药可获最大的保护性效果。用法为初次口服(或灌胃)140mg/kg,以后每 4 小时口服 70mg/kg,共 72 小时;或首次静脉滴注 150mg/kg(加在 5%葡萄糖液 200ml 内静脉滴注 15 分钟),以后静脉滴注 50mg/kg(500ml/4h),最后 100mg/kg(1000ml/16h)。②还原型谷胱甘肽(GSH,TAD,泰特):补充肝内 SH 基团,有利于药物的生物转化。③S-腺苷-L-蛋氨酸(腺苷蛋氨酸,ademetionine、SAMe,思美泰):可通过转甲基作用,增加膜磷脂的生物合成,增加膜流动性并增加 Na^+-K^+-ATP 酶活性,加快胆酸的转运。同时通过转硫基作用,增加生成细胞内主要解毒剂谷胱甘肽和半胱氨酸,生成的牛磺酸可与胆酸结合,增加其可溶性,对肝内胆汁淤积有一定的防治作用。用药方法为每天 1~2g 静脉滴注 2 周,以后改为每天 1.6g 分 2 次口服,直到症状及生化指标改善,一般为 4~8 周。④多烯磷脂酰胆碱(polyenylphosphatidylcholine,易善复):具有保护和修复肝细胞膜作用。⑤熊去氧胆酸(UDCA):有稳定细胞膜、免疫调节及线粒体保护作用,能促进胆酸运输和结合胆红素的分泌,可用于药物性肝损伤特别是药物性淤胆的治疗。剂量为 0.25g 每日 2~3 次口服。⑥甘力欣等甘草酸制剂。⑦皮质激素:可诱导 MRP2,从而加速胆红素排泄,可用于胆汁淤积和有免疫高敏感性证据的患者,可采用甲基泼尼松龙 30~40mg/d,有效后减量。

对发生 DILD 的患者应加强支持治疗。卧床休息,密切检测肝功能等指标,特别是监测急性肝衰竭和进展为慢性肝衰竭的征象。酌情补充血浆、白蛋白、支链氨基酸,给

予口服新霉素和乳糖，给予预防应激性溃疡的药物。无肝性脑病时给予高热量、高蛋白饮食，补充维生素，注意维持水、电解质和酸碱平衡。

胆汁淤积引起的瘙痒、骨病、脂溶性维生素缺乏等的治疗类似于其他胆汁淤积性肝病。

药物引起急性肝衰竭的治疗原则基本同急性重型肝炎。

（五）支持治疗　重症DILD可选择人工肝支持治疗。

（六）肝移植　重症DILD导致肝衰竭、重度胆汁淤积和慢性肝损伤进展到肝硬化时，可考虑肝移植治疗。

参考文献

1. Björnsson E. Review article: drug-induced liver injury in clinical practice. Aliment Pharmacol Ther, 2010, 32(1): 3-13.
2. Russmann S, Jetter A, Kullak-Ublick GA. Pharmacogenetics of drug-induced liver injury. Hepatology, 2010, 52(2): 748-761.
3. Chalasani N, Björnsson E. Risk factors for idiosyncratic drug-induced liver injury. Gastroenterology, 2010, 138 (7): 2246-2259.
4. Padda MS, Sanchez M, Akhtar AJ, et al. Drug-induced cholestasis. Hepatology, 2011, 53(4): 1377-1387.
5. 徐列明，林庆勋. 正确认识中药的肝毒性. 中华肝脏病杂志，2007, 15(7): 534-535.
6. 刘平，袁继丽，倪力强. 重视中药的肝损伤问题. 中国新药与临床杂志，2007, 26(5): 388-392.

第三节　自身免疫性肝病

郭津生　王吉耀

自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILD)是一类病因尚不十分明确，但均具有一定的自身免疫基础的非化脓性炎症性肝病，根据受累的主要肝细胞类型不同可分为两大类：肝细胞受累的自身免疫性肝炎，以及胆管细胞受累的自身免疫性胆管病。后者具有胆汁淤积的表现，又包括原发性胆汁性肝硬化、原发性硬化性胆管炎以及自身免疫性胆管炎几种。AILD以失去对自身肝脏组织的耐受性为共同特点，肝出现病理性炎症性损伤的同时，血清中发现与肝有关的循环自身抗体。

一、自身免疫性肝炎

自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)以女性为主(女性：男性比例为4：1)、以血清中出现自身抗体(非器官和肝特异)、血清转氨酶和IgG增高(高γ-球蛋白血症)、组织学上门脉大量浆细胞浸润为特点，常共存有肝外自身免疫性疾病，在治疗上常对激素等免疫抑制剂有反应。该病见于所有人种和所有年龄，可根据所出现的自身抗体进一步分型。Ⅰ型是最常见的类型，血清抗核抗体(ANA，靶抗原为着丝粒、52K SSA/Ro、组蛋白、核糖核蛋白)和抗平滑肌抗体(SMA，靶抗原为肌动蛋白、微管蛋白、中间丝)阳性；而Ⅱ型主要发生于儿童，肝肾微粒体抗体(LKM，靶抗原为细胞色素单氧化酶P_{450}ⅡD$_6$)阳性。

【发病机制】

普遍接受的机制是机体对自身组织蛋白失去耐受导致自身抗体及(或)自身致敏淋巴细胞的产生，攻击自身靶抗原细胞和组织，进而使之产生病理改变和功能障碍。最为接受的假说是外源性抗原和自身抗原之间的分子模拟导致自身耐受的破坏和多种AILD出现在同一个体。

1. **遗传易感性**　主要与人类白细胞抗原(人主要组织相容性复合物，HLA)Ⅰ类分子及Ⅱ类分子有关。其中HLA DR3(DRB1 * 0301)及DR4(DQB1 * 0401)是Ⅰ型AIH的危险因子，而Ⅱ型AIH可能与DR7有关。

2. **环境促发因素及抗原交叉反应**　一些因素如感染(麻疹病毒、肝炎病毒和EB病毒感染等)、药物和毒素、交叉抗原等可能诱导自身抗体的产生和打破自身耐受，促进抗体依赖的细胞毒性和异常HLA抗原的表达进而引起T细胞的细胞毒性，发生针对肝的自身免疫反应。

3. **免疫功能异常**　从体液免疫角度，AIH患者可能具有抑制性T细胞功能缺陷，不能正常抑制对自身抗原有反应性的B细胞，后者产生针对自身抗原的自身抗体，进一步可通过ADCC(抗体依赖的细胞介导的细胞毒)作用而使自身细胞遭到破坏。从细胞免疫角度，AIH发生时HLA分子、细胞黏附分子及淋巴细胞功能相关抗原异常表达，细胞因子失平衡，T细胞打破耐受而识别自身抗原，导致效应T细胞与靶细胞结合复合体的形成和细胞溶解过程，引起肝损伤和坏死。

【病理】

表现为汇管区和小叶间隔周围肝细胞呈碎片样坏死伴炎性细胞浸润，以淋巴细胞和浆细胞为主，也可出现汇管区-汇管区、小叶中央-汇管区的桥样坏死和肝小叶性肝炎(lobular或intra-acinar hepatitis)。肝小叶界面性肝炎(interface hepatitis)，表现为相邻肝小叶间肝细胞呈碎片样坏死及炎症细胞浸润，大量的浆细胞浸润、肝细胞玫瑰花瓣样改变对自身免疫性肝炎有提示作用。浸润的细胞中浆细胞和淋巴细胞数量上相近。

肝细胞的持续坏死刺激胶原结缔组织的增生及肝细胞再生结节的形成，肝可表现为进展性纤维化和最终发展成肝硬化。

在肝损害的各个阶段，肝内胆管及毛细胆管的损伤、扭曲及受挤压等都可造成胆汁排泄障碍，继而出现胆汁淤积的病理学特征。

以上形态学表现都非自身免疫性肝炎所特有，慢性病毒性肝炎、药物性肝炎都可出现这些征象。当患者出现胆

汁淤积、胆管上皮细胞损伤及增生时，病理学不易与PBC、PSC相鉴别。

【临床表现】

（一）发病特点　本病的发生通常呈隐袭性，患者可完全无症状达很长一段时间。就诊时大多数患者诉说某一或某些症状或体征波动长达数月或2年以上。然而，本病也可呈现急性、亚急性甚至暴发性发作，临床上很难与急性病毒性肝炎相区别。急性发病的患者大多先前已有慢性肝损害的过程，是疾病进展或恶化的结果。

女性患者占绝对多数(80%)。发病的年龄分布呈双峰型，即青春期(15～24岁)和女性绝经期前后(45～64岁)为两个发病高峰。

年轻患者病情多较严重，糖皮质激素难以控制病情。而年长患者病程趋于缓和，易用免疫抑制剂控制。

（二）症状　就诊时最常见的主诉是极度疲乏、嗜睡，并伴有不适和(或)恶心、无食欲。其他症状依次可有厌食、体重减轻、右上腹不适或疼痛、皮肤瘙痒、关节肌肉疼痛、皮疹、发热等。这些症状可出现于任何体征前数周。不可忽视的是10%的患者无任何症状，这些患者常因肝功能检查或健康体检、或因其他疾患就诊而被发现。本病常伴有肝外免疫性疾病，一些患者以关节炎的关节疼痛、白癜风、自身免疫性甲状腺疾病、胰岛素依赖性糖尿病就诊，在治疗其他疾病时出现肝病的症状或体征，或因肝功能检查异常而怀疑本病。

（三）体征　最常见的体征是黄疸，常较严重，但也有25%的患者表现为隐性黄疸。其他依次出现的体征有肝大、蜘蛛痣、脾大、腹水、周围水肿、呕血及黑便。8%的患者以呕血和(或)黑便就诊，并以此为肝病的第一征象，而无其他任何症状或体征。30%的患者就诊时已有肝硬化，提示相当一部分患者在出现明显的症状和(或)体征前已有很长的病程。

【实验室检查】

患者就诊时常规肝功能检查结果差异大，可表现为急慢性肝损伤、胆汁淤积，转氨酶和胆红素的水平可以刚刚超过正常上限，也可以高于正常的30～50倍。这些检查的异常程度与肝活检组织学病变的严重性不一定相一致。碱性磷酸酶(ALP)和谷氨酸转肽酶(γ-GT)可有中度升高，尤其是伴有胆汁淤积者。

18

【诊断与鉴别诊断】

没有某种单独的临床表现能够确诊AIH，多数情况下需根据详尽的临床病史、疾病特异的实验室检查、有经验的组织学观察及对其他引起肝损伤的疾病的排除，然后进行诊断。自身抗体是诊断AIH的重要工具，ANA、SMA和LKM是诊断AIH的关键组成部分，对疑似患者应首先进行监测。但自身抗体对AIH不特异，不是引起本病的原因，其滴度的改变也不随治疗改变，因此不必连续进行监测。ANA是AIH最不特异的标志，也可在PBC、PSC、病毒性肝炎、药物相关性肝炎、酒精和非酒精性脂肪肝病患者中检出。

（一）诊断标准　AIH的明确和疑似诊断标准见表18-8-5。诊断不明的患者也可根据临床表现和影响因素经过积分系统进行诊断(表18-8-6)，这一积分系统能够通过一个累积分数反映激素治疗前后诊断的准确性。2008年又有简化的积分系统被提出(表18-8-7)，后者相对具有较低的敏感性和较高的特异性。

表18-8-5　AIH诊断标准(Czaja and Freese,2002)

必需	诊断标准	
	明　确	疑　似
无遗传性肝病	正常血清 α_1-抗胰蛋白酶表型；正常血清铜蓝蛋白、铁及转铁蛋白水平	部分 α_1-抗胰蛋白酶缺陷；非特异性血清铜、铜蓝蛋白、铁和(或)转铁蛋白异常
无活动性病毒感染	无现在感染甲、乙、丙肝炎病毒的证据	无现在感染甲、乙、丙肝炎病毒的证据
无毒性或酒精性损伤	每天饮酒<25g 最近没有使用肝毒性药物	每天饮酒<50g 最近没有使用肝毒性药物
实验室表现	血清转氨酶异常为主 球蛋白、γ-球蛋白水平超过正常1.5倍	血清转氨酶异常为主 任何程度的高γ-球蛋白血症
自身抗体	成人ANA、SMA或抗LKM1>1∶80；儿童>1∶20；AMA阴性	成人ANA、SMA或抗LKM1≥1∶40或出现其他自身抗体
组织学发现	界面性肝炎 没有胆道的缺损、肉芽肿、铜沉积或其他提示不同诊断的表现	界面性肝炎 没有胆道的缺损、肉芽肿、铜沉积或其他提示不同的诊断的表现

18

表 18-8-6 成人不典型 AIH 的诊断积分系统
(Czaja and Freese,2002)

类别	要素	分数
性别	女性	+2
AKP/AST(或 ALT)比	>3	-2
	<1.5	+2
γ-球蛋白或 IgG(超出正常上限倍数)	>2.0	+3
	1.5~2.0	+2
	1.0~1.5	+1
	<1.0	0
ANA,SMA 或抗 LKM1 滴度	>1:80	+3
	1:80	+2
	>1:40	+1
	<1:40	0
AMA	阳性	-4
活动性感染的病毒标志(HAV,HBV,HCV)	阳性	-3
	阴性	+3
使用肝毒性药物	是	-4
	否	+1
酒精(平均消耗)	<25g/d	+2
	>60g/d	-2
同时伴随的免疫性疾病	任何肝外免疫相关性疾病	+2
其他自身抗体	抗 SLA/LP,actin,LC1,pANCA	+2
组织学表现	界面性肝炎	+3
	浆细胞	+1
	玫瑰花结	+1
	以上均无	-5
	胆道改变*	-3
	不典型改变**	-3
人类白细胞抗原(HLA)	DR3 或 DR4	+1
治疗反应	仅缓解	+2
	缓解后复发	+3
治疗前分数		
明确诊断		>15
疑似诊断		10~15
治疗后分数		
明确诊断		>17
疑似诊断		12~17

注:*包括破坏性和非破坏性胆管炎或胆管稀少

**包括脂肪肝,支持遗传性血色病的铁负荷,酒精诱导的肝炎,病毒感染表现(毛玻璃样肝细胞)或包涵体(巨细胞病毒、单纯疱疹病毒)

表 18-8-7 AIH 的简化诊断积分系统
(Hennes EM,et al,2008)

类别	分数
ANA 或 SMA≥1:40	+1
ANA 或 SMA≥1:40 或 LKM 抗体≥1:40 或 SLA 阳性	+2
血清 IgG	
>正常上限	+1
>1.5 倍正常上限	+2
肝炎病毒标志	
阴性	+2
肝组织学	
符合自身免疫性肝炎表现	+1
典型自身免疫性肝炎表现	+2
积分的解释	
治疗前总分数	
明确 AIH	≥7
可能 AIH	≥6

(二)临床分期和特殊类型的 AIH 临床上 AIH 可分为:①无症状 AIH;②有症状 AIH;③缓解期 AIH;④治疗中复发;⑤代偿期无活动性肝硬化;⑥失代偿期活动性肝硬化;⑦肝衰竭。还有一些情况需特殊治疗:①儿童;②妊娠;③多次复发或对皮质类固醇耐受;④合并丙型病毒性肝炎;⑤特殊类型的 AIH:如 AIH-PBC 重叠综合征、自身免疫性胆管炎;⑥AIH-PSC 重叠。

(三)鉴别诊断 临床上 AIH 与其他肝病在治疗上有着明确的区别,需仔细鉴别。主要包括:①肝遗传性疾病,如 Wilson 病、血色病、α_1-抗胰蛋白酶缺陷;②药物诱导的肝病;③慢性病毒感染;④酒精性肝病;⑤其他自身免疫性肝病或重叠,如 PBC 和 PSC。

【治疗】

AIH 对激素等免疫抑制药物治疗敏感,因此一经诊断应考虑采用相应药物治疗。但一般仅对严重、快速进展的 AIH 才使用免疫抑制药物治疗,对于尚不满足绝对指征患者的治疗应基于临床判断并个体化。对失代偿的患者也应考虑激素治疗。

(一)免疫抑制药物治疗

1. 指征

(1)绝对指征:①血清氨基转移酶至少 10 倍于正常上限;②血清氨基转移酶至少 5 倍于正常而 γ-球蛋白至少 2 倍于正常;③病理组织学检查示桥样坏死,或多小叶坏死,界面性肝炎(重度、融合)。

(2)相对指征:乏力、关节痛、黄疸症状;血清氨基转移酶和(或)γ-球蛋白水平低于绝对指征;界面肝炎(轻中度)。

(3) 无指征：对无活动性肝硬化、既往对泼尼松和(或)硫唑嘌呤不耐受、已有共存疾病。

2. 治疗方案 推荐使用的泼尼松或泼尼松联合硫唑嘌呤的成人治疗方案见表 18-8-8。治疗应持续进行直到疾病缓解，或确定治疗失败、最大可能反应、出现严重药物副作用。

表 18-8-8 成人 AIH 治疗方案(Czaja AJ and Freese DK,2002)

	单用泼尼松(mg/d)	联合	
		泼尼松(mg/d)	硫唑嘌呤(mg/d)
第 1 周	60	30	50
第 2 周	40	20	50
第 3 周	30	15	50
第 4 周	30	15	50
维持直到治疗终点	20	10	50
选择原因	严重血细胞减少 硫嘌呤甲基转移酶缺陷 怀孕或希望怀孕 恶性肿瘤 希望短程治疗(<6 个月)	停经状态、肥胖、严重痤疮、高血压、脆性糖尿病、骨质疏松、情绪不稳定	

(1) 缓解：约 65%的患者表现为症状缓解，肝功能恢复正常(血清转氨酶水平正常或小于正常 2 倍)，组织学上没有活动性肝炎证据(肝组织正常，或少量炎症及没有界面性肝炎)。应经肝活检证实有组织学改善再逐渐停药(停药间期应不短于 6 周)，过早中断治疗是复发的常见原因。停药期内应每 3 周进行血清天门冬氨酸氨基转移酶、胆红素、γ-球蛋白的检查，治疗结束后也应经常(至少每 3 个月进行 1 次)复查以监测复发。

(2) 复发：是指在停药过程中或之后症状重新出现，血清天门冬氨酸氨基转移酶水平上升到正常上限的 3 倍以上，或组织学检查再出现至少是门静脉周围炎改变。6 个月内的复发发生于至少 50%的患者，而 3 年内复发率高达 70%。复发后再治疗可诱导再一次缓解，但药物撤退后常常出现另一次复发。复发患者比那些停药后持续缓解的患者具有较高的进展为肝硬化和死于肝衰竭的可能，而最常见的反复复发和重新治疗的不良影响却是与药物有关的副作用。复发多于 1 次的患者应联合泼尼松和硫唑嘌呤治疗，或低剂量泼尼松或单用硫唑嘌呤治疗。

(3) 治疗失败：一部分患者在治疗中出现临床、生化或组织学表现的恶化称治疗失败，对这些患者应重新考虑自身免疫性肝炎的诊断，需进一步排除其他因素如病毒、药物、毒素、酒精的影响及患者对治疗方案的依从性。除外上述因素后可采用大剂量泼尼松(60mg/d)或泼尼松(30mg/d)联合硫唑嘌呤(150mg/d)治疗至少 1 个月，如果病情持续改善则每月剂量减少泼尼松 10mg 和硫唑嘌呤 50mg 直到一般的维持剂量。治疗失败的患者大部分具有活动性组织学变化和皮质激素依赖性，因此常常发生严重药物相关的并发症和出现肝衰竭。

(4) 不完全反应：约 13%的患者在治疗中临床、实验室和组织学表现仅部分改善；3 年后未获得缓解，但病情无加重；药物减少到防止病情加重的最低剂量。

(5) 药物副作用：发生不能耐受的容貌变化，有症状的骨质疏松，情绪不稳定，难以控制的高血压，脆性糖尿病或进行性血细胞减少。减少剂量或根据副作用的程度停止产生副作用的药物，调整并维持能够耐受的药物剂量。

3. 其他免疫抑制药物 除皮质激素和硫唑嘌呤外，一些其他可试用于 AIH 治疗的药物还有环孢素[5～6mg/(kg·d)]、6-巯基嘌呤、霉酚酸酯、甲氨蝶呤、FK506(4mg,2 次/日)，第二代皮质激素布地奈德(budesonide)，细胞保护性药物多聚不饱和磷脂酰胆碱、熊去氧胆酸、免疫球蛋白、胸腺激素，以及新的用于移植抗排异的免疫抑制药物西罗莫司(rapamycin)及布喹那(brequinar)等，但尚缺少有效的临床随机对照研究结果。

(二) 肝移植治疗 对皮质激素治疗中或治疗后失代偿的 AIH 患者可考虑肝移植。对没有治疗过的失代偿患者应使用皮质激素或其他免疫抑制药物作为防止和延迟移植手术的补救治疗措施。移植后 5 年存活率超过 80%。在同种肝移植后至少 17%的受体 AIH 可能复发，主要发生于免疫抑制不充分或 HLA DR3 与供体不匹配的患者，移植后复发患者可通过调整免疫抑制药物的方案来达到控制。

二、原发性胆汁性肝硬化

原发性胆汁性肝硬化(primary biliary cirrhosis，PBC)是一种成年人慢性进行性胆汁淤积性肝疾病，1857 年首次由 Addison 和 Gull 描述。它以肝内进行性非化脓性小胆管破坏伴门静脉炎症和肝纤维化为特点，绝大多数 PBC 患

者抗线粒体抗体(antimitochondrial antibodies，AMA)阳性。最终进展为肝硬化和肝衰竭。是肝移植的主要适应证之一。

PBC主要发生在40～60岁的中年女性，女性和男性患者比例约为9∶1。发病年龄可在20～90岁，但平均年龄为50岁。PBC发病不受地区和人种的限制。每年的发病率和患病率为2～24/100万和19～240/100万。PBC有家族因素，在患者的一级亲属中患病率远远高于普通人群。近年来国外及国内报道PBC的患病率均显著增加，其原因除发病率可能增加以外，人们对该病的广泛的认识和检查手段的提高可能也是原因之一。

【发病机制】

PBC至今病因不明。由于它以选择性肝内胆管上皮细胞破坏和肉芽肿形成为特点，几乎所有患者均有针对非器官、非种属特异的存在于线粒体内膜的自身抗原的特异性自身抗体和自身反应性T细胞反应，此外常常合并其他器官特异性自身免疫性疾病如硬皮病和自身免疫性甲状腺疾病，并常有唾液腺上皮细胞受损，因此被认为是一种器官特异性的自身免疫性疾病。PBC与抗线粒体抗体，特别是线粒体内膜丙酮酸脱氢酶的E2成分有密切关系。AMA为PBC的重要血清标志。除AMA外，一部分(约50%)的PBC患者可同时或单独出现抗核抗体(antinuclear antibody，ANA)，如抗核孔膜蛋白的gp-210及抗核小体蛋白sp-100抗体。胆管上皮细胞异常表达线粒体抗原、T细胞介导的异常免疫反应、细菌和异生物素有关的分子模拟(molecular mimicry)和宿主自身抗原发生变化等机制可能参与PBC的发生。

【临床表现】

(一)有症状类型　有症状的PBC患者表现为慢性进行性胆汁淤积，主要表现为伴或不伴黄疸的瘙痒(25%～70%)、非特异的症状如乏力(65%～85%)、右上腹痛以及肝硬化失代偿表现如腹水、静脉曲张出血等。体检可发现有皮肤色素沉着、搔痕、黄斑瘤和黄瘤(皮下大量胆固醇沉积)。肝脾肿大在早期就常见，而门脉高压的体征可能在发展成肝硬化之前就出现。患者常常没有其他慢性肝病的皮肤表现如蜘蛛痣。一些患者在怀孕时起病。

(二)无症状类型　无症状型分为肝功能正常期、无症状但肝功能异常期两种类型。无症状的患者占所有首次诊断患者的20%～60%，诊断建立于生化指标筛选检查的异常，总体来讲在诊断时比有症状的患者年龄大，并随病情进展最终将出现症状。早期无症状且肝功能正常的患者血清可检测到AMA，肝活检病理可能已有异常并且符合PBC诊断，在以后的随访中逐渐出现PBC的症状以及肝功能的异常。一些患者虽然还没有症状但已出现肝功能的异常和循环AMA，这些患者中相当一部分(60%)在诊断时已经发生肝纤维化，80%的患者在随访的第1个5年产生PBC的症状和体征，从诊断到死亡的中位时间是8～12年。

(三)并发症及表现

1. **骨质疏松**　因维生素D缺乏、激素应用、缺少日照等因素引起。

2. **脂溶性维生素缺乏**　维生素A缺乏引起的夜盲；维生素E缺乏引起的反射异常、本体感觉减退、共济失调等神经系统异常。

3. **高胆固醇血症**　胆固醇沉积出现黄瘤、黄斑瘤。

4. **脂肪泻**　胆酸向小肠排泌异常、内脏疾病、胰腺外分泌功能不全、细菌过度生长等。

5. **晚期进展性肝病的表现**　如静脉曲张出血、腹水和肝性脑病等。

6. **其他自身免疫性疾病及结缔组织病**　发生于80%的PBC患者。特别是干燥综合征(75%)、硬皮病或CREST综合征(钙质沉着、雷诺现象、食管动力异常、硬皮病和毛细血管扩张)中的任一项(10%以上)、类风湿关节炎、皮肌炎、混合结缔组织病、近端或远端肾小管酸中毒等。部分患者可检测到抗甲状腺抗体(抗微粒体、抗促甲状腺激素抗体)并出现淋巴细胞性甲状腺炎(Hashimoto病)，Graves病及甲状腺功能亢进少见。少于5%的患者可出现不明原因的肺纤维化和炎症性肠病。约1/3的PBC患者可发现具有胆石症。此外有研究认为PBC患者发生肝细胞性肝癌及总的发生其他肿瘤(如乳腺恶性肿瘤)的危险度增加。

【辅助检查】

(一)血清生化指标　PBC典型的肝功能检查表现为碱性磷酸酶(AKP)、5′-核苷酸酶、γ-谷氨酰转肽酶显著升高。血清氨基转移酶常常仅轻度增高，一般不会增高到正常上限的5倍。血清胆红素水平早期可正常而晚期随疾病进展上升。高胆固醇血症(多与脂蛋白-X有关)常见，脂蛋白(a)浓度下降。肝合成功能一般保持尚好直至晚期。凝血酶原时间延长提示可能有维生素K的缺乏。PBC患者血清免疫球蛋白增加，特别是IgM。还可发现许多血清自身抗体，包括抗核抗体、抗血小板抗体、抗甲状腺抗体、抗着丝粒抗体、Ro、La、抗-烯醇化酶、淋巴细胞毒抗体等，但AMA及抗核孔复合物成分的抗体与PBC最密切相关。

临床上还有一小部分患者虽有典型的PBC的临床、生化和组织学表现，但血清AMA检测阴性，被称为自身免疫性胆管炎或抗线粒体阴性的PBC，这些患者大多数具有ANA或SMA，并常有血氨基转移酶活性及IgG增高。

(二)影像学检查　超声检查常用于排除肝外胆管阻塞引起的黄疸。其他横断面成像技术如CT或磁共振能提供其他信息，如门脉高压表现(脾大、腹腔内静脉曲张及门静脉逆向血流)和可能的隐性进展性疾病。PBC患者中15%可出现门静脉周围淋巴腺病，需与恶性肿瘤鉴别。

（三）组织学特点 肝活检有助于对疾病的分期和诊断线粒体阴性的 PBC。PBC 的诊断性病理特征是非化脓性损伤性胆管炎或肉芽肿性胆管炎。组织学上 PBC 分为四期，Ⅰ期以胆管损伤和坏死为特点，胆管上皮细胞皱缩和空泡样变，周围伴有含淋巴细胞、浆细胞、组织细胞、嗜酸性粒细胞和巨噬细胞的肉芽肿性损伤，局灶胆管阻塞伴肉芽肿形成（又称红色胆管损伤），是 PBC 最特殊的病理特征。Ⅱ期炎症从门静脉三角区延伸出去并伴有胆管碎片状坏死，可见显著的胆管炎、肉芽肿及胆管增生。门静脉周围肝细胞的空泡变性，围绕以泡沫样变性的巨噬细胞。Ⅲ期表现为进展性纤维化和瘢痕，邻近的门静脉之间以纤维间隔连接起来，小管稀少（定义为小叶间胆管丢失 50%）更为常见，引起胆汁淤积和肝铜在门静脉及间隔周围肝细胞内的沉积。Ⅳ期以具有纤维间隔和再生结节的胆汁性肝硬化形成为特点。由于肝活检时的取样误差，因此组织学受累程度应取所观察到的最高分期。

【诊断与鉴别诊断】

PBC 的诊断主要建立在生化指标支持胆汁淤积的存在（血清碱性磷酸酶 AKP 的水平上升），血清抗线粒体抗体间接免疫荧光或免疫印记法检测阳性，和（或）肝组织学活检符合 PBC 表现，诊断时须考虑到无症状型 PBC 及 AMA 阴性的 PBC。

PBC 需与其他胆汁淤积性肝病进行鉴别，其中主要包括肝外胆管阻塞、原发性硬化性胆管炎、肝炎肝硬化、药物性肝病、结节病、重叠自身免疫性肝炎综合征、原因不明的成年人胆管稀少等。

【治疗】

（一）药物治疗

1. 熊去氧胆酸（ursodeoxycholic acid，UDCA） 是目前 PBC 治疗中研究和评估得最多的药物，其作用机制包括促进内源性胆酸分泌、提高膜稳定性、减少肝细胞 HLA Ⅰ类抗原的异常表达、降低细胞因子的产生、抑制疏水胆酸引起的凋亡和线粒体失功能等。部分患者对 UDCA 治疗有反应，服药 10～20mg/(kg・d) 能延长生存期，减少食管静脉曲张及肝硬化的发生。UDCA 的优点是没有明显的副作用，局限性在于较昂贵并需长期治疗。

约 66%的患者对长期 UDCA 单一药物治疗表现为不完全反应。不完全反应定义为血清肌酶浓度不能降至正常和（或）发展为肝硬化。治疗初始血清碱性磷酸酶浓度较高及组织学进展程度较严重的患者不完全反应者较多。对药物治疗反应不佳的患者必须排除几种潜在的肝外原因，包括剂量不恰当或未能坚持用药等。如果重叠 AIH 治疗反应也可能不完全。目前对 UDCA 单一药物治疗表现为不完全反应者加用激素、硫唑嘌呤、秋水仙碱及甲氨蝶呤的联合治疗尚无显著改善组织学变化以及延长存活的报道。

2. 免疫抑制剂（皮质激素、硫唑嘌呤、环孢素 A、甲氨蝶呤、苯丁酸氮芥等）及抗纤维化药物（秋水仙碱、D-青霉胺） 往往副作用大而缺少对 PBC 治疗的长期效果。

3. 苯扎贝特（bezafibrate） 是一种降脂新药，能够通过激活转录因子过氧化物酶体增生激活受体而刺激小管磷脂泵 3(MDR3)。有报道苯扎贝特单独用药或联合 UDCA 治疗能改善肝酶指标，但需长期研究证实。免疫抑制剂骁悉的作用尚待对照研究观察。

4. 瘙痒的治疗 一线药物是离子交换树脂考来烯胺。考来烯胺早餐前后 4g 口服可降低瘙痒的严重程度。二线药物为利福平，口服 150～600mg/d 可能快速起效和缓解症状，但偶可引起肝毒性和骨髓抑制。静脉使用丙烯基二氢羟吗啡酮（naloxone）和口服纳美芬（nalmefene）也可缓解症状。瘙痒常因日照加重，因此患者应避光。有报道阿片拮抗药治疗瘙痒有效，但可能会导致严重的撤退症状。抗组胺药物及苯巴比妥大多无效。其他治疗方法包括血浆透析和血浆置换、MARS 透析等。如瘙痒和乏力非常严重并难以控制，可考虑进行肝移植。

5. 高脂血症的治疗 高脂血症出现在 80%的 PBC 患者，并可能成为最早出现的血清学异常。血清胆固醇和甘油三酯的浓度均增高。还可出现脂蛋白的异常。PBC 中黄瘤的形成与血清胆固醇的浓度没有明显关系。也无证据显示本病中动脉粥样硬化及心血管相关疾病发生率增高。熊去氧胆酸治疗可改善黄瘤的形成和降低血清胆固醇（特别是低密度脂蛋白）浓度。对该药物无反应的患者，经验性使用考来烯胺和 3-羟-3-甲基-戊二酰辅酶 A 还原酶抑制剂可能有效。

6. 代谢性骨病的防治 推荐每天口服补充钙（1000～1200mg/d）。如果有脂溶性维生素吸收不良引起的维生素 D 缺乏，建议在检测血清浓度低于正常时给予口服替代（25 000～50 000IU，每周 2～3 次）治疗。降钙素、氟化钠及羟乙二磷酸钠也能增加骨密度。对停经后的 PBC 妇女予雌激素替代治疗的安全性和有效性存在争议，潜在的危险是加重黄疸和肝衰竭，因此需密切随访，每 2 周反复予生化检测共 2 个月。

7. 脂肪泻的治疗 脂肪泻是晚期 PBC 的典型表现。对胆酸浓度下降的患者口服补充中链甘油三酯（代替长链混合物）辅以低脂饮食有益。对结肠病患者每天坚持无麸质饮食可能改善症状。胰酶替代治疗及经验性抗生素使用可能分别对胰腺功能不足及细菌过度生长有效。

脂溶性维生素吸收不良是晚期 PBC 患者的特点。维生素 A 缺乏见于 20%的患者，常无临床症状。推荐口服 25 000～50 000IU 每周 2～3 次替代治疗。可在 6～12 个月后再次检测血清浓度以避免补充过量和发生维生素 A 肝毒性。维生素 D 缺乏是第二常见的脂溶性维生素缺陷，所有慢性胆汁淤积的患者均建议补充钙、维生素 D 以预防和治疗骨质疏松的发生。对有慢性淤胆的绝经后妇女推荐

雌激素替代治疗(经皮途径)。有症状的维生素E缺乏较少见,可表现为脊髓后索异常的共济失调,推荐对无症状的患者每天口服补充维生素E 400IU。维生素K缺乏者可予5~10mg/d剂量治疗。

(二)肝移植 肝移植是终末期PBC患者唯一有效的治疗方法,PBC是成年人进行肝移植的主要病因之一。PBC患者移植后瘙痒和乏力可迅速改善,代谢性骨病在第一个6~12个月的一过性加重后改善。肝移植适应证有:①严重症状:顽固性瘙痒、极端乏力、难治性肝性脑病;②终末期肝病:小肝癌(<5cm,少于3个)、进行性营养不良、自发性细菌性腹膜炎、难治性腹水、血清胆红素>150μmol/L、血清白蛋白<25g/L、进行性肝肺综合征、肝肾综合征。

移植后长期随访发现有部分患者出现组织学上PBC复发的证据,移植后3年及10年累积复发率估计分别为15%及30%。复发的诊断主要建立于肝组织学病理,并排除其他胆管损伤的病因,如急慢性排异反应、巨细胞病毒感染、肝炎病毒感染及移植物抗宿主病相鉴别。

【预后】

PBC患者的预后差异很大且不可预见。有些患者从不出现症状,而其他患者可进行性恶化。无症状患者总的中位生存时间显著长于有症状患者。有症状患者的估计中位存活时间约为10~15年,而组织学进展的(3期或4期)患者的中位生存期为8年。总胆红素水平高于136.6~171.0μmol/L的患者中位生存期约2年。影响预后的因素包括老年、血清总胆红素浓度增高、肝合成功能降低及组织学分期的程度。门脉高压并发症可出现在有症状的PBC患者,3年以后食管静脉曲张及出血的危险性增加。硬化前PBC患者出现食管静脉曲张的病因包括因肉芽肿性胆管炎症及门脉水肿所致窦周肝纤维化。

三、原发性硬化性胆管炎

原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis,PSC)是一种肝内外胆管进行性闭塞性纤维化导致胆源性肝硬化、慢性胆汁淤积综合征、门脉高压和最终肝衰竭的慢性胆汁淤积性肝病,10%~30%的患者还会发生胆管癌。主要累及年轻人,平均诊断年龄是40岁,并且70%的患者是男性。国外报道的PSC常常伴有炎症性肠病,特别是慢性溃疡性结肠炎。

与PBC相似,一系列胆汁淤积的并发症如瘙痒、骨质疏松、脂溶性维生素缺乏及高胆固醇血症以及进展性肝病的表现在PSC中也可发生,此外PSC还具有一些特殊的并发症如胆管炎、胆管狭窄、胆石症、胆管癌及因慢性溃疡性结肠炎进行结肠直肠切除和回肠造口术后发生的造口处静脉曲张。胆管癌约在10%的患者中发生。ERCP等技术的使用大大促进了该病的诊断。

【诊断】

PSC的诊断需结合临床表现、生化指标、影像学检查结果,一些病例还需病理检查。

(一)临床表现 临床表现模式可为无症状但肝功能异常,或以慢性胆汁淤积、复发性胆管炎、慢性肝病的并发症就诊,也有剖腹术时偶然发现。症状常见有乏力、瘙痒、黄疸,还可有体重减轻、发热等不适。体征可有肝大、黄疸、脾大、色素过度沉着、黄瘤等。部分患者并发炎症性肠病(特别是慢性溃疡性结肠炎)而有相应肠道表现。

(二)实验室检查 血清碱性磷酸酶增高2~3倍,且持续超过6个月,血清转氨酶及血清胆红素上升。血清中常发现不典型抗中性粒细胞特异性抗体,发生于多达88%的患者。

(三)影像学检查 胆管造影显示肝内和(或)肝外胆管弥散性、多灶性环状狭窄,短带状狭窄,憩室状突出。

(四)组织学标准(Ludwig分期系统) ①Ⅰ期:门脉期,表现为门脉肝炎(局限于界板);②Ⅱ期:门脉周围期,表现为门脉周围纤维化/炎症(超出界板);③Ⅲ期:间隔期,表现为间隔区纤维化和(或)桥样坏死;④Ⅳ期:硬化期,表现为胆汁性肝硬化。

【鉴别诊断】

需除外继发性硬化性胆管炎:AIDS胆管病、胆管癌、胆管缺血、外伤,以及IgG4相关性硬化性胆管炎(血清IgG4升高)。

【治疗】

PSC的治疗目前也同样没有特异或有效的方法。治疗可采用机械性(球囊扩张)、外科性(胆管重建、正位肝移植以及直结肠切除术)、内科性(免疫抑制剂、抗纤维化、利胆药)。肝移植是唯一能挽救终末期PSC患者生命的治疗措施,一般来说PSC应早期在发生胆管癌和晚期肝衰竭之前就考虑肝移植,然而有20%的复发率。

参考文献

1. Hennes EM, Zeniya M, Czaja AJ, et al. International Autoimmune Hepatitis Group. Simplified criteria for the diagnosis of autoimmune hepatitis. Hepatology 2008, 48(1): 169-176.

2. Czaja AJ. Putting flesh and polish on autoimmune hepatitis and moving the disease of exclusion to inclusion. Hepatology, 2010, 52(4): 1177-1184.

3. Mann MP, Czaja AJ, Gorhm JD, et al. Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. Hepatology, 2010, 51(6): 1-31.

4. Mayo MJ. Management of autoimmune hepatitis. Curr Opin Gastroenterol, 2011, 27(3): 224-230.

5. Lindor KD, Gershwin ME, Poupon R, et al. Primary biliary cirrhosis. Hepatology, 2009, 50(1): 291-307.

6. Chapman R, Fevery J, Kalloo A, et al. Diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis. Hepatology, 2010, 51(2): 660-678.

第四节 酒精性肝病

沈锡中 董玲

酒精性肝病(alcoholic liver disease, ALD)是由于长期大量饮酒导致的中毒性肝损害,包括酒精性脂肪肝、酒精性肝炎、酒精性肝纤维化和肝硬化。ALD是发达国家肝硬化的主要病因,在我国有日趋增多的趋势,目前居肝硬化病因的第二位。

【发病机制】

乙醇进入肝细胞后,主要经过肝乙醇脱氢酶(ADH)代谢为乙醛,再通过乙醛脱氢酶(ALDH)代谢为乙酸,进入三羧酸循环。也可通过肝微粒体乙醇氧化酶(MEOS)、过氧化氢酶(H_2O_2酶)降解。MEOS中细胞色素P_{450} CYP2E1是代谢限速酶,可由酒精诱导而加速乙醇降解,是酗酒量增加的原因之一。

1. 肝细胞代谢紊乱　乙醇通过ADH代谢为乙醛和进一步氧化时,还原型辅酶Ⅰ/辅酶Ⅰ(NADH/NAD)比例增加,肝内氧化还原状态异常。目前认为,NADH/NAD比例增高以及乙醛所致代谢紊乱是酒精性肝病主要原因。乙醛毒性有以下几点:①与肝细胞内蛋白质分子共价结合,引起肝脏代谢障碍;②肝细胞内谷胱甘肽含量下降,肝细胞变性坏死;③自由基产生过多、清除降低,细胞膜脂质过氧化损伤;④影响线粒体功能,抑制氧化磷酸化及脂肪酸氧化,甘油三酯在肝内大量堆积;⑤肝星状细胞活化,胶原合成增加。

2. 免疫损伤　乙醛选择性与细胞器上的蛋白质结合为乙醛-蛋白质复合物作为抗原,刺激机体产生抗体导致体液免疫损伤;各种促炎因子如TNF-α、PDGF、TGF-β、IL-6等表达增加,促进肝纤维化。

3. 遗传多态性　CYP2E1有2种不同转录活性的基因型(*c1*,*c2*),不同基因型与CYP2E1的诱导程度相关,酒精性肝损的进展可能和*c2*基因有关。ADH遗传多态性由7个基因位点决定,ADH2与酒精依赖有关。汉族人群ALD易感基因ADH2、ADH3、ALDH2等的等位基因频率及基因型分布不同于西方国家,可能是造成我国嗜酒人群ALD发病率低于西方国家的原因之一。

4. 其他危险因素　ALD病死率的上升与营养不良程度相关,维生素A或E缺乏可潜在加速ALD进展;肥胖或超重有增加ALD进展的风险。女性对酒精所致的肝损伤更为敏感,与男性相比,较小剂量和较短的饮酒年限即可导致严重的ALD,发生肝硬化的概率增高,且预后较差。肝炎病毒和酒精在造成肝损伤的过程中起协同作用。在感染肝炎病毒的基础上饮酒,或在ALD基础上并发HBV或HCV感染,均可加速肝脏疾病的发生和发展。

【病理特点】

ALD病理学改变主要为大泡性或大泡性为主伴小泡性混合性肝细胞脂肪变性。中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组于2010年修订酒精性肝病诊疗指南,依据病变肝组织是否伴有炎症反应和纤维化,可分为单纯性脂肪肝、酒精性肝炎肝纤维化和肝硬化。

各型酒精性肝病病理特点见表18-8-9。

表18-8-9　酒精性肝病病理分级

分级	脂肪变(F)	炎症(G)	分期	纤维化(S)
1	5%～30%	腺泡3带呈现少数气球样肝细胞,腺泡内散在个别点灶状坏死和中央静脉周围炎	1	腺泡3带局灶性或广泛,窦周/细胞周纤维化和中央静脉周围纤维化
2	31%～50%	腺泡3带明显气球样肝细胞,腺泡内点灶状坏死增多,出现Mallory小体,门管区轻至中度炎症	2	纤维化扩展至门管区。中央静脉周围硬化性玻璃样坏死,局灶性或广泛门管区星芒状纤维化
3	51%～75%	腺泡3带广泛气球样肝细胞,腺泡内点灶状坏死明显。出现Mallory小体和凋亡小体。门管区中度炎症和(或)汇管区周围炎症	3	腺泡内广泛纤维化,局灶性或广泛桥接纤维化
4	>75%	融合性坏死和(或)桥接坏死	4	肝硬化

(1)单纯性脂肪肝:依据肝细胞脂肪变性占组织标本量的范围,分4度,即F 0～4。

(2)酒精性肝炎肝纤维化:酒精性肝炎的脂肪肝程度与单纯性脂肪肝一致,分为4度(F0～4)。依据炎症程度,分为4级(G0～4);依据纤维化范围和形态,肝纤维化分为4期(S0～4)。

酒精性肝炎肝纤维化组织病理学诊断报告:酒精性肝炎(F 0～4)(G 0～4)(S 0～4)。F0:<5%的肝细胞脂肪变性;G0:无炎症;S0:无纤维化。

(3)酒精性肝硬化:肝小叶结构完全损毁,代之以假小

叶和广泛纤维化，典型的是小结节性肝硬化。根据纤维间隔是否有界面性肝炎，分为活动性和静止性。

【诊断与鉴别诊断】

酒精性肝病的诊断包括：病因诊断、病理诊断、鉴别诊断。

（一）病因诊断

1. 病史

（1）饮酒史：长期大量饮酒是诊断酒精性肝病的必备条件。包括酒的种类、每天的摄入量和持续时间等。目前酒精摄入的安全量尚有争议，我国标准是：长期饮酒史，一般超过5年，折合乙醇酒精量男性≥40g/d，女性≥20g/d，或2周内有大量饮酒史（>80g/d）。但应注意性别、遗传易感性等因素的影响。

乙醇量换算公式：乙醇量(g)＝饮酒量(ml)×酒精含量(%)×0.8(酒精比重)

（2）饮酒方式：不同酒精饮料所致的肝损伤亦有差异。饮酒方式是酒精性肝损伤的危险因素之一。空腹饮酒较进餐饮酒造成的肝损伤更严重。

（3）慢性肝炎病毒感染史：酒精性肝病和慢性病毒性肝炎关系密切。酒精性肝损害可增加患者对HBV、HCV的易感性；反之，慢性肝炎患者对酒精敏感性增高，容易促进肝硬化和肝癌的发生发展。

（4）其他：还与性别、种族、遗传、代谢酶含量等多因素有关。一般女性对酒精较男性敏感，酒精性肝硬化发生于非白色人种者较多。此外尚需排除代谢异常和药物因素引起的肝脏损伤。

2. 症状和体征

（1）轻症酒精性肝病：肝脏生化、影像学和组织病理学，检查基本正常或轻微异常。

（2）酒精性脂肪肝：一般情况良好，常仅有肝脏肿大，影像学诊断符合脂肪肝标准，血清ALT、AST或GGT可轻微异常。

（3）酒精性肝炎：临床表现差异大。血清ALT、AST或GGT升高，可有血清TBIL升高。重症酒精性肝炎系指酒精性肝炎患者出现肝功能衰竭的表现，如凝血功能障碍、黄疸、肝性脑病、急性肾衰竭、上消化道出血等，常伴内毒素血症，营养不良、末梢神经炎等，易继发感染。

（4）酒精性肝纤维化：无特异性临床症状和体征。未行组织病理学检查时，应结合饮酒史、纤维化血清标记物、GGT、AST/ALT、载脂蛋白A_1、TBIL、α_2巨球蛋白、铁蛋白等指标，综合判断以明确诊断。联合检测并动态观察各项指标。可有助于提高诊断准确性。

（5）酒精性肝硬化：常有明显酒精性容貌，肝掌、蜘蛛痣、面部毛细血管扩张。可以门脉高压为主要表现，但脾肿大不如肝炎肝硬化常见。此外还可出现肝外器官酒精中毒损害，如酒精性胃炎、心肌病、胰腺炎、巨幼红细胞贫血、生育障碍。可伴神经系统表现：震颤性谵妄、Wernicke脑病、周围神经病等。

（6）评价酒精性肝病严重程度的指标：有几种方法可用于评估ALD的严重程度和近期存活率。Maddrey判别函数(discriminant function，DF)的价值较高，DF＝4.6×(凝血酶原时间－对照值)＋血清总胆红素(mg/dl)，当DF>32，1个月内死亡率30%～50%，尤其是合并肝性脑病者。终末期肝病模型(MELD评分)＝3.8×$\log_e$(胆红素mg/dl)＋11.2×$\log_e$(INR)＋9.6×$\log_e$(肌酐mg/dl)＋6.4，>18，往往提示预后不良。酒精性肝炎Glasgow评分>8，提示预后不良。

3. 实验室检查

（1）血象：多有白细胞升高、营养不良性贫血。脾功能亢进时可有白细胞、血小板减少。

（2）生化检查：①血清AST、ALT轻中度升高，以AST为著，AST/ALT比值可超过2倍。线粒体AST/总AST明显增高。禁酒后4周血清AST、ALT基本恢复正常(低于2倍正常上限值)。②血清γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)升高2倍以上，禁酒4周后明显下降(降到正常值的1/3或比戒酒前下降40%以上)。③糖缺陷转铁蛋白(CDT)增高：过量乙醇抑制糖蛋白糖基转移酶活性，影响转铁蛋白糖基化过程，是反映慢性乙醇中毒的敏感和特异的指标。④其他：平均红细胞容积(MCV)增高。

4. 影像学检查　B型超声可见肝脏体积增大，近场回声弥漫性增强，远场回声逐渐衰退；肝内管道结构显示不清，但肝内血管走向正常，对诊断脂肪肝帮助较大。肝硬化为小结节性肝硬化，肝表面波纹状，可有门脉高压症。

CT检查弥漫性肝脏密度降低，肝/脾CT比值≤1。0.7<肝/脾CT比值≤1.0为轻度；0.5<肝/脾CT比值≤0.7为中度；肝/脾CT比值≤0.5者为重度。磁共振扫描对鉴别脂肪肝或肝炎和肝硬化及肝癌等更好。

（二）病理诊断　通过肝活组织检查是确定酒精性肝病及了解分期分级的可靠方法，对肝损伤的严重程度及预后判断都是必要的。

（三）鉴别诊断　首先应排除其他原因所引起的脂肪肝。排除非酒精性脂肪肝、嗜肝病毒感染、药物、中毒性肝损伤和自身免疫性肝病等。对于酒精性肝病与病毒性肝炎所致的肝硬化应审慎鉴别。肝性脑病要和酒精性谵妄、Wernicke脑病等相鉴别。

【治疗】

酒精性肝病的治疗原则是戒酒、营养支持、清除肝脂肪浸润、治疗酒精性肝炎、防治肝硬化及其并发症。

（一）戒酒　是酒精性肝病治疗的最主要措施。及时戒酒显著改善患者的组织学和生存率。戒酒4周可使脂肪肝恢复正常，酒精性肝炎的肝功能改善，轻度肝纤维化减轻。但戒酒难以逆转严重肝硬化的病理损伤。

酒精依赖患者的治疗分为心理治疗和药物治疗。

1. 心理治疗　坚持心理教育，可使47.7%的酗酒者在

1年内饮酒量明显降低。但戒酒并非对所有患者均有效，部分患者戒酒后肝炎征象持续存在。

2. 药物辅助治疗 用于增加戒酒率及处理戒酒综合征(alcohol withdrawal syndrome，AWS)。阿片受体拮抗药纳曲酮(50mg/d)、纳美芬(20mg/d)、阿坎酸(666mg，3次/日)治疗半年，可用于高度酒瘾者。

戒酒过程要逐渐减量。出现戒断症状时可减量应用安定类药物。

(二) 加强支持疗法 长期酗酒者，酒精代替了食物提供身体所需热量，故而蛋白质营养不良和维生素缺乏症常见。在戒酒的基础上，对酒精性肝病患者应给予高蛋白低脂饮食，如有肝性脑病的表现或先兆，应限制蛋白质饮食。此外，乙醇代谢过程中对维生素的利用、转化、贮存均发生障碍，尤其是B族维生素缺乏普遍，应注意及时补充维生素A、B、E、叶酸和微量元素。RCT研究提示：与全胃肠外营养相比，肠内营养具有改善重症酒精性肝病长期生存率的作用。

(三) 药物治疗

1. 类固醇激素 能阻断重症酒精性肝炎患者肝内存在的级联瀑布式放大的炎症反应，部分是通过抑制NF-κB的转录活性来实现的。研究提示针对预后较差(DF≥32和(或)伴有肝性脑病，或MELD评分>18)的酒精性肝炎患者如果没有激素应用禁忌证，给予泼尼松龙40 mg/d，28天，然后停药或2周内减量，可以显著改善患者的短期生存率。

2. 己酮可可碱(pentoxifylline，PTX) 是一种非选择性磷酸二酯酶抑制剂，可抑制TNF-α基因的转录，相应降低TNF-α下游效应分子水平。随机对照试验表明它能明显降低肝肾综合征的发生，改善患者的生存率，提示PTX对重症酒精性肝炎特别是合并肝肾综合征者具有很好的治疗效果。有激素应用禁忌证的重症酒精性肝炎患者，可考虑己酮可可碱400mg，每天3次，口服4周。

3. 抗TNF-α抗体(infliximab，etanercept) TNF-α的激活是ALD的重要发病机制。抗TNF-α单克隆抗体，可阻断TNF-α生物效应。但研究提示，抗TNF-α抗体的安全性需要评估，有诱发感染等不良反应。

4. 其他

(1) 抗氧化剂：至今缺乏抗氧化剂有效防治人类ALD的临床报道。

(2) S-腺苷-L-蛋氨酸(S-adenosyl-methionine，SAMe)：活化的蛋氨酸有许多功能，通过膜磷脂和蛋白质的甲基化可以影响线粒体和细胞膜的流动性，而转巯基作用增加肝细胞内还原性谷胱甘肽、牛磺酸及硫酸根含量，可减少对氧自由基介导的肝脏损伤。但临床试验的结果存在一定的争议。

(3) 降脂药的应用有争议，许多降脂药可能促进血脂更集中于肝脏进行代谢而加重肝功能损害。活血化瘀中药如桃仁、丹参、当归、汉防己碱、枸杞子、何首乌等，分别有改善肝脏微循环、防止肝细胞变性坏死、减少细胞外基质产生等作用，有助于肝纤维化的治疗。

(四) 肝移植 Child-Pugh C级重症酒精性肝硬化的患者可行肝移植。①禁酒至少6个月；②情绪稳定；③社会经济状况稳定；④无其他酒精性器官损伤；⑤移植后的心理疗法。移植后5年和10年生存率介于胆汁淤积性肝病和病毒性肝病之间。移植后主要问题是患者继续酗酒，移植后11%～49%的患者再次酗酒，则会很快进展为包括肝纤维化在内的肝脏损害。

参考文献

1. 中华医学会肝病学分会脂肪肝和酒精性肝病学组. 酒精性肝病诊疗指南(2010年1月修订). 胃肠病学，2010，15(10)：617-621.

2. Alcoholic Liver Disease (AASLD practice guideline). Hepatology，2010，51(1)：307-328.

3. Naga PH. Alcoholic and nonalcoholic liver steatohepatitis// Lee Goldman，Andrew I Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. USA：Elsevier Saunders，2012：996-999.

第五节 非酒精性脂肪肝病

沈锡中 董玲

非酒精性脂肪肝病(nonalcoholic fatty liver disease，NAFLD)，是一种无过量饮酒史，以肝实质细胞脂肪变性和脂肪贮积为特征的临床病理综合征。主要包括单纯性脂肪肝、非酒精性脂肪性肝炎(nonalcoholic steatohepatitis，NASH)、非酒精性脂肪性肝纤维化和肝硬化。NAFLD与代谢综合征的关系密切，后者以胰岛素抵抗为中心环节，同时伴有高血糖、高血压、肥胖、高甘油三酯和低高密度脂蛋白等多种代谢异常的综合征。随着肥胖症和代谢综合征在全球的流行，NAFLD增长迅速且呈低龄化发病趋势。

【流行病学】

不同种族、不同年龄组男女均可发病。欧美等发达国家普通成人中NAFLD患病率高达20%～30%，其中NASH和脂肪肝肝硬化分别占10%～20%和1%～3%。与NASH关系最密切的是中心性肥胖，与胰岛素抵抗关系密切。肥胖症患者中单纯性脂肪肝、NASH和脂肪肝肝硬化患病率分别是60%～90%、20%～25%及2%～8%。NASH患者中28%～55%患有2型糖尿病，27%～90%有高脂血症。NAFLD的危险因素包括：高脂肪、高热量的膳食结构，多坐少动的生活方式，胰岛素抵抗为主的代谢综合征组分(肥胖、高血压、血脂代谢紊乱、2型糖尿病)。

【病因与发病机制】

NAFLD主要分为原发性和继发性两大类，通常所指的NAFLD是原发性的，与胰岛素抵抗和遗传易感性相关；而继发性的NAFLD包括了由药物、全胃肠外营养、减肥后体重急剧下降、工业毒物中毒等病因所致的脂肪肝。此外，

NAFLD与一些少见的脂质代谢病(如无β-脂蛋白血症)和存在严重胰岛素抵抗的罕见综合征(如脂肪萎缩性糖尿病和Mauriac综合征等)有关;也与某些药物如胺碘酮、他莫西芬、茚地那韦等的使用相关。

发病机制至今仍有争议。各种致病因素可导致肝细胞内甘油三酯(TG)异常堆积:①高脂血症以及外周脂肪组织动员增加,脂肪酸(FFA)输送入肝增多;②线粒体功能障碍,FFA在肝细胞线粒体内氧化磷酸化/β-氧化减少,转化为TG增多;③肝细胞合成FFA和TG能力增强;④极低密度脂蛋白(VLDL)合成或分泌不足导致TG转运出肝细胞减少。结果致使中性脂肪为主的脂质在肝细胞内异常沉积。

NASH的病理生理学改变可以"二次打击"学说加以解释。肥胖、2型糖尿病、高脂血症等伴随的瘦素及胰岛素抵抗,可引起肝内脂肪堆积(单纯性脂肪肝),此即"初次打击";脂肪堆积的肝脏发生慢性炎症反应,脂质过氧化损伤,微粒体、线粒体功能受抑,肝细胞凋亡、星状细胞激活,诱发炎症和纤维化(NASH),此即"二次打击"。TNF-α、IL-6产生增加,而脂联素减少、肠道菌群的紊乱均参与NAFLD的发病机制。此外,*PNPLA3*基因遗传多态性与NAFLD病理改变有密切联系。

【病理】

NAFLD的肝组织学改变主要分为三个病理阶段,即单纯性非酒精性脂肪肝、NASH和脂肪性肝硬化。病理特征为肝腺泡3区大泡性或以大泡为主的混合性肝细胞脂肪变,可伴有肝细胞气球样变、小叶内炎症细胞浸润、窦周纤维化。建议常规进行NAFLD活动度积分(NAFLD activity score,NAS)和肝纤维化分期。NAS积分(0～8分):①肝细胞脂肪变:0分(<5%);1分(5%～33%);2分(34%～66%);3分(>66%)。②小叶内炎症(20倍镜计数坏死灶):0分(无);1分(<2个);2分(2～4个);3分(>4个)。③肝细胞气球样变:0分(无);1分(少见);2分(多见)。NAS<3分可排除NASH,NAS>4分可诊断NASH;介于两者之间者NASH可能。不伴有小叶内炎症、气球样变和肝纤维化但肝脂肪变>33%者为NAFLD,如肝脂肪变<33%仅称肝细胞脂肪变。

肝纤维化分期(0～4期):0期:无纤维化;1期:肝腺泡3区轻～中度窦周纤维化或仅有门脉周围纤维化;2期:腺泡3区窦周纤维化合并门脉周围纤维化;3期:桥接纤维化;4期:高度可疑或确诊肝硬化。

在肝纤维化进展时,肝脏脂肪变性和炎症坏死活动可以减轻。

【临床表现】

绝大多数脂肪肝患者无任何症状。在常规体检中偶然发现有肝大,或ALT、AST、γ-GT的轻中度增高。也可在超声、CT检查时,提示存在脂肪肝。乏力可能是最常见的症状,部分患者自觉有右上腹轻度不适或胀痛等非特异症状。严重脂肪肝可出现瘙痒、食欲缺乏、恶心、呕吐等症状。失代偿期的肝硬化患者可出现黄疸、腹水、食管胃底静脉破裂出血、肝性脑病的症状。体检:约30%～100%的患者存在肥胖,50%患者有肝大,表面光滑,边缘圆钝,质地正常或稍硬,无明显压痛。小部分患者有肝掌、蜘蛛痣等慢性肝病的体征。进展至肝硬化时,患者可出现黄疸、水肿、扑翼样震颤以及门脉高压体征。

【实验室检查】

血清转氨酶(ALT/AST)上升2～5倍常见于NASH患者,其AST/ALT>1,但一般不会>2,ALT与脂肪性肝炎和纤维化程度之间不存在相关性。<50%的NAFLD患者碱性磷酸酶(ALP)、γ-谷氨酰转肽酶(GGT)可升高2～3倍。肝硬化和肝功能衰竭时,可出现血清白蛋白和凝血酶原时间异常,常早于血清胆红素的升高。约10%～15%的患者抗核抗体(ANA)阳性。约30%～50%的NASH患者存在血糖、尿糖的增高或糖耐量的异常。20%～80%的患者存在高脂血症。此外,转铁蛋白和尿酸等也可升高。

【辅助检查】

(一)超声检查　当肝脂肪沉积超过30%时,可检出脂肪肝,肝脂肪含量达50%以上时,超声诊断敏感性可达90%。弥漫性脂肪肝的B超表现为:①肝脏近场回声弥漫性增强,又称"亮肝";强于肾脏。②肝内管腔结构显示不清。③肝脏远场回声逐渐衰减。

(二)CT　弥漫性脂肪肝表现为肝的密度(CT值)普遍降低,严重脂肪肝CT值可变为负值。增强后肝内血管显示非常清楚,其形态走向均无异常。肝/脾CT比值≤1,0.7<肝/脾CT比值≤1.0为轻度;肝/脾0.5<CT比值≤0.7为中度;肝/脾CT比值≤0.5者为重度脂肪肝。CT诊断脂肪肝的敏感性虽低于B超,但特异性优于B超,对于局灶性脂肪肝的诊断,也优于B超。

(三)MRI　主要用于鉴别实时超声与CT上难以区分的局灶性脂肪肝、弥漫性脂肪肝伴正常肝岛与肝脏肿瘤。MRI质子波谱分析对诊断NASH有帮助。

(四)肝活组织检查　经皮肝活检组织学检查对于NAFLD的病理分型及其预后的判断非常重要。肝活检适用于以下临床问题:①经常规检查和诊断性治疗,仍未能明确诊断者。②局灶性脂肪肝或弥漫性脂肪肝伴正常肝岛难与恶性肿瘤区别。③存在NASH和进展性肝纤维化风险的HAFLD患者。④排除某些少见的脂肪性肝疾患,如胆固醇酯贮积病、糖原贮积病、Wilson病等;疑为多种病因引起的脂肪肝或肝功能损害;肝活检是唯一确诊手段。⑤用于客观评价肝组织脂肪变性、炎症和坏死程度及其变化的诊断试验等。

【诊断】

明确NAFLD的诊断必须符合以下3项条件:①无饮

酒史或饮酒折合乙醇量每周<140g(女性每周<70g);②除外病毒性肝炎、药物性肝病、Wilson病、全胃肠外营养和自身免疫性肝病等可导致脂肪肝的特定疾病;③肝脏组织学表现符合脂肪性肝病的病理学诊断标准。

鉴于肝组织学诊断有时难以获得,NAFLD工作组定义为:①肝脏影像学表现符合弥漫性脂肪肝的诊断标准并无其他原因可供解释;和(或)②有代谢综合征相关组分如肥胖、2型糖尿病、高脂血症的患者出现不明原因ALT/AST/GGT持续增高半年以上,减肥或改善胰岛素抵抗后,异常酶谱和影像学检查脂肪肝改善甚至恢复正常者可明确NAFLD的诊断。

推荐代谢综合征组的诊断采用改良的2005年国际糖尿病联盟的标准。

(一)临床分型

1. 单纯性脂肪肝　具备下列第1~2项和第3或第4项任一项者即可诊断:①具备临床诊断标准1~4项;②肝功能检查基本正常;③影像学表现符合轻、中度脂肪肝;④肝脏组织学表现符合单纯性脂肪肝,无明显肝内炎症和纤维化。

2. 非酒精性脂肪性肝炎　具备下列第1~2项和第3或第4项任一项者即可诊断:①具备临床诊断标准1~4项;②血清ALT和(或)GGT高于正常值上限的1~5倍,持续时间>4周;③有影像学诊断依据;④肝脏组织学诊断证实。

3. 脂肪性肝纤维化和(或)肝硬化　具备下列第1~2项和第3或第4项任一项者即可诊断:①具备临床诊断标准1~4项;②肝功能和血清肝纤维化标志可正常或异常;③影像学提示脂肪肝伴肝纤维化或肝硬化;④肝脏组织学诊断证实。

(二)鉴别诊断

1. 酒精性肝病　酒精性肝病和NAFLD在组织学特征、临床特点和实验室检查存在一定的重叠。故而应重视病史、体格检查及家庭其他人员的信息的采集。NAFLD常为肥胖和(或)糖尿病,高血脂的无症状者,AST/ALT比值<1,而酒精性肝病则一般病情较重,血清胆红素水平较高,AST/ALT比值>2;酒精性肝病常见组织学表现如Mallory小体、胆管增生、巨大线粒体等在NAFLD中常不明显;酒精性肝病一般发生于每日饮酒量超过40g(女性超过20g)的长期酗酒者,无饮酒史或每周饮酒量<140g基本可以排除酒精性肝病。

2. NASH需与慢性病毒性肝炎(特别是丙型肝炎)、自身免疫性肝炎、早期Wilson病等可导致脂肪肝的肝病相鉴别。NASH肝细胞损害、炎症和纤维化主要位于肝小叶内,且病变以肝腺泡3区为重;其他疾病的肝组织学改变主要位于门脉周围等特征,详细的病史资料、肝炎病毒标志、自身抗体和铜蓝蛋白等检测有助于相关疾病的明确诊断。NASH如存在血清铁及铁饱和持续性增高,需与血色病相鉴别。

3. 其他原因导致的脂肪肝　还需除外药物(他莫昔芬、胺碘酮、丙戊酸钠、甲氨蝶呤、糖皮质激素)、全胃肠外营养、炎症性肠病、甲状腺功能减退、库欣综合征、β-脂蛋白缺乏血症以及一些与胰岛素抵抗有关的综合征(脂质萎缩性糖尿病、Mauriac综合征)导致脂肪肝的特殊情况。

【治疗】

首要目标为:改善胰岛素抵抗,防治代谢综合征和终末期靶器官病变;次要目标为:减少肝脏脂肪沉积,避免"二次打击"导致NASH和肝功能失代偿。主要应针对不同的危险因素,包括病因治疗、饮食控制、运动疗法和药物治疗。

1. 病因治疗　针对原发病和危险因素予以治疗,如减肥、合理控制血糖和血脂、纠正营养失衡等。

2. 控制饮食和适量运动是治疗关键。推荐中等程度的热量限制,肥胖成人每日热量摄入需减少500~1000kcal。建议低糖、低脂平衡膳食,减少蔗糖、饱和脂肪酸、反式脂肪酸的摄入,增加膳食纤维的摄入。中等量有氧运动。体重至少下降3%~5%才能改善肝脂肪变,达到10%可改善肝脏炎症坏死程度。

3. 药物治疗

(1)改善胰岛素抵抗,纠正糖脂代谢紊乱:噻唑烷二酮类胰岛素增敏剂,可增加肝脏和肌肉对胰岛素的敏感性,调节血糖和游离脂肪酸水平;临床试验证明能改善肝脏脂肪变、抑制炎症反应,但无明显改善肝纤维化作用,可用于肝活检证实的NASH患者。二甲双胍并不能改善NAFLD患者肝组织学损害,不推荐用于NASH的治疗。

如无明显肝功能异常、失代偿期肝硬化,NAFLD患者可安全使用血管紧张素受体阻断药以及他汀类(阿托伐他汀20mg/d)降血脂药物,以降低血压、防治脂代谢紊乱和动脉硬化。Omega-3可作为NAFLD患者高甘油三酯一线治疗药物。

(2)抗氧化剂:维生素E 800IU/d可作为无糖尿病的NASH成人的一线治疗药物。但尚未推荐用于合并糖尿病和肝硬化的NASH患者。

(3)护肝抗炎药:无足够证据推荐NAFLD/NASH患者常规使用护肝药物。可以根据疾病的活动度和病期、药物的效能选择以下药物:如必需磷脂、S-腺苷蛋氨酸、还原型谷胱甘肽、水飞蓟宾可酌情选用。

(4)中医药治疗:常用中药有丹参、泽泻、草决明、山楂、柴胡等。

4. 外科手术

(1)减肥手术:BMI>40kg/m^2,或>35kg/m^{2}伴有并发症如难以控制的2型糖尿病可以考虑减肥手术。

(2)肝移植:NAFLD发展至肝功能衰竭、晚期肝硬化、门脉高压及其并发症和肝癌可危及患者生命,肝移植是有效的选择。然而进展期NASH肝移植后容易复发,并迅

速进展至NASH和肝硬化，其原因可能与遗传以及术后持续性高脂血症、糖尿病和皮质激素治疗等有关。

【随访】

NAFLD患者应加强自我监督，每半年测量体重、腰围、血压、血糖、血脂和肝功能；每年做包括肝脏、胆囊、胰腺等在内的上腹部超声检查。建议患者根据实际情况筛查代谢综合征相关终末期器官病变以及肝硬化的并发症。

参考文献

1. 中华医学会肝脏病学分会脂肪肝和酒精性肝病组. 非酒精性脂肪肝诊断标准. 中华肝脏杂志，2010，18：163-166.

2. A position statement on NAFLD/NASH based on the EASL 2009 special conference. J Hepatol，2010，53(2)：372-384.

3. Naga PH. Alcoholic and nonalcoholic liver steatohepatitis//Lee Goldman，Andrew I Schafer. Goldman's Cecil Medicine . 24th ed. Philadelphia：Elsevier Saunders，2012，996-999.

第六节　肝脏血管性疾病

郭津生

肝脏血管性疾病（hepatic vascular diseases）包括：①门静脉血栓形成/肝外门静脉阻塞；②肝动脉疾病（动脉瘤，血栓形成）；③血窦阻塞性疾病；④放射诱导的肝病；⑤肝紫癜症和血窦扩张；⑥先天性血管畸形。本章主要介绍门静脉血栓形成/肝外门静脉阻塞、布-加综合征及肝窦阻塞综合征。

一、门静脉血栓/肝外门静脉阻塞

门静脉血栓形成（portal vein thrombosis，PVT）定义为肝外门静脉系统内血栓形成，并可向肝内门静脉分支或向上游肠系膜上静脉或脾静脉延伸；肝外门静脉阻塞（extra-hepatic portal vein occlusive，EHPVO）则还包括血栓以外的其他病因如恶性肿瘤的浸润或压迫等导致的门静脉向肝内回流受阻。PVT可分为急性（门静脉突然形成血栓）和慢性（阻塞的门静脉由侧支静脉网替代，形成海绵状血管瘤）。PVT可发生于儿童、肝硬化患者和肝移植受体，其表现和治疗也因病因不同有所区别。

【病因与发病机制】

与多种局部和全身危险因素有关，这些因素引起血管壁损伤、血流减慢、高凝状态和血栓形成倾向。

（一）局部因素　首要因素是肝硬化以及门静脉所属脏器恶性肿瘤（伴或不伴门静脉浸润和压迫）；其他因素有腹腔炎性病灶（如急慢性胰腺炎、憩室炎、阑尾炎、炎症性肠病和肝脓肿）以及腹部外科手术，在急性PVT比慢性PVT更容易识别局部因素。

PVT是肝硬化的重要并发症，代偿期肝硬化患者PVT发生率约0.6%～5%，失代偿期患者可达25%。肝硬化患者发生PVT/EHPVO的危险与肝病严重程度、是否并发肝癌、有否先天性血栓形成性疾病有关。

（二）全身因素　主要包括潜在的遗传或获得性导致血栓前状态的疾病，对其识别和筛选有助于制定治疗方案和评估预后。

1. 恶性肿瘤以及全身炎症反应　是引起或共同引起PVT/EHPVO的常见原因。

2. 髓增生性疾病（典型或不典型）　没有癌症或硬化的年轻成年人，PVT常常是髓增生性疾病的发病表现。

3. 凝血抑制因子缺陷　抗磷脂综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿症、白塞病、凝血因子Ⅴ leiden变异、因子Ⅱ变异、蛋白C缺陷、蛋白S缺陷、抗凝血酶缺陷、凝血酶原缺陷等。

【临床表现】

（一）急性PVT

1. 腹痛或腰痛　突然发生或数日内逐渐进展。如血栓不延展到肠系膜静脉弓，症状可随再通或海绵状血管瘤的形成而完全好转。门静脉或肠系膜静脉快速和完全阻塞而不累及肠系膜静脉弓可引起肠道淤血，表现为严重持续性腹部绞痛，有时伴非血性腹泻。

2. 全身炎症反应　表现为持续性的、无高峰的发热和腹痛。

3. 透壁肠缺血、肠坏死的表现　持续性严重腹痛超过5～7天，绞痛并放射到背部，血性腹泻和腹水。酸中毒、肾或呼吸道失功能也提示肠梗死。病情进展可出现肠穿孔、腹膜炎、休克和多器官衰竭而死亡。肠坏死的出现与完全性静脉流出阻塞有关（血栓延展累及远端肠系膜静脉，此时肠系膜静脉弓不再能成为侧支途径），并反映动脉受压和阻塞。

4. 急性脓毒性PVT（常称急性门静脉炎）表现　以出现感染性单发或多发血栓为特点，临床表现包括有高峰的发热、高热伴寒战、肝痛，有时出现休克，还可能出现脓毒症有关的胆汁淤积。血培养类杆菌属阳性伴或不伴其他肠菌生长。此时常见多灶性的、小的肝脓肿。急性化脓性PVT总伴有腹腔内感染灶，原发灶在临床上容易被忽视，需仔细通过CT或MRI检查发现。

（二）慢性PVT/EHPVO　门静脉主干或其两条主要分支的完全阻塞总伴随门脉高压和门体侧支循环的形成。替代阻塞门静脉侧支的数目、大小和部位在不同的患者有很大差别。最常见的表现是门脉高压伴反复静脉曲张出血，以及脾大、血小板减少。随阻塞和阻塞部位门静脉、胃窦、十二指肠和胆道静脉、胰静脉可显著扩张，并可引起大的胆管受到压迫和变形。胆汁淤积的出现提示海绵状血管

瘤等因素引起的胆树受压（又称门脉性胆管病，portal cholangiopathy or biliopathy）。

【实验室检查】

血浆急性时相反应物常显著增高。肝功能可能因肝动脉血流增加补偿了下降的门静脉血流而维持正常，或表现为血清转氨酶水平瞬时的、中等度的增加。血细胞比容或血小板计数增高提示潜在的髓增生性疾病。

【影像学检查】

超声检查可显示管腔内高回声物并向门静脉及其分支延伸。多普勒超声图像显示部分或所有管腔血流缺失。CT和MRI可显示门脉栓子，并帮助判断血栓是新的（缺少侧支循环）还是慢性的（出现海绵状血管瘤的改变）。长期门静脉血栓形成可能会引起肝脏轮廓不规则（可能是由于血流的不匀称所致），导致肝硬化的影像学表现。CT和MRI血管造影比多普勒超声更为敏感，能显示肠系膜静脉。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断

1. 急性PVT　任何腹痛超过24小时伴或不伴发热或腹泻的患者均要考虑PVT的可能，如怀疑急性PVT则可行超声或CT（平扫或增强）检查。有高热和寒战的急性PVT患者要考虑化脓性门静脉炎并行血培养细菌学检查。持续腹痛、出现腹水、肠壁变薄或增厚的肠壁缺少增强显影、出现多脏器衰竭应考虑肠坏死的可能性和考虑外科探查。对比增强计算机断层显像（CT）或腹部磁共振图像（MRI）有助于判断PVT向肠系膜静脉的延伸，以及出现肠梗阻或门脉胆管病。

2. 慢性PVT/EHPVO　对于任何新诊断门脉高压的患者都要考虑。门静脉血流紊乱、血栓证据或出现门脉海绵状血管瘤是其诊断要素。多普勒超声或CT、MRI有助诊断。针对病因应全面筛查血栓形成倾向疾病。

（二）鉴别诊断

1. 肠梗阻　具有膨胀伴停止排便、排气等其他肠梗阻表现。

2. 腹膜炎　腹痛伴腹部压痛、反跳痛的腹膜炎体征。

【治疗】

（一）急性PVT的治疗　治疗目的是再通阻塞的静脉、防止血栓延伸、防止肠坏死和门脉高压。高热和血白细胞增高者应使用抗生素。

1. 抗凝治疗　急性期抗凝治疗应使用低分子量肝素（LMWH），然后口服华法林使凝血酶原活动度（INR）维持理想值2～3。抗凝治疗患者应在超声下在第1、3个月和以后每6个月监测。目前推荐不管获得门静脉再通与否均长期抗凝治疗。

发生EHPVO和开始抗凝治疗时间间隔长、治疗前已出现腹水、共存脾静脉血栓形成的患者抗凝再通效果差。肝硬化合并门静脉血栓的治疗请见肝硬化章节。

2. 其他治疗　如血栓切除术、局部或全身溶栓治疗、球囊血管成形术或放置支架，或联合其中一些方法。外科血栓切除后复发常见，因此一般只在怀疑肠坏死而需外科手术患者进行。只要溶栓治疗就应考虑到出血的严重不良反应危险，因此应局限于严重或进展性疾病且对抗凝治疗无反应的患者，并仔细权衡其有效性和危险-益处比。

（二）慢性PVT/EHPVO的处理　主要是预防和治疗胃肠道出血、防止血栓再次形成和治疗门脉胆管病。

1. 门脉高压并发症的处理　与肝硬化患者相似。

2. 经颈静脉肝内门体分流（transjugular intrahepatic portal systemic shunts，TIPS）　可恢复血管血流并允许在有高危曲张静脉出血的患者进行抗凝治疗。TIPS应在伴或不伴肠缺血、已进行抗凝治疗或为抗凝治疗禁忌的进展性PVT患者考虑使用。TIPS也可运用于控制曲张静脉出血和内镜治疗症状性门脉胆管病失败的慢性EHPVO患者以及出现门静脉海绵样瘤而肝内PV分支开放患者。

3. 解压外科手术　主要包括远端脾肾分流或H移植肠腔分流。可在内镜治疗出血失败或有胆道并发症、特别是不能进行TIPS的患者考虑。

【预防及预后】

急性PVT的死亡率可很高，早期抗凝治疗可影响血栓再次发生和（或）海绵状瘤相关的长期生存率。PVT引起肠梗死可导致20%～50%的致死率。因潜在的血栓形成疾病新的血栓发生事件每年约为5%。胆管并发症如胆囊炎、胆管炎或胆石症可发生于5%的病例并可能严重到危及生命。慢性髓增生性疾病的患者特别是骨髓纤维化真性红细胞增多症，其预后多与潜在的血液系统紊乱有关。

二、布-加综合征

布-加综合征（Budd-Chiari syndrome，BCS）是在无右心衰和缩窄性心包炎的情况下，由肝小静脉至回流入右心房的下腔静脉连接处之间的任意段病变导致肝静脉流出道堵塞所引起。堵塞主要是由于血管内血栓形成所致，血栓的形成可能是突发的，也可能长期反复发生并伴有血管再生和不同程度的肝实质损伤和一系列临床表现。根据静脉堵塞的位置和门静脉血栓的有无，BCS可分为四种类型：①肝静脉堵塞/血栓形成而无下腔静脉堵塞/受压；②肝静脉堵塞/血栓形成伴有下腔静脉堵塞（肝尾状叶代偿性肥大的结果，或下腔静脉血栓形成）；③孤立性肝网；④孤立性下腔静脉网。门静脉血栓形成（PVT）可同时发生在约15%的BCS患者。

BCS治疗初始必须考虑阻塞程度、阻塞原因、肝脏结构和功能损害的严重程度等问题。对具有暴发性过程或已发生伴有肝衰竭的肝硬化患者应考虑肝移植。治疗的选择需根据每个患者的临床情况和胃肠病学医生、介入放射科医生和移植外科医生的密切协作。

【病因与发病机制】

可分为原发性（原发于静脉有关疾病如血栓形成、静脉炎）和继发性（静脉外来源的良、恶性肿瘤压迫）。

常见病因有：①肝上下腔静脉膜样蹼；②遗传或获得性疾病引起高凝状态和血栓形成倾向是BCS的潜在危险因素，可导致肝静脉和（或）肝上下腔静脉的血栓形成；③肿瘤压迫和浸润肝静脉和（或）下腔静脉，如肾或肾上腺肿瘤、后腹壁肉瘤、肝细胞癌、下腔静脉肿瘤；④其他可引起肝静脉和（或）下腔静脉阻塞的疾患，如肝包虫病及肝脓肿；⑤使用避孕药是BCS的一个偶发因素，尤其是高雌激素含量药片，它与血栓形成倾向缺陷的杂合子或纯合子状态有关；⑥孕妇（通常是产后）BCS与雌激素的改变、下腔静脉受压和生理性高纤维蛋白原血症有关。

【病理】

肝静脉总的流出受阻，肝脏发生进行性的广泛小叶中央性淤血、肝实质细胞缺血、坏死、肝纤维化等病理变化，最终出现窦后性门脉高压症的肝大、腹水、出血性食管胃静脉曲张。

【临床表现】

临床表现的严重性取决于肝静脉阻塞的速度和程度。传统上将BCS分为暴发性（5%）、急性（20%）、亚急性或慢性BCS（60%）三种类型。无症状性BCS（无腹水或腹痛）约占病例的15%，通常在检测意外发现肝功能轻微异常后被诊断。BCS也可表现为暴发性肝衰竭。在一些急性BCS患者有慢性疾病（如新形成的血栓联合之前形成的亚临床血栓）的组织学证据。肝细胞癌可使BCS更加复杂，其发病率和其他慢性肝病相似。

典型的临床表现一般仅在大部分肝静脉流出道被阻塞（至少两支肝静脉或肝上腔静脉发生阻塞）的情况下才会出现，表现为：

1. 腹水　最常见，伴轻或中度腹部不适、肝大、右上腹不适、黄疸、静脉扩张、踝部水肿。

2. 腹痛　急性发作，伴肝脏增大和腹水。

3. 下肢水肿和静脉侧支循环　提示下腔静脉的受压或血栓形成。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要基于肝静脉流出道堵塞的临床表现，有腹水和肝充血证据的患者均应考虑BCS的可能。对出现急性腹痛，肝脏增大尤其是伴已知的血栓形成倾向性疾病，或当暴发性肝衰竭伴腹水的患者，应考虑BCS这一诊断。当为难治性腹水，尤其是肝功能检查相对正常时，应排除慢性BCS。腹水通常有较高的血清-腹水白蛋白梯度，且总蛋白在25g/L以上，也就是说非肝硬化性腹水。

实验室检查以发现潜在基础疾病是发现引起肝静脉流出受阻解剖异常病因的重要辅助方法。彩色脉冲多普勒超声诊断是推荐使用的一线检查方法。此外，CT扫描或MRI可显示肝实质片状加强（这是所有肝脏充盈缺损疾病的特点）的典型诊断特征。肝静脉阻塞的发现可借助彩色多普勒超声显影、三维计算机体层摄影术、三维对比加强磁共振血管成像、肝静脉造影和延迟门静脉显像的肠系膜动脉造影（mesenteric angiography with delayed portography）、磁共振血管造影等。

肝活检可根据特征性小叶中心性充血表现进行诊断并可除外同时存在的肝硬化。需注意不一定所有三条主要的肝静脉都同样程度地受累于血栓形成过程。

介入肝静脉血管成像有助于确定血栓的位置和测定腔静脉的压力，还可进行经颈静脉肝活检、扩张术和（或）肝静脉和下腔静脉网支架植入术。如果计划行TIPS而不能进行肝静脉插管时，可通过经腔静脉穿刺到达门静脉。

重要的鉴别诊断是右心衰竭、缩窄性心包炎和其他阻塞性心源性因素。

【治疗】

目的在于纠正阻塞、预防再阻塞、纠正门脉高压及其并发症以及以最小的副作用纠正肝功能损害。为实现这些目的所选择的特异治疗应基于肝静脉回流受阻的解剖水平、病因和生理性影响。预后和治疗结果也很大程度上与肝静脉阻塞部位和程度有关。

（一）药物治疗和并发症的治疗

1. 抗凝治疗　除非有禁忌证，所有患者均应进行。通常最先使用静脉内肝素，之后用华法林或低剂量阿司匹林长期治疗。急性BCS患者，诊断后的72小时之内行早期溶栓治疗，并连续24小时直接将药物灌注入形成血栓的肝静脉内。

2. 对症治疗　如对腹水等症状选用利尿药等对症治疗。

（二）介入放射治疗

1. 介入支架放置、介入扩张或血管成形术　用于阻塞部位局限的局部狭窄或堵塞的患者，如下腔静脉蹼、局限性肝静脉狭窄或阻塞，还可根据病因选择粥样硬化斑切除术的局部治疗。治疗途径可经颈静脉、经股静脉、经皮经肝或联合其中的两种进行狭窄阻塞的肝静脉或下腔静脉的治疗。由于单独的血管成形术再狭窄发生率高，因此常联合放置可扩张性支架。并发症包括：支架移位、因血栓形成和新生内膜增生引起堵塞、肺栓塞、出血和感染等。

2. 经颈静脉肝内门体分流(TIPS)　旨在通过在肝静脉和门静脉肝内部分建立低阻通道以使高压的门静脉内的血流回到心脏，起到建立旁路和减压肝血窦的作用。但是如果上腔静脉肝内段被栓子堵塞或因肝肿胀而严重受到压迫，使心房到上腔静脉肝内段之间的腔内压力大于门静脉时，肝内分流将不起作用。对高凝状态引起的大部分肝静脉阻塞的BCT综合征不适合采用TIPS手术，因操作极具难度，并且术后支架常常发生再堵塞。

3. 介入溶栓　导管定向的溶栓(尿激酶、链激酶、组织纤溶酶原复合物局部注射)对急性发生的下腔静脉或肝静脉栓塞、没有严重的进行性肝坏死、时间上允许尝试的经选择的某些BCS病例也有效果。溶栓治疗越早进行越好。导管定向的溶栓优于全身给予溶栓药物。溶栓治疗最严重的并发症是肺栓塞。

(三) 外科治疗

1. 外科分流　急性型和亚急性型BCS可选择解除门静脉压力的手术。早期门静脉减压是提高生存和生活质量的关键，一旦决定减压手术应尽早进行以阻止不可逆的肝细胞损伤的发生，减少肝衰竭和死亡的危险。减压分流后只有很少的患者需要肝移植。

2. 外科血管置换　先天性异常或外伤损伤引起的下腔静脉阻塞可通过外科血管置换解除阻塞。

3. 肝移植　适应证包括：①暴发性BCS：通常伴有大量肝坏死，即使在紧急分流(外科或TIPS)的情况下肝脏再生也很少发生，因此必须进行肝移植；②先天性代谢性疾病(如抗凝血酶Ⅲ缺陷)：可通过肝移植纠正遗传缺陷；③终末期肝病的BCS患者；④解压性分流(TIPS或外科分流手术)失败或分流后失代偿患者；⑤伴广泛门静脉系统血栓形成(少见)的不能分流的门脉高压患者。

对换肝后不能解除高凝状态的患者需接受长期抗凝治疗。

【预后】

发病速度、肝脏失功能的严重性、血栓形成的解剖学位置和病因决定了BCS的预后。

三、静脉闭塞性疾病/肝窦阻塞综合征

肝小静脉闭塞病/肝窦阻塞综合征(hepatic veno-occlusive disease/hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HVOD/HSOS)是一种以肝大、腹水、体重增加和黄疸为特点的临床综合征。临床过程严重程度不等，可分为：①轻型：症状可消失，血清胆红素水平降至低于34μmol/L(2mg/dl)；②中型：临床症状和体征进行性加重，出现腹水和(或)胸膜渗出，但没有多器官衰竭(MOF)；③重型：发生MOF，呼吸衰竭和(或)肾衰竭和(或)肝性脑病。

【病因】

(一) 毒素和药物　主要见于食用了含有吡咯双烷生物碱(pyrrolizidine alkaloids，PAS)的植物或食物，我国主要见于土三七(又称菊三七，含PAS)中毒。VOD还与其他毒物如酒精、口服避孕药、毒油、特比萘芬或放射性损伤有关。

(二) 造血干细胞移植(SCT)及器官移植　国外报道造血干细胞移植(SCT)相关及其他实质性器官移植尤其是肾移植后发生VOD的报道，主要与硫唑嘌呤、环磷酰胺毒性有关。

(三) 实体肿瘤化疗　使用过量化疗方案的患者中VOD的发生率很高。新的化疗药物尤其是吉姆单抗和奥佐米星(奥沙利铂)，有较多报道引起肝窦毒性。

【病理生理学与组织学】

由于较不严重的VOD患者肝小静脉损伤不显著，而且实验研究发现该病血流的阻塞最早发生在肝窦，已提出用肝窦堵塞综合征(HSOS)来代替肝静脉闭塞性疾病(VOD)这一术语。

早期的组织学异常包括：伴小叶中央坏死的肝窦充血和之后的肝小静脉纤维性闭塞性病变，伴位于腺泡3区的组织学损伤。肝窦和肝脏小静脉内皮的广泛损伤导致了凝血级联反应的激活和血栓形成。纤维蛋白性栓子、细胞碎片等进行性地堵塞肝窦，导致肝内窦后性门脉高压，从而出现液体潴留(体重增加)、肝大、腹水和黄疸等一系列的临床表现。通常在发病几周后会发生纤维化。

【临床表现与辅助检查】

典型临床表现是液体潴留导致的体重快速增加、疼痛性肝脏肿大和不明原因的高胆红素血症。

在临床表现和实验室指标异常(发现PAI-1、Ⅲ型前胶原及其前体肽P-Ⅲ-P等的血清水平升高)出现之前，就可怀疑有内皮性损伤。血清透明质酸、vWF-裂解蛋白酶ADAMTS13和CA-125已被评价作为HSOS的早期标志。其他内皮损伤标志如血栓调节蛋白和P选择素也增高。

肝脏和腹部多普勒超声检查是一线的影像学检查方法。可发现腹水、肝大、肝静脉变细和(或)胆道扩张等表现。然而，这些特征都不具有诊断特异性，必须结合临床情况综合考虑。

脉冲多普勒超声观察到门静脉血流减少或逆向可提示VOD。二维超声图中肝动脉阻力指数显著升高可能是VOD相关性肝损伤的一个敏感指标。

CT可见肝脏斑片状增强；CTA或MRA可除外肝静脉流出道阻塞，以与BCS鉴别。

肝静脉导管术可测定肝静脉压力梯度(hepatic veinous pressure gradient，HVPG)和行肝活检。肝静脉和下腔静脉间缺乏显著压力差(<6mmHg)可排除流出道堵塞的解

剖学因素。HVPG还有助于判断预后，HVPG＞20mmHg与不良预后相关。经颈静脉途径行肝活检(TJLB)是安全的，即使是在凝血功能受损(无须输注血制品)的情况下，其实通常都是这样。TJLB的另一个优点是提供在肝脏不同部位进行多路径检查的可能性，这为血流分布不均匀的疾病如VOD的诊断提供了一项理论上的优势。

【诊断】

诊断主要基于症状和体征，病史(尤其是服用土三七、含有或污染PAS的食物，以及SCT史)，还应排除可以混淆该病的其他疾病，如病毒感染、移植物抗宿主病、继发性胆汁淤积性败血症、心衰和肝脏肿瘤浸润。

常用VOD临床诊断标准有：

1. Baltimore标准　血清总胆红素水平上升[≥34μmol/L(2mg/dl)]，并有以下三条标准中至少2条：①有触痛的肝大；②体重上升超过基线＞5%；③腹水。

2. Seattle标准　在SCT后20天内发生以下事件中的2项：①高胆红素血症[≥34μmol/L(2mg/dl)]；②肝大或肝脏源性右上腹痛；③因液体积聚所致不能解释的体重增加(超过基线＞2%)。

Baltimore标准更加严格，已诊断的符合这些标准的患者通常已处于疾病的较严重时期。

【治疗】

(一)预防　由于严重HSOS患者缺乏有效的治疗方法，必须优先采取预防措施。

1. 误服土三七是我国引起HSOS的主要原因。应加强宣教，提高民众及医务人员警惕性。

2. 识别高危患者　主要可识别的危险因素有：①近期使用吉姆单抗；②既往VOD病史；③某种罹患的肝脏疾病如丙型肝炎、肝纤维化；④与VOD发生危险相关的基因多态性：如谷胱甘肽S转移酶和TNF-α基因多态性已经被研究和评价，但还需进一步验证。对有VOD危险因素的患者应避免肝毒性药物或优化治疗方案。如使用非清除骨髓性移植方案；避免联合环磷酰胺与其他肝毒性药物以及全身放疗同时进行的治疗；静脉内使用而非口服白消安(肝脏毒性较低)等。

3. 药物预防　可考虑使用：①肝素和低分子量肝素。②去纤维蛋白多核苷酸。③己酮可可碱。④熊去氧胆酸(UDCA)：作为一种解毒剂和抗细胞凋亡剂的可用做预防性治疗药物。⑤前列腺素E_1：是一种具有内皮保护作用的血管扩张剂且具有抗栓活性。

(二)治疗

1. 支持治疗　通过限制钠的摄入、利尿药和腹腔穿刺术来治疗腹水。在严重的患者常需纠正凝血紊乱、脏器衰竭和预防感染，并通过清除肠道感染来避免细菌的异位。

2. 特异性治疗　VOD的早期应给予抗纤维蛋白溶解剂以促进纤维蛋白的降解，伴或不伴抗凝治疗，但发生严重出血时应避免使用。

去纤维蛋白多核苷酸[10～60mg/(kg·d)，4次/日]是一种具有抗纤维蛋白溶解和抗栓活性的多聚脱氧核苷酸，可减少白细胞滚动和与内皮的黏附，降低凝血因子的产生和循环中PAI-1的水平。

3. 经颈静脉肝内门体分流术(TIPS)　有助于解除充血肝窦的压力，减轻门脉高压和预防VOD患者发生肾衰竭。严重VOD已发生MOF的患者一般不建议使用TIPS治疗。

4. 肝移植　可作为那些对药物治疗无反应的SCT后VOD患者的抢救性治疗。恶性肿瘤和多器官衰竭的存在(如果是晚期的VOD)是OLT的禁忌证。对肝移植本身之后发生的VOD，由于肝脏是唯一损伤的器官，可再次行肝移植作为抢救性治疗。

【预后】

VOD患者体重增加的比例、胆红素、腹水和末梢水肿均与较差的存活有关。HVPG＞20mmHg是独立的死亡预测标志。

参考文献

1. Deleve LD, Valla D, Garcia-Tsao G. Vascular disorders of the liver. Hepatology, 2009, 49(5): 1729-1764.

2. Senzolo M, Riggio O, Primignani M. Vascular disorders of the liver: recommendations from the Italian association for the study of the liver (AISF) ad hoc committee. Dig Liv Dis, 2011, 43(7): 503-514.

3. McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG, et al. Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology. 3th ed. Hoboken, Blackwell, 2010.

4. Gao H, Li N, Wang JY, et al. Definitive diagnosis of hepatic sinusoidal obstruction syndrome induced by pyrolizidine alkaloids. J Dig Dis, 2012, 13(1): 33-39.

第七节　肝　脓　肿

蒋　炜

肝脓肿(liver abscess)是指肝实质内单发或多发的脓性物积聚，大多是细菌性、阿米巴性或混合性脓肿，是消化系统常见严重疾病。细菌性肝脓肿是指化脓性细菌侵入肝脏，造成局部肝组织炎症，坏死、液化，脓液积聚而形成的肝内化脓性感染。在本章节中将重点介绍细菌性肝脓肿，阿米巴性肝脓肿参见第十一篇第十三章第一节“阿米巴病”。

【流行病学】

细菌性肝脓肿多继发于体内其他感染，发病率没有明显的性别、种族或地理差异，多发于50～70岁，最常见于胆道感染(尤其由胆道手术、胆管结石、恶性肿瘤、蛔虫梗阻所致感染)的病原菌侵入肝脏或身体其他脏器感染所致菌血

症。细菌经肠系膜循环入门静脉侵入肝脏，其中以阑尾炎、憩室炎最常见。炎症性肠病（尤其是克罗恩病）也是肝脓肿的危险因素，患病时受损的黏膜屏障不能有效阻挡血液循环中的细菌。未经治疗的口腔感染和细菌性心内膜炎所致菌血症同样容易发展为细菌性肝脓肿，而钝性或穿透性肝损伤和邻近器官脓肿扩大至肝脏引起肝脓肿则较为少见。近年来糖尿病亦成为肝脓肿的易患因素。

【病原学】

细菌性肝脓肿常见致病菌包括肺炎克雷伯杆菌、大肠杆菌、金黄色葡萄球菌、变形杆菌、草绿色链球菌等。20世纪80年代以前，普遍认为引起细菌性肝脓肿的病原体中，以肠道来源菌群为主，如大肠埃希菌及其他肠杆菌科。同时，链球菌属及肠球菌属感染亦不少见。随着病原菌流行病学变化及抗生素的广泛应用，过去10年间，在东南亚，肺炎克雷伯杆菌已取代大肠埃希菌等占据主要地位；其中肺炎克雷伯杆菌性肝脓肿多伴发于糖尿病患者。

【临床表现】

细菌性肝脓肿的症状都是非特异性的。临床上常见高热，全身乏力，食欲缺乏，体重减轻。也有约5%～20%患者无发热症状。约一半患者有肝区疼痛。约1/3患者有恶心呕吐。少数患者可有黄疸，除非继发于胆道感染，否则一般出现较迟。体格检查发现肝大、压痛、肝区叩痛。

【实验室检查】

实验室查白细胞计数明显升高，核左移或有中毒颗粒。部分有贫血。大部分患者有血沉增快，部分患者可出现肝功能轻度异常（血清AKP、GGT多增高），同时应对患者行血糖检测。

【影像学检查】

1. X线检查　右叶肝脓肿可有右侧膈肌升高，活动减少；并发脓胸或支气管胸膜瘘者，肋膈角消失并有肺内阴影。

2. B超　B超常作为该病诊断的首选。脓肿前期，病灶为不均匀、边界不清楚的低回声区，周围组织水肿可产生较宽的声圈。肝脓肿液化后，表现为边缘清楚的无回声区，壁厚。脓腔内可随液化程度形成不同的回声表现。

3. CT检查　平扫时，脓腔为单发或多发低密度区，巨大脓腔的内壁不规则。病灶边界多数不清楚，脓肿壁呈稍高于脓腔低于正常肝的环形带。增强扫描后，脓肿壁可呈单环、双环甚至三环，由外到内分别为水肿、纤维肉芽组织和炎性坏死组织的病理结构。

【诊断】

感染性疾病（尤其是胆道感染、菌血症者）出现高热、肝区疼痛及肝区叩击痛、肝大并触痛者，应高度怀疑。结合腹部B超、CT和MRI诊断多不困难，B超、CT可检出>2cm的脓肿病灶，而MRI可检出<2cm的脓肿病灶。肝穿刺抽到脓液即可确诊。

【鉴别诊断】

1. 阿米巴肝脓肿（表18-8-10）　本病发展过程较为缓慢，主要为发热、肝区疼痛及肝大。如继发细菌感染，患者可有食欲缺乏、腹胀、恶心、呕吐，甚至腹泻等症状。粪检常能发现阿米巴包囊或滋养体，B超检查脓肿所在部位可显示不均质的液性暗区。

2. 右膈下脓肿　多继发于化脓性腹膜炎或上腹部大手术后。全身反应如寒战、发热等和局部体征不如肝脓肿明显，但右肩牵涉痛较显著，深吸气时尤重。X线检查右膈下常有液气面出现，右侧横膈升高，膈肌运动受限。

3. 原发性肝癌　巨块型肝癌中心坏死液化，继发感染时临床表现与细菌性肝脓肿相近，但前者一般情况较差，肿大肝表面不平有结节感或可触及较硬的包块，血清甲胎蛋白及脓肿穿刺病理学检查有重要鉴别意义。

4. 胆道感染　多有右上腹绞痛及黄疸，压痛主要在胆囊区，肝大及肝压痛不明显。X线检查无膈肌升高、运动受限等表现，B型超声检查肝区无液性暗区。

表18-8-10　细菌性肝脓肿与阿米巴肝脓肿的鉴别诊断

	细菌性肝脓肿	阿米巴肝脓肿
流行病学	年龄50～70岁，无性别差异	年龄20～40岁，男性多发
病史	近期有胆道感染、败血症或腹部化脓性感染病史，肺炎克雷伯杆菌性肝脓肿多伴发于糖尿病患者	可有阿米巴肠病史
症状	起病急，毒血症状显著，如寒战、高热、休克、黄疸等	起病较慢，病程长，有不规则发热、盗汗等症状，肝区痛为本病之重要症状。慢性病例呈衰竭状态，消瘦、贫血、营养性水肿，发热不明显
体征	黄疸，肝肿大不显著，局部压痛亦较轻，一般无局部隆起	黄疸少见且多轻微，肝肿大与压痛较显著，可有局部隆起

续表

	细菌性肝脓肿	阿米巴肝脓肿
实验室	白细胞计数，特别是中性粒细胞显著增多，贫血，肝酶升高，胆红素升高，低蛋白血症。血培养阳性(50%～60%)	白细胞计数轻、中度增高，细菌培养阴性
影像学	50%为多发肿脓，肝右叶多见，边缘不规则	80%为单个脓肿，肝右叶多见，圆形或椭圆形
肝穿刺	脓液少，黄白色，细菌培养可获阳性结果，肝组织病理检查可见化脓性病变	脓量多，大多呈棕褐色，继发细菌感染可黄白色，半数可查到阿米巴滋养体
阿米巴抗体	阴性	阳性(70%～95%)
治疗	抗生素治疗有效	甲硝唑、氯喹、吐根碱等抗阿米巴治疗有效

【治疗】

（一）药物　一旦考虑为细菌性肝脓肿，需尽早使用抗生素治疗。对于脓肿直径≤3cm及散在小脓肿、脓肿早期且尚未完全液化、局部中毒症状轻者，选择应用能覆盖G^-及G^-细菌的大剂量广谱抗生素，而该病多合并有厌氧菌感染，应加用抗厌氧菌药物。遵循足量、全程的用药原则，防止耐药菌株的产生。同时对合并糖尿病患者应及时药物控制血糖。

（二）B超引导下经皮肝穿刺抽脓或置管引流术　随着影像技术的广泛应用，国内外学者把B超引导下经皮肝穿刺抽脓或置管引流术作为治疗细菌性肝脓肿的首选方案。指征为：①保守治疗效果不佳。②脓肿液化明显，脓肿壁已形成。③脓肿直径>3cm时且直径<5cm，经反复穿刺抽脓即可获得理想疗效；对于直径≥5cm，脓液多不易抽净而建议行置管引流；对于脓腔≥10cm，有学者建议在B超引导下从不同部位向同一脓腔分别置入2根引流管以便充分引流。④凝血功能正常，全身状况差不能耐受开腹手术者。

（三）外科手术治疗　虽B超引导下经皮肝穿刺抽脓或置管引流术已成为治疗细菌性肝脓肿的主要手段，但仍无法取代外科手术治疗。其手术指征为：①经皮肝穿刺抽脓或引流效果不佳；②脓肿直径≥5cm并合并中毒症状重者；③脓肿破溃或有破溃可能者；④特殊部位脓肿（如尾状叶、膈顶部、及左外叶的脓肿）；⑤伴有胆道系统疾病（胆石症、肝硬化、胆道出血等）需手术治疗者；⑥合并有肝硬化及腹水者；⑦不能很好的配合穿刺者。而对于部分局限性肝脓肿、脓肿壁厚或位于肝脏边缘较大脓肿有破溃可能致感染扩散者则可考虑行肝部分切除术。

【预后】

20世纪90年代开始，外科手术引流成为治疗的主流。随着诊疗技术的进步，多数病例采取超声定位经皮肝穿刺抽脓、引流及高效广谱抗生素等非手术疗法而治愈。患者的预后显著改观，病死率已由原来的70%下降到近年的4%～16%。然而如果不能得到及时有效的治疗，患者可并发败血症死亡。

参考文献

1. Mezhir JJ, Fong Y, Jacks LM, et al. Current management of pyogenic liver abscess: surgery is now second-line treatment. J Am Coll Surg, 2010, 210 (6): 975-983.

2. Nazir NT, Penfield JD, Hajjar V. Pyogenic liver abscess. Cleve Clin J Med, 2010, 77 (7): 426-427.

3. Li J, Fu Y, Wang JY, et al. Early diagnosis and therapeutic choice of Klebsiella pneumoniae liver abscess. Front Med China, 2010, 4 (3): 308-316.

第八节　肝性脑病

朱畴文　王吉耀

肝性脑病(hepatic encephalopathy, HE)是由肝功能严重失调或障碍所致、以代谢紊乱为主要特征的中枢神经系统功能失调综合征。有肝功能失调或障碍（病史、临床表现和生化异常）的患者，出现神经、精神方面的异常，如意识障碍、行为失常和昏迷以及神经体征，在排除其他大脑或精神疾病后，即可诊断为肝性脑病。HE的这些异常临床表现的程度和范围很广。过去采用"肝昏迷(hepatic coma)"，现在认为是HE程度相当严重的第四期，并不代表HE的全部。

【肝性脑病的分型】

1998年世界消化病大会(World Congress of Gastroenterology, WCOG)工作小组出台了《肝性脑病的定义、命名、诊断及定量》，建议将HE分为A、B、C三型。

A型称为"与急性肝衰竭相关的HE"，用来代替暴发性肝衰竭(FHF)，且可以避免与慢性肝病基础上的急性HE相混淆。

B型是存在明显门体分流但无内在肝病的脑病，很少见，分流的原因可以包括先天性血管畸形和在肝内或肝外

水平门静脉血管的部分阻塞以及各种压迫产生的门静脉高压，而造成门体旁路。此时肝活检显示为正常的肝脏组织学特征，但临床表现与肝硬化伴 HE 的患者相同。

C 型相对复杂，包括了大多数的 HE，是在肝硬化或慢性肝病基础上发生的，通常也有明显的门体侧支循环。两者可有协同作用。沿用的"门体分流性脑病（portal-systemic encephalopathy，PSE）"基本都是此型。根据 HE 的不同表现、持续时间和特性，C 型还可以分为发作性、持续性和轻微 HE 等 3 个亚型。

1. 发作性肝性脑病　是在慢性肝病的基础上在短时间内出现意识障碍或认知改变，不能用先前存在的有关精神失常来解释，并可在短期内自行缓解或在药物治疗后缓解。发作性 HE 根据有无诱因又可分为：①诱因型：有明确的可追踪的诱发因素（见下文"诱因"）；②自发型：无明确的诱发因素；③复发型：指 1 年内有 2 次或 2 次以上 HE 发作。

2. 持续性肝性脑病　是在慢性肝病的基础上出现持续性的神经精神异常，包括认知力下降、意识障碍、昏迷甚至死亡。根据患者自制力和自律性受损的严重程度可进一步分为：①轻型，即 HE Ⅰ级（West Haven 法）；②重型，即 HE Ⅱ～Ⅳ级；③治疗依赖型：经药物治疗可迅速缓解，若间断治疗，症状又会加重。

3. 轻微肝性脑病（minimal hepatic encephalopathy，MHE）　MHE 是 HE 发展过程中的一个特殊阶段，以前曾称为"亚临床肝性脑病（subclinical hepatic encephalopathy，SHE），是指某些慢性肝病患者无明显症状性 HE（发作性或持续性 HE 的临床表现和生化异常），但用精细的智力试验或神经电生理检查可见智力、神经、精神的异常而诊断的肝性脑病。在肝硬化患者中的患病率，由于诊断标准的不同，为 30%～80%。此型越来越受到重视，因为患者虽形似正常，但操作能力和应急反应能力减低，在从事高空作业、机械或驾驶等工作时容易发生意外。

【发病机制】

目前关于肝性脑病的一个共同概念是：在肝功能不正常和（或）存在门体静脉分流时，一些能对神经功能起重要作用、主要来自肠道的、正常情况下能被肝脏有效代谢的物质，未被肝脏解毒和清除，经侧支进入体循环，透过通透性改变了的血脑屏障而至脑部，在脑组织内增多，多层面地引起神经生化的改变，影响相应神经递质系统，从而导致神经功能紊乱。因此肝性脑病的病因可归结为各种原因导致的肝功能异常（代谢或分流），其发病是多种因素共同作用的结果，但确切的发病机制仍未完全清楚。

（一）氨中毒学说　氨代谢紊乱引起的氨中毒是 HE、特别是门体分流性脑病的重要发病机制。在严重肝脏疾病时，主要从肠道来源的氨生成和吸收增加，而过多的氨由于肝脏实质的严重损害不能充分通过鸟氨酸循环合成尿素来清除，且存在门体分流时，肠道的氨未经肝脏解毒而直接进入体循环，导致血氨增高，高含量的血氨能通过血脑屏障进入脑组织，产生对中枢神经系统的毒性。大脑对氨的去毒作用是通过与 α-酮戊二酸结合成谷氨酸、谷氨酸与氨结合成谷氨酰胺，在大量三磷腺苷（ATP）的供能条件下，并消耗大量的辅酶、α-酮戊二酸、谷氨酸等重要的代谢物质而实现的。过量消耗三羧酸循环中的重要中间产物——α-酮戊二酸则使大脑细胞的能量供应不足，不能维持正常功能。而大脑的重要兴奋性神经递质——谷氨酸的缺少则使大脑抑制增加。新近研究认为，氨的毒性还体现在它直接作用于神经膜，干扰神经细胞的功能及其电活动，并干扰谷氨酸能神经途径。晚近认为，星形胶质细胞是氨神经毒性的主要靶细胞，形成了"星形细胞学说"（见下文"星形细胞异常学说"）。另外，通过 PET（正电子发射 X 线断层照相术）研究发现 PSE 患者脑氨代谢率升高，氨从血中极易转移到脑中，因此即使血氨正常也会发生脑功能障碍，这可以部分解释血氨不高情况下发生 HE 以及降氨治疗不一定能完全达到预期目的的原因。还必须重视的是，血氨及其代谢的异常与其他发病机制有协同作用。

（二）星形细胞异常学说　该假说的提出是基于试验和病理学证据。星形细胞是肝性脑病中主要受影响的细胞，特征性变化是呈阿尔茨海默（Alzheimer）Ⅱ型改变，即体积增大，核变小且淡染，染色质向核膜周边分布，这种变化缘于细胞的肿胀。由于脑内缺乏鸟氨酸循环的酶，故脑内清除氨的主要途径依靠谷氨酰胺合成，而谷氨酰胺合成酶存在于星形细胞中，故谷氨酸氨基化生成谷氨酰胺的"解氨毒"作用完成于星形细胞。谷氨酸是脑内重要的兴奋性神经递质。谷氨酰胺是一种很强的细胞内渗透剂，其增加可导致脑细胞肿胀。研究发现脑脊液和脑中谷氨酰胺的含量和肝性脑病的程度有较好相关性。HE 时，超量的氨经谷氨酰胺合成酶的作用，不仅使具有活性的谷氨酸形成减少，还耗费了大量能量，并可导致谷氨酰胺的蓄积使胞内渗透压增加使细胞肿胀，肿胀的星形细胞的功能受损进一步影响氨的代谢，并可影响神经元有效摄入或释放细胞外离子和神经递质的能力，出现 HE 的表现。

（三）GABA/Bz 受体学说　γ氨基丁酸（gamma aminobutyric acid，GABA）是哺乳动物大脑的主要抑制性神经递质。血浆中的 GABA 由谷氨酸经肠道细菌谷氨酸脱羧酶作用衍生而来，肝功能衰竭和门体分流时，一方面肝脏对 GABA 的清除明显降低，另一方面 GABA 可绕过肝脏直接进入体循环，导致血中 GABA 浓度增高。随着 GABA 穿过异常的血脑屏障摄取增加，脑脊液和脑组织的浓度也增加。另外还在部分患者或动物模型的血中和脑脊液中发现内源性苯二氮䓬类（benzodiazepines，Bz，属弱安定类）物质，大脑突触后神经元膜面的 GABA 受体显著增多。这种受体不仅能与 GABA 结合，在受体表面的不同部位也能与巴比妥类（BARB）和 Bz 物质结合，故称为 GABA/Bz 复合受体或超级受体复合物。在肝功能严重受损时，这一复合受体与

其三种配位体的结合位点的亲和性亦增高。无论 GABA、BARB 或 Bz 中任何一种与复合受体结合后，都能促进氯离子由神经元胞膜的离子通道进入突触后神经元的细胞质，使膜超极化，引起神经传导抑制。部分患者经 GABA 受体阻断药或 Bz 受体阻断药治疗后，症状有所减轻。

（四）假性神经递质和氨基酸代谢失衡学说　肝硬化失代偿患者血浆芳香族氨基酸 AAA（如苯丙氨酸、酪氨酸、色氨酸）增多而支链氨基酸 BCAA（如缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸）减少，两组氨基酸代谢呈不平衡现象。两组氨基酸在互相竞争和排斥中通过血脑屏障进入大脑的支链氨基酸减少，而芳香族氨基酸增多，使脑内假性神经递质增多，而正常神经递质的合成减少，当假性神经递质在神经突触堆积至一定程度时，则排挤或取代正常神经递质，致使神经传导发生障碍。最终导致肝性脑病的发生。

（五）锰沉积或锰中毒假说　流行病学资料提示锰中毒和肝性脑病的锥体外系症状相似。肝脏是锰排泄的重要器官，当其功能受到影响或存在门体分流及胆汁排泄减少时均可使血锰浓度升高。通过磁共振显像（MRI）T_1 加权发现 80%以上急性肝炎和肝硬化患者血浆中锰含量急剧增高，HE 患者大脑基底神经节中苍白球密度增高（部分高 2～7 倍），组织学证实为锰沉积而致，提示可能引起多巴胺功能紊乱。锰沉积除直接对脑组织造成损伤外，还影响 5-HT、去甲肾上腺素和 GABA 等神经递质的功能，也造成星形细胞功能障碍，且与氨有协同作用。但血锰含量和肝性脑病的严重程度还没有持续可靠的相关性，清除锰对改善肝性脑病患者的症状和神经系统征象是否有效还未确定，需要进一步验证。

（六）感染　近 10 年来注意到感染不仅在肝硬化患者可以诱发显性肝性脑病，在没有肝病的患者严重的感染也可产生肝性脑病。许多研究者认为脓毒症和全身感染在显性肝性脑病发病中起了重要作用。多种细胞因子和炎症标记已用来检查炎症在显性肝性脑病发病中的作用。

【诱因】

HE 特别是 PSE，多有明显的诱因，它们通过促进毒素（主要为含氮物，如氨）的生成和进入体循环和脑组织的量，加重肝功能的损伤或改变脑组织对毒素的敏感性，增强毒素对神经系统的损伤，诱发肝性脑病的发生。这些因素实际也是 HE 预防及治疗中最重要的可控制因素。

1. 摄入过多的含氮物质　如含氮食物或药物，或上消化道出血（每 100ml 血液约含 20g 蛋白质）时，肠内产氨增多。

2. 低钾性碱中毒　进食少、呕吐、腹泻、利尿排钾、放腹水、继发性醛固酮增多症等均可导致低钾血症，H^+ 交换进入细胞且尿排出增加，导致代谢性碱中毒，使细胞外液中 NH_4^+ 减少，有利于 NH_3 透过血脑屏障进入脑细胞产生毒性作用

3. 低血容量与缺氧　见于上消化道出血、大量放腹水、利尿等情况。休克与缺氧可导致肾前性氮质血症，使血氨增高。脑细胞缺氧可降低脑对氨毒的耐受性。

4. 便秘　使含氨类等有毒衍生物与结肠黏膜接触的时间延长，有利于毒物的吸收。

5. 感染　增加组织分解代谢从而增加产氨，缺氧和高热增加氨的毒性；感染和内毒素导致血清 TNF-α 水平增加，后者增加中枢神经系统内皮细胞中氨的弥散作用，增加脑中氨浓度。

6. 低血糖　低血糖时能量减少，脑内去氨活动停滞，毒性增加。

7. 药物　镇静、安眠药可直接抑制大脑和呼吸中枢，造成缺氧；且 Bz 类及巴比妥类药物均可激活 GABA/Bz 受体复合物而诱发 HE。

8. 其他　应激，如麻醉和手术增加肝、脑、肾的负担。

【病理】

急性肝功能衰竭所致的 HE 患者的脑部常无明显的解剖异常，但 38%～50%有脑水肿，可能是本症的继发性改变。慢性 HE 患者可能出现大脑和小脑灰质以及皮质下组织的原浆性星形细胞肥大和增多，病程较长者则大脑皮质变薄，神经元及神经纤维消失，皮质深部有片状坏死，甚至小脑和基底部也可累及。

【临床表现】

HE 的临床表现往往因原有肝病的性质、肝细胞损害的轻重缓急以及诱因的不同而很不一致。A 型 HE 与急性肝功能衰竭相关，可无明显诱因，患者在起病数日内（<8 周）即进入昏迷直至死亡，昏迷前可无前驱症状，或者一般无腹水，营养状态正常。C 型 HE 由慢性肝功能衰竭和大量门体侧支循环所致，多见于肝硬化患者和（或）门腔分流手术（特别是 TIPS）后的患者，以慢性反复发作性木僵与昏迷为突出表现，常有诱因，如进大量蛋白食物、上消化道出血、感染、放腹水、大量排钾利尿等。在肝硬化终末期所见的 HE 起病缓慢，昏迷逐渐加深，最后死亡。最常见的 C 型 HE 时，除了患者有性格、行为改变外，还常有肝功能严重受损的表现，如明显黄疸、腹水、营养不良、出血倾向、肝臭和扑翼样震颤等，随着疾病的进展，有些患者可并发各种感染、肝肾综合征、脑水肿和心、肾、肺等主要脏器损害，导致低血压、少尿、呼吸衰竭、DIC、昏迷等相应的复杂临床表现。

根据意识障碍程度、神经系统表现和脑电图改变，采用 West Haven 分法，将 HE 自轻度的精神改变到深昏迷分为四期：一期（前驱期）：轻度性格改变和行为失常，例如欣快激动或淡漠少言，衣冠不整或随地便溺。应答尚准确，但吐词不清且较缓慢。可见睡眠改变，多为昼夜倒错。扑翼样震颤（亦称肝震颤）（flapping tremor 或 asterixis）可引出。

检查方法：嘱患者两臂平伸，肘关节固定，手掌向背侧伸展，手指分开，可见患者手向外侧偏斜，掌指关节、腕关节、甚至肘与肩关节的急促而不规则的扑翼样抖动。另外，嘱患者手紧握医生的手1分钟，医生能感到患者抖动。病理反射多阴性。患者脑电图多数正常。此期历时数日或数周，有时症状不明显，易被忽视。二期（昏迷前期）：以意识错乱、睡眠障碍、行为失常为主。前一期的症状加重，定向力和理解力均减退，对时间、地、人的概念混乱，不能完成简单的计算和智力构图（如搭积木、用火柴梗摆五角星等）。言语不清、书写障碍、举止反常也很常见。睡眠时间倒错明显，昼睡夜醒，甚至有幻觉、恐惧、狂躁，而被看成一般精神病。此期患者有明显神经体征，如腱反射亢进、肌张力增高、踝痉挛及Babinski征阳性等。此期扑翼样震颤存在，脑电图有特征性改变（θ波）。患者可出现不随意运动及运动失调，并有肝臭。三期（昏睡期）：以昏睡和精神错乱为主，各种神经体征持续或加重，大部分时间，患者呈昏睡状态，但可以被唤醒。醒时尚可应答问话，但常有神志不清和幻觉。扑翼样震颤仍可引出。肌张力增加，四肢被动运动常有抗力。锥体束征常呈阳性，脑电图有异常波形（θ波）。四期（昏迷期）：神志完全丧失，不能被唤醒。浅昏迷时，对痛刺激和不适体位尚有反应，腱反射和肌张力仍亢进；由于患者不能合作，扑翼样震颤无法引出。深昏迷时，各种反射消失，肌张力降低，瞳孔常散大，可出现阵发性咀嚼、踝阵挛和换气过度。脑电图明显异常（极慢的δ波）。以上各期的分界不很清楚，前后期临床表现可有重叠，病情发展或治疗好转时，程度可进级或退级。少数慢性HE患者由于中枢神经不同部位有器质性损害而出现智能减退、共济失调、锥体束征阳性或截瘫，这些表现可能暂时存在，也有可能成为永久性的。B型HE少见，其临床症状的产生源自门体分流，故类似于C型，但无肝脏病的表现，或由其导致门体分流的本身疾病的特征。

【辅助检查】

除进行常规的肝功能、肾功能、电解质、血常规、血糖等检查为发现肝性脑病的诱因以及与其他原因引起的昏迷鉴别外，目前对肝性脑病常用的辅助检查方法包括氨的测定、脑电图、心理智能测验、神经生理测试和神经影像学检查等。

（一）血氨 正常人空腹静脉血氨为血清6～35μmol/L，全血40～70μg/dl，动脉血氨含量为静脉血氨的0.5～2倍。B型和C型的症状性HE多半有血氨升高，但在急性肝衰竭所致的A型脑病，血氨多正常。

（二）脑电图（EEG）检查 早在生化异常或精神异常出现前，脑电图即已有异常。脑电图不仅有诊断价值，且有一定的预后意义。典型的改变为节律变慢，可采用电脑分析，主要出现散在的或普遍性每秒4～7次的θ波，有的也出现每秒1～3次的α波。随着意识障碍加深两侧同时出现对称的高波幅的δ波及三相波。对于MHE和Ⅰ级HE脑电图改变特异性变化不强，但在排除其他可能原因，如低血糖、尿毒症、呼吸衰竭、维生素B_{12}缺乏等之后仍具有一定的诊断意义和鉴别意义。

（三）神经生理测试 主要是各种诱发电位（EP）的测定。根据刺激的感官不同分为视觉诱发电位（VEP）、脑干听觉诱发电位（BAEP）、躯体感觉诱发电位（SSEP）和事件相关电位（ERPs）P300，被认为对MHE的筛选、诊断、疗效观察等方面优于常规EEG检查，其中以BAEP、SSEP、P300价值较大。与心理智能测试相比，神经生理检查更客观，且不受年龄和教育的影响，但其缺点是检测需要复杂仪器。最近研究认为，VEP检查在不同人、不同时期变化太大，缺乏特异性和敏感性，不如简单的心理或智力测试有效。

18

（四）心理智能测试 使用各种心理智能测验以测试患者在认知或精确运动方面的细微改变，如Weschsler成人智力量表。WCOG工作小组推荐的主要有4种：数字连接试验（NCT）-A、NCT-B、数字-符号试验和木块图试验，另外还有线追踪试验（LTT）和系列打点试验（SDT）。这几种方法相对简便、易行、价廉，但单独应用时敏感性低，应至少采用2种或以上的方法。在分析结果时还要注意年龄、性别、职业、教育和文化程度差异的影响。其他的测试方法还有计算机辅助神经心理测试等，后者不受上述因素的影响。智力测验对于诊断早期HE包括MHE最有用，对Ⅱ级以上HE不适用。

（五）影像学检查 除了有助于排除其他原因的脑病以外，近年在开发相伴的功能性检查方面有很大进步。CT检查可发现急性HE患者有脑水肿，慢性HE患者多有不同程度的脑萎缩。MRI研究表明80%以上的PSE有不同程度的脑萎缩，45.5%MHE亦有脑萎缩。大多数肝硬化患者可出现双侧苍白球及壳核对称的T_1加权信号增强，提示可能与顺磁性物质锰在基底神经节的沉积有关。使用质子（H_1）磁共振波谱分析（MRS）检测慢性肝病患者发现脑部的代谢改变，包括谷氨酸或谷氨酰胺增加、肌醇与胆碱减少。谷氨酰胺可作为光谱分析的标志信号，这种改变比神经心理学检查更敏感，但MRS与HE分级的相关性仍有待进一步研究。

（六）临界视觉闪烁频率（CFF）检测 测定患者视觉功能的变化，判定视网膜胶质细胞的病变，间接反映大脑胶质星形细胞肿胀（Alzheimer Ⅱ型）和神经传导功能障碍，初步研究结果发现CFF是发现和监测HE的一项敏感、简单而可靠的指标，可对症状性HE进行定量诊断，可用于发现MHE及监测。CFF不受受试者文化程度、年龄、职业等因素的影响，但易受兴奋剂或镇静剂及疲劳等因素的干扰。

【诊断与鉴别诊断】

根据HE的定义，C型症状性HE的主要诊断依据为：

①有严重肝病史和(或)广泛门体侧支循环分流;②出现精神紊乱、昏睡或昏迷;③有常见的诱因;④存在明显肝功能损害或血氨增高。扑翼样震颤和典型的脑电图或诱发电位的改变有重要参考价值。并可根据患者意识障碍程度、神经系统表现和脑电图改变将 HE 作Ⅰ～Ⅳ期的严重程度区别。以精神症状为唯一突出表现的 HE 易被误诊为精神病,因此凡遇精神错乱患者,应警惕 HE 的可能性。肝性昏迷还应与可引起昏迷的其他疾病,如代谢性疾病(糖尿病、低血糖、糖尿病酸中毒、Wilson 病)、缺氧、高/低钠血症、尿毒症、颅内损伤/创伤、脑血管意外(颅内出血、硬膜下和硬膜外血肿)、脑部肿瘤或感染、癫痫、中毒、酒精相关性、某些药物(镇静剂、催眠药、麻醉剂等)、特殊的营养缺乏(维生素 B_1)等相鉴别。进一步追问肝病病史,检查肝脾大小、肝功能、血氨、相关影像学、脑电图等项有助于诊断和鉴别诊断。

诊断 MHE 的前提是除外症状性 HE。对于"高危人群",WCOG 工作小组推荐至少采用 NCT-A、NCT-B、数字-符号试验和木块图试验中的 2 种,标准试验组合包括 NCT(A 和 B)、线追踪试验(LTT)和系列打点试验(SDT)。对上述神经智能测试筛选正常者可进一步进行神经生理测试,如 P300 听觉诱发电位、EEG 平均优势频率等。两种测试或之一异常者可诊断为 MHE。有条件的,还可尝试磁共振波谱(MRS)和临界视觉闪烁频率(CFF)等检查。

【治疗】

HE 治疗应采取综合措施。

(一) 消除诱因　必须及时控制感染和上消化道出血并清除积血,避免快速和大量的排钾利尿和放腹水。注意纠正水、电解质和酸碱平衡失调。缓解便秘,并控制使用麻醉、止痛、安眠、镇静等药物。当患者狂躁不安或有抽搐时,禁用吗啡及其衍生物、水合氯醛、哌替啶及速效巴比妥类。必要时可减量使用(常量的 1/2 或 1/3)地西泮(安定)、东莨菪碱,并减少给药次数。异丙嗪、氯苯那敏(扑尔敏)等抗组胺药有时可作为安定药代用。

(二) 支持治疗　维持内环境稳定。

1. 营养治疗　主要目的在于促进机体的合成代谢,抑制分解代谢,保持正氮平衡。为减少氨的来源,传统上建议肝性脑病患者应限制蛋白质的摄入。目前这个建议已受到质疑。因为大多数肝硬化患者存在营养不良,长时间限制蛋白饮食会加重营养不良的严重程度。且负氮平衡会增加骨骼肌的动员,反而可能使血氨含量增高。最近的研究显示,与限制蛋白质的摄入相比,正常摄入蛋白 1.2g/(kg・d)是安全的,对血氨和肝性脑病的恢复没有负面影响。在摄入蛋白质的问题上应把握以下原则:①急性期首日患者禁蛋白饮食,给予葡萄糖保证供应能量,昏迷不能进食者可经鼻胃管供食,但短期(4 日)禁食不必要;②慢性肝性脑病患者无禁食必要;③蛋白质摄入量为 1～1.5g/(kg・d),建议少食多餐,4～6 次/日,睡觉前另加点心;④口服或静脉使用支链氨基酸制剂,以增加蛋白合成;⑤蛋白质加双糖饮食可增强机体对蛋白质的耐受;⑥植物和奶制品蛋白优于动物蛋白,前者含甲硫氨酸、芳香族氨基酸较少,含支链氨基酸较多,还可提供纤维素,有利于维护结肠的正常菌群及酸化肠道。

2. 其他支持治疗　维持水电解质及酸碱平衡,保证每日进出水量的平衡,保证糖类和维生素的供应;积极纠正低钾血症、高钾血症、低钠血症、低钙血症、低镁血症及代谢性碱中毒;加强基础治疗,控制并发症,酌情输注鲜血血浆或白蛋白,提高血浆胶体渗透压;积极治疗低氧血症和脑水肿;预防和治疗出血和细菌感染。

(三) 减少肠内毒物的生成和吸收

1. 灌肠或导泻　清除肠内积食、积血或其他含氮物质,可用生理盐水或弱酸性溶液(如稀醋酸液)灌肠,或口服或鼻饲 25%硫酸镁 30～60ml 导泻。对急性门体分流性脑病昏迷者用乳果糖 30～120ml/d 灌肠作为首选治疗。

2. 抑制肠道细菌生长　可使用一些不吸收的口服抗生素,如新霉素、甲硝唑等,但长期使用有不良反应。利福昔明是一种口服后肠道吸收极少的广谱抗生素,近年来多中心随机双盲对照临床研究结果显示其对肝性脑病有良好的疗效,具有耐受性好、起效快等优点。可作为Ⅰ～Ⅲ度肝性脑病的辅助治疗,推荐剂量是 1100mg/d,分 2 次口服。

3. 乳果糖(lactulose)等双糖　乳果糖在结肠内被乳酸菌、厌氧菌等分解为乳酸和醋酸,降低结肠 pH 值,使肠腔呈酸性,从而减少氨的形成与吸收;其轻泻作用有助于肠内含氮毒性物质的排出;肠道酸化后,促进乳酸杆菌等有益菌大量繁殖,抑制产氨细菌生长,氨生成减少。剂量为每次 15～30ml,每日 3～4 次口服,也可鼻饲。从小剂量开始,以调节到每日排粪 2～3 次,粪 pH5～5.5 为宜。乳果糖无毒性,常见不良反应为饱胀,有时出现腹痛、恶心、呕吐等。乳梨醇(β-半乳糖山梨醇)也是一种类似的双糖,其作用与乳果糖相同。对改善 HE 的效果与乳果糖相同,剂量为 30～45g/d,分 3 次口服。

乳果糖或利福昔明为临床指南治疗肝性脑病和预防再发的首选药物。

4. 含有双歧杆菌、乳酸杆菌等的微生态制剂　可起到维护肠道正常菌群、抑制有害菌群、减少毒素吸收的作用。

(四) 促进氨的转化和代谢　目前有效的降氨药物有:①L-鸟氨酸-L-天门冬氨酸(OA):OA 中的鸟氨酸能增加氨基甲酰磷酸合成酶和鸟氨酸氨基甲酰转移酶活性,其本身也是鸟氨酸循环的重要物质,可促进尿素合成。天门冬氨酸可促进谷氨酰胺合成酶的活性,促进脑、肝、肾的利用和消耗氨以合成谷氨酸和谷氨酰胺而降低血氨,减轻脑水肿。每日静脉滴注 20g,能显著降低 HE 患者血氨,安全性好。②L-卡尼汀(L-carnitine)是广泛存在于机体内的一种特殊氨基酸,是人体长链脂肪酸代谢产生能量必需的一种物质,近几年临床试验证实有降低肝硬化患者血氨和改善

肝性脑病的作用，可试用。

（五）调节神经递质、改善神经传导

1. GABA/Bz复合受体阻断药　中枢性Bz受体阻断药氟马西尼（flumazenil），已试验性用于临床，临床和脑电图反应率不同。国内对7个和国外对13个临床试验的meta分析发现，氟马西尼治疗的有效性集中在肝硬化合并急性肝性脑病的患者，可一过性的改善临床症状并使脑电图趋向正常。但各组报道的应用剂量有较大的幅度，用药方法也不尽相同，加之氟马西尼的半衰期很短，不能降低HE的病死率，临床工作中也不作推荐。

2. 支链氨基酸　口服或静脉输注以支链氨基酸为主的氨基酸混合液，在理论上可纠正氨基酸代谢的不平衡，减少大脑中假性神经递质的形成，但近20年来的临床试验没有证实支链氨基酸治疗的有效性。现在已经不提倡作为此目的的使用。但是，供给肌肉支链氨基酸减少了肌蛋白分解，有利于氨的代谢。摄入足量富含支链氨基酸的混合液对恢复患者的正氮平衡是有效和安全的。

3. 其他　如多巴胺能物质，包括溴隐亭和左旋多巴，阿片类受体纳洛酮等，试验性疗效不肯定，也不作临床推荐。

（六）人工肝支持治疗　主要用于A型患者，也可用于临床表现较重的C型患者，目的在于清除血液中的氨和其他毒性物质，提供正常的由肝合成的物质（如蛋白质及凝血因子），纠正水电解质紊乱及酸碱平衡失调，它还能提供肝细胞再生的条件和时间，也是等待肝移植患者的过渡疗法。临床上有多种方式可供选择，如血浆置换、血液透析、血液灌流、分子吸附再循环系统（MARS）以及生物人工肝等。生物型人工肝是含有猪肝细胞、人肝细胞等的人工肝，已经运用于肝性脑病的治疗，尤其是急性肝衰竭，可有效降低颅内压，减轻脑水肿，并可作为肝移植的过渡疗法。

（七）其他　对B型HE患者或C型某些与门体分流相关的自发型HE患者，临床上可用介入治疗技术或手术阻断门-体侧支循环，以降低HE的复发率。

（八）肝移植　在肝性脑病早期阶段进行肝移植，可以防止脑功能的进一步损害。

（九）对MHE的预防和治疗　关键要增强对MHE重要性的认识，对高危人群及早进行筛查，早期预防和治疗。对从事潜在危险性工作的MHE患者要进行教育。有证据提示乳果糖可以改善MHE患者的认知和生活质量。

【预后】

HE的预后主要取决于肝细胞衰竭的程度。诱因明确且容易消除者（如出血、缺钾等）的预后较好。肝功能较好，做过分流手术，由于进食高蛋白而引起的门体分流性脑病预后较好。有腹水、黄疸、出血倾向的患者提示肝功能很差，其预后也差。暴发性肝衰竭所致的HE预后最差。

【预防】

积极防治肝病。肝病患者应避免一切诱发HE的因素。临床医生应重视指导肝硬化患者合理饮食，严密观察肝病患者，及时发现HE的前驱期和昏迷前期的表现并进行适当的治疗。对已发生的HE，在去除诱因的基础上首先选用药物治疗和预防再发。对于符合肝移植指征，且无手术禁忌证的HE患者，可行肝移植。

18

参考文献

1. Ferenci P, Lockwood A, Mullen K, et al. Hepatic e Encephalopathy-definition, nomenclature, diagnosis, and quantification: final report of the working party at the 11th World Congress of Gastroenterology, Vienna, 1998. Hepatology, 2002, 35(3): 716-721.

2. Dhiman RK, Saraswat VA, Sharma BK, et al. Minimal hepatic encephalopathy: Consensus statement of a working party of the Indian National Association for Study of the Liver. J Gastroenterol Hepatol, 2010, 25(6): 1029-1041.

3. Bass NM, Mullen KD, Sanyal A, et al. Rifaximin treatment in hepatic encephalopathy. N Engl J Med, 2010, 362(12): 107-181.

4. Prakash RK & Mullen KD: Chapter 18 Hepatic Encephalopathy//Schiff ER, Maddrey WC & Sorrell MF. Schiff's Diseases of the Liver. 11th ed. UK: John Wiley & Sons Ltd, 2012: 421-439.

第九节　肝　肿　瘤

一、原发性肝癌

任正刚　王艳红

原发性肝癌（primary carcinoma of the liver，以下简称肝癌）是原发于肝脏的上皮性恶性肿瘤，其中超过90%的肝癌为肝细胞癌，其余为胆管细胞型肝癌和混合型肝癌。

【流行病学】

在全世界恶性肿瘤中，肝细胞癌的发病率男性居第三位，女性居第五位。全球每年新发病例约70万，其中一半发生在我国。中国是肝癌发病的重灾区，2010年统计显示中国的发病率男性为34.7/10万、女性为13.7/10万；死亡率男性高达34.1/10万、女性为13.1/10万。

【病因与发病机制】

（一）病毒性肝炎　乙型肝炎病毒（HBV）及丙型肝炎病毒（HCV）和肝癌发生有关。在亚洲（日本除外）HBV感染是肝癌的主要发病因素。在原发性肝癌的患者中，有乙型肝炎感染背景者占80%以上。前瞻性的队列研究结果显示，有HBV感染的人群发生肝癌的危险性较普通人群高5～100倍。其中，HBsAg阳性者较阴性者危险性更高；

病毒载荷量和患肝癌的危险性呈正比。在欧洲、北美以及日本，HCV 感染是肝癌的主要发病因素。HCV 在日本肝癌患者中的阳性率为 80%～90%；意大利为 44%～66%；美国为 30%～50%。结果显示，HCV 抗体阳性的人群较阴性的人群患肝癌的危险性高 15～20 倍。其中伴有肝纤维化或肝硬化者发生肝癌的风险要显著高于无肝纤维化或肝硬化者。

（二）黄曲霉毒素 流行病学上黄曲霉毒素（aflatoxin B1，AFB1）与肝癌有密切的关系，在我国的东南沿海气候温暖、潮湿，适宜于黄曲霉的生长，谷物中黄曲霉毒素的污染较为普遍，这些地区也是肝癌的高发地区。研究表明，AFB1 的摄入量与肝癌的死亡率呈正相关。迄今为止，AFB1 是已知最强的致癌物，可使多种动物发生肝癌，但尚缺乏导致人肝癌的直接证据。一般认为，黄曲霉毒素污染进一步增加了 HBV 感染人群患肝癌的危险性。

（三）代谢因素 随着生活方式的改变，代谢因素与肝癌的关系受到关注。糖尿病患者较对照人群患肝癌的风险高 2.5 倍；西方研究提示，肥胖和非酒精性脂肪肝成为西方发达国家肝癌的重要发病因素，并认为是美国肝癌发病率提高的重要原因。

（四）长期饮酒和抽烟 可增加患肝癌的危险性，特别是增加 HBsAg 阳性患者患肝癌的危险性。在台湾一项前瞻性的研究中，HBsAg 阳性患者发生肝癌的相对危险性为 13.1～19.2，而 HBsAg 阳性患者有长期饮酒和抽烟习惯者患肝癌的相对危险性为 17.9～26.9。在我国的肝癌高发区，有肝癌的家族聚集现象，提示肝癌具有遗传的倾向，尚待进一步研究证实。

【病理】

原发性肝癌主要有三种类型，肝细胞型肝癌、胆管细胞型肝癌和混合型肝癌。约 4/5 为肝细胞型肝癌，1/5 为胆管细胞型肝癌和混合型肝癌。

（一）组织学分型 分为肝细胞癌（hepatocellular carcinoma，HCC）、胆管细胞型肝癌（cholangiocarcinoma）和混合细胞型肝癌，其中超过 90%为肝细胞癌。

1. 肝细胞型 大多伴有肝硬化。癌细胞呈多角形，核大，核仁明显，胞质丰富。癌细胞排列成巢状或索状，癌巢之间有丰富的血窦。癌细胞有向血窦内生长的趋势。肿瘤分化程度按 Edmondson 标准分四级，Ⅰ级分化最好，癌细胞形态和正常肝细胞相似，Ⅳ级分化最差，癌细胞核大，形态变异大。肝细胞癌中以Ⅱ、Ⅲ级为多见，同一病例的癌组织可呈现不同的分化程度。透明细胞癌属肝细胞癌，在肝细胞癌中约占 10%，属分化较好的肝细胞型肝癌。纤维板层肝癌是肝细胞癌的一种特殊类型，以癌细胞巢间出现大量平行排列的板层状纤维组织为特点，多见于年轻人，常不伴有 HBV 感染和肝硬化，甲胎蛋白多为低浓度阳性，但预后较好。

2. 胆管细胞型 癌细胞呈柱状或立方状，胞质嗜碱性，无胆汁小滴，偶有黏液分泌；排列成腺泡、囊或乳头状；间质组织多。

3. 混合型 癌组织中部分似肝细胞，部分似胆管细胞，或细胞形态介于二者之间。

（二）转移 肝癌是高转移潜能的恶性肿瘤。研究显示，即使直径<2cm 的小肝癌，有 20%的肝癌结节发现有微血管的侵犯。肝癌的转移包括了肝内转移和肝外的远处转移。

1. 肝内转移 肝内血行转移发生最早，也最常见，是肝癌切除术后早期复发的主要原因。肝癌容易侵犯门静脉而形成癌栓。肝静脉也可发生癌栓后，进一步侵犯下腔静脉，甚至达右心腔。

2. 远处转移 ①血行转移：以肺转移最常见，其他常见的转移部位有骨、肾上腺、肾、脑和软组织。②淋巴转移：肝门淋巴结转移最常见（占 12.6%），也可转移至主动脉旁、胰周、锁骨上淋巴结。③种植或直接浸润：腹腔种植可形成腹腔肿块，种植于腹膜可形成血性腹水。肝癌也可直接浸润临近的器官如膈肌、胃、十二指肠和结肠等。

【临床表现】

（一）症状

1. 亚临床肝癌或小肝癌 肝癌起病隐匿，不少肝癌是在体检或普查中发现，这些肝癌患者既无症状也无体征，只表现为甲胎蛋白升高和影像学上的肿块，这些患者称之为“亚临床肝癌”。在这些亚临床肝癌中，大部分肝癌直径<5cm，称之为“小肝癌”。故多数小肝癌为“亚临床肝癌”，但也有肿瘤直径>5cm，没有症状和体征的，故亚临床肝癌也包括了一部分直径>5cm 的肝癌。

2. 肝癌的症状 肝区疼痛、乏力、食欲缺乏、消瘦是最具有特征的临床症状。一旦出现症状而来就诊者则大多已处于中晚期。不同阶段的肝癌，其临床表现有明显的差别。

（1）肝区疼痛：最常见，多为肝区的间歇或持续性的钝痛或胀痛，由癌肿迅速生长使包膜绷紧所致。如肿瘤侵犯膈肌，疼痛可放射至右肩；左叶肝癌可出现上腹疼痛，可被误诊为溃疡病、胃炎等。向右生长的肿瘤可致右腰疼痛。突然发生的剧烈的肝区疼痛或腹痛提示有癌结节的破裂出血，可有腹水、腹膜刺激征和休克的体征。

（2）消化道症状：食欲缺乏、消化不良、恶心、呕吐，因缺乏特异性而易被忽视。腹水或门静脉癌栓可导致腹胀、腹泻等症状。

（3）消耗表现：乏力、消瘦、全身衰弱，晚期少数患者可呈恶病质状。

（4）发热：一般为低热，偶达 39℃以上，呈持续性或午后低热或弛张型高热。

（5）转移灶症状：有时成为肝癌的首发症状。如转移

至肺可引起咳嗽、咯血，胸膜转移可引起胸痛和血性胸水。肺动脉及其分支癌栓栓塞，可突然发生严重的呼吸困难、低氧血症和胸痛。癌栓阻塞下腔静脉，可出现腹水、下肢严重水肿；阻塞肝静脉可出现 Budd-Chiari 综合征。骨转移可引起局部疼痛或病理性骨折。转移至脊柱或压迫脊髓神经可引起局部疼痛和截瘫。颅内转移可出现相应的症状和体征甚至脑疝而突然死亡。

（6）伴癌综合征：有时可先于肝癌本身的症状出现。常见的有：①自发性低血糖：见于 10%～30%的患者，系因肝癌细胞的异位分泌胰岛素或胰岛素样物质；或肿瘤抑制胰岛素酶或分泌一种胰岛 β 细胞刺激因子；亦可因肝癌组织过多消耗葡萄糖所致。严重时可引起昏迷、休克而导致死亡。②红细胞增多症：2%～10%患者可发生，可能系循环中红细胞生成素增多引起。③其他：罕见的有高脂血症、高钙血症、类癌综合征、性早熟和促性腺激素分泌综合征、皮肤卟啉症和异常纤维蛋白原血症等，可能与肝癌组织的异常蛋白合成，异位内分泌及卟啉代谢紊乱有关。

（二）体征

1. 肝脏肿大　进行性肝大为最常见的体征之一。肝质地坚硬，表面及边缘不规则，常呈结节状，少数肿瘤深埋于肝实质内者则肝表面光滑，伴或不伴明显的压痛。肝右叶膈面癌肿可使右侧膈肌明显抬高。

2. 脾大　多见于合并肝硬化门静脉高压的病例。门静脉或下腔静脉癌栓或肝癌压迫门静脉或下腔静脉也能引起充血性脾大。

3. 腹水　草黄色或血性，多因为合并肝硬化、门静脉高压、门静脉或下腔静脉癌栓所致。腹腔内种植可引起血性腹水，肝癌破裂可从腹腔内抽出不凝血。

4. 黄疸　当癌肿广泛浸润可引起肝细胞性黄疸；如侵犯或压迫肝内胆管或肝门淋巴结压迫肝管可引起梗阻性黄疸。

5. 转移灶相应的体征　可有锁骨上淋巴结肿大，胸膜转移可出现胸腔积液或血胸。骨转移可有局部压痛，有时可出现病理性骨折。脊髓转移压迫脊髓神经可表现截瘫，颅内转移可出现偏瘫等神经病理性体征。

【临床分期】

肝癌的分期主要有国际抗癌联盟的 TNM 分期（TNM）、巴塞罗那肝癌分期（BCLC）、意大利肝癌分期（CLIP）、Okuda 分期、日本整合计分（JIS）等分期系统。目前的分期系统大多整合了肝功能状态和体能状态，如西班牙的 BCLC 分期。该分期不仅包括肿瘤的大小、数目、血管侵犯、远处转移，也包括了体能状态评分、肝功能 Child-Pugh 分级。而且，在循证医学证据的支持下，也明确了不同分期肝癌的治疗方法。因此，巴塞罗那肝癌分期（Barcelona Clinic Liver Cancer，BCLC）为国际上广泛应用。该分期如图 18-8-3 所示：

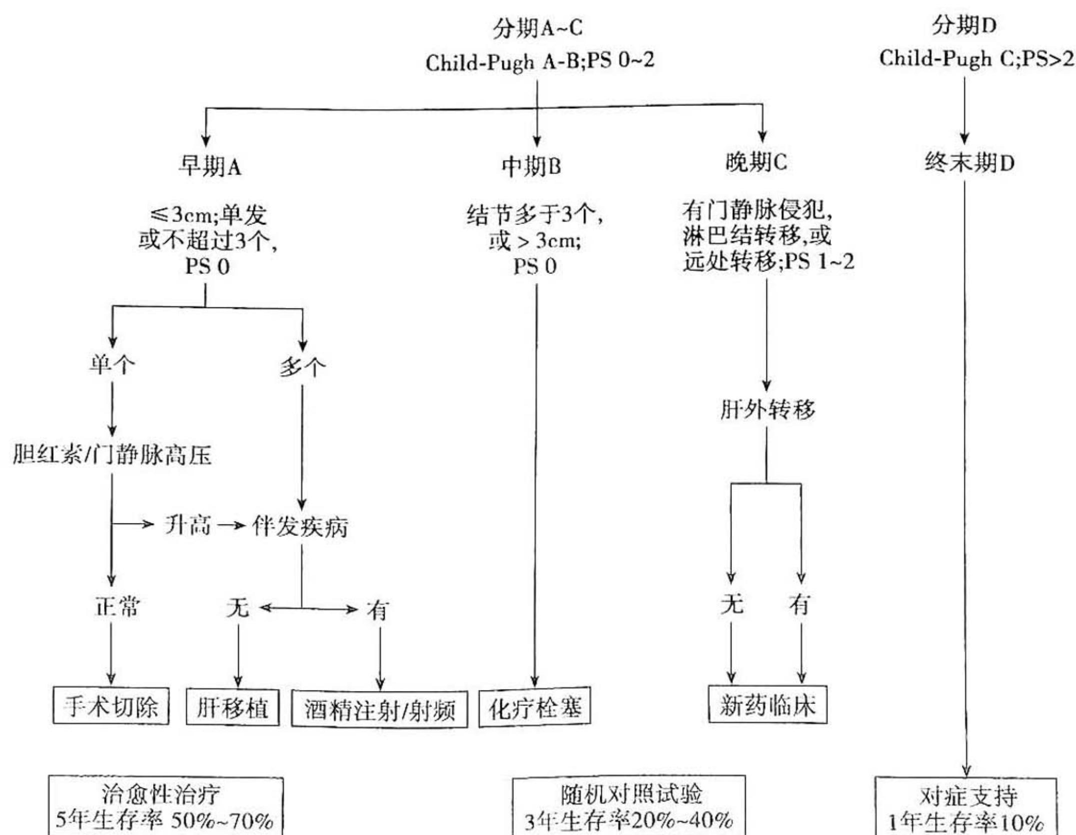


图 18-8-3　巴塞罗那肝癌分期

【并发症】

可由肝癌本身或并存的肝硬化引起，常见于病程的晚期，是肝癌的主要致死原因。

（一）肝性脑病　常为终末期肝病的并发症，占死亡原因的34.9%。消化道出血、大量利尿或高蛋白饮食等是常见的诱因。

（二）消化道出血　占死亡原因的15.1%。合并肝硬化或门静脉、肝静脉癌栓者可因门静脉高压而引起食管或胃底静脉曲张破裂出血。也可因胃肠黏膜糜烂、凝血机制障碍而出血。

（三）肝癌结节破裂出血　发生率为9%～14%。肝癌组织坏死、液化可致自发破裂或因外力而破裂。如限于包膜下可有急骤疼痛，肝脏体积迅速增大；若破入腹腔引起急腹痛、腹膜刺激征，严重者可致出血性休克或死亡。

（四）血性胸腹水　膈面肝癌可直接浸润或经血流或淋巴转移引起血性胸水，常见于右侧。血性腹水可因腹腔种植转移或肝硬化凝血障碍而致。

（五）继发感染　因癌肿长期消耗，机体抵抗力减弱，尤其在放射或化学治疗后血白细胞下降者，易并发各种感染，如肺炎、肠道感染、自发性细菌性腹膜炎等。

【诊断】

（一）病史和体检　多发于男性，既往有慢性病毒性肝炎史、酗酒史、非酒精性脂肪肝病史，可有慢性肝病或肝癌家族史，了解有无肿瘤病史和治疗情况。近期有无肝区不适、疼痛、发热、黄疸、腹块、黑便、出血倾向、少尿、意识障碍等表现。查体要注意肝硬化和门脉高压体征。

（二）辅助检查

1. 辅助检查　对于超声检查发现肝脏可疑占位性病变的患者，需要进行动态增强CT或MRI检查，以确定肝癌的诊断。CT诊断肝癌的敏感性和特异性分别为55%～80%和89%～96%；MRI的敏感性和特异性为70%～91%和77%～93%。CT和MRI检查显示肝癌的特征性改变为动脉期的快速强化，而门静脉期或实质期消退。根据美国肝病研究协会（AASLD）指南，有肝硬化背景的患者，肝脏内新发生的结节直径≥1.0cm，CT或MRI检查具有肝癌特征性改变的患者即可诊断为肝细胞癌；对于直径<1.0cm的结节，指南建议每3个月1次的密切随访，如果结节增大超过1.0cm，则可用上述方法确定肝癌的诊断。对于CT或MRI表现不具有肝癌特征的结节，可进行肝穿刺活检进行确诊。由于肝穿刺活检有2%～3%患者可发生针道种植，且肝穿刺活检有20%～30%患者有假阴性，需慎重确定肝穿刺活检的指征及判断结果。

PET-CT对肿瘤分期、治疗方案的选择、预后估计、治疗后随访有较大优势。对肝病患者移植前评估和移植后随访也有重要意义。^{18}FDG和^{11}C-Acetata双显影可明显提高肿瘤诊断和分期的准确性。

2. 血清学检查　AFP作为传统的肝癌标志物，可用于肝癌诊断的补充，特别有助于那些缺乏CT或MRI肝癌特征性改变的肝脏结节的鉴别诊断。尽管AFP具有一定的假阳性，但对于AFP值超过400μg/ml的患者，在排除继发性肝癌、生殖腺肿瘤或活动性肝病情况下，对肝癌的诊断具有重要价值。肝癌根治术后定期复查AFP亦是判断肝癌治疗效果及监测是否复发的重要指标之一。

其他肝癌标志物的检测：鉴于AFP的阳性率和特异性有限，其他肝癌标志物的研究有重要的临床意义。但迄今为止，AFP以外的肝癌标志物的研究进展不大。

乙肝、丙肝病毒标志物应常规检查。CEA、CA19-9检查有助于排查其他消化道肿瘤。

【鉴别诊断】

原发性肝癌有时需与下列疾病相鉴别：

（一）继发性肝癌　继发性肝癌大多为多发性结节，临床上大多无肝病背景，血清AFP多呈阴性，但其他血清标志物如癌胚抗原、CA19-9糖抗原可阳性。胸腹部CT、胃镜、肠镜等检查可能发现原发癌。除少数来源于胃、胰腺、结肠的继发性肝癌病例外，肝穿刺活检有助于鉴别原发性肝癌和继发性肝癌。

（二）肝硬化、慢性肝炎　需要鉴别的主要有两种情况：一是AFP升高。慢性肝炎活动可引起AFP升高，但多伴有血清转氨酶升高，随着肝炎活动的恢复，转氨酶恢复正常，AFP可逐渐下降，并恢复正常；而肝癌引起的AFP升高，血清AFP水平会逐步升高，不随肝功能的恢复而下降。通过同期检测AFP和肝功能多可鉴别。二是肝硬化结节。肝硬化结节有时和小肝癌难以鉴别，如超声检查可表现肝内低回声结节或高回声结节；CT表现为低密度占位。但通过增强CT或MRI，以及超声造影，多可以鉴别。

（三）肝脓肿　临床表现发热、肝区疼痛和压痛明显，白细胞总数及中性粒细胞增高，反复多次超声检查常可发现脓肿的液性暗区，四周多有较厚的炎症反应区，增强CT可见到肿块周边的炎症反应带。在超声导引下诊断性肝穿刺或抗菌药物试验性治疗有助于确诊。

（四）其他肝脏良恶性肿瘤或病变　如肝海绵状血管瘤、肝细胞腺瘤、炎性假瘤、局灶性结节样增生等良性病变，或邻近肝脏部位的肿瘤如胆囊癌、结肠肝曲癌、胃癌、肾上腺肿瘤等需和肝癌相鉴别。鉴别主要依赖影像学，如超声造影、增强CT或MRI检查。有时需要穿刺活检或剖腹探查方能确诊。参见本节“肝脏良性肿瘤”。

【治疗】

早期发现和早期治疗是改善肝癌预后的最主要因素，而规范化的治疗是获得最佳治疗效果的保证。对于肝癌的规范化治疗，国际上有BCLC指南（同AASLD指南）、日本

的J-HCC指南、亚洲肝癌诊治共识等。2011年在卫生部的指导下,我国也制定了肝癌诊治规范。

总体而言,肝癌的治疗可分为根治性治疗和姑息治疗。根治性治疗包括肝脏移植、手术切除和局部消融治疗;姑息性治疗如肝动脉化疗栓塞、系统性化疗和分子靶向治疗、放射治疗、中医中药治疗等。西方的指南对于根治性治疗适应证限制比较严格,亚洲的指南相对较宽。

(一)治疗前评估

1. 肿瘤情况　依据上腹部增强CT/增强MRI、胸部CT、放射性核素骨扫描、头颅CT、PET-CT。

2. 肝功能状态(Child-Pugh评分)　依据总胆红素(TB)、白蛋白(A)、凝血酶原时间(PT)、有无肝性脑病及腹水。

3. 全身情况　依据ECOG评分。

4. 有无系统性合并症　如心、肺功能,糖尿病等:血、尿、粪常规、肾功能、糖化血红蛋白、心电图、心脏超声、肺功能等。

(二)治疗方案　根据肝癌治疗指南和共识(见下文)决定治疗方案。

1. 外科手术治疗　肝癌的外科治疗包括肝切除术和肝移植。

肝切除是传统的根治性治疗方法,根治性切除后5年生存率在50%以上,目前仍为肝癌的首选治疗。手术切除的指征主要根据:①肿瘤的累及范围;②肝功能状态;③全身状况。在我国,肝癌切除术主要适用于肿瘤局限于一个肝叶或位于多个肝叶,术中肿瘤能完整切除者。一般认为,若肿瘤单个,或肿瘤多发,数目不超过3个,外科切除为首选;若肝癌超过3个,或合并门静脉癌栓者多选择非手术治疗,但也有部分患者可选择手术切除。而西方国家手术切除多为肿瘤单个(肿瘤大小不限)或符合Milan标准(即单个结节,直径≤5cm;或2~3结节,直径均≤3cm),且无门静脉癌栓及远处转移。肝功能状态是决定患者能否接受手术切除的重要因素,一般为Child-Pugh A或B的肝癌患者,吲哚菁绿试验(ICG)对于判断肝脏的储备功能,确定手术指征很有帮助。

肝移植治疗肝癌除了可完全切除肝癌外,还可治疗肝癌合并的肝硬化,特别适用于合并严重肝硬化的早期肝癌,治疗小肝癌可获得较好的效果。但是,由于肝癌容易发生肝内和远处转移,移植术后应用免疫抑制剂,如适应证选择不严格,术后容易复发。因此肝移植治疗肝癌应该严格掌握适应证。西方国家多采用Milan标准或UCSF标准(单个肿瘤直径≤6.5cm,或多发肿瘤数目≤3个且每个肿瘤直径均≤4.5cm、所有肿瘤直径总和≤8cm)。我国学者对肝癌肝移植的标准做了适当的拓宽,如上海复旦标准(单个肿瘤直径≤9cm,或多发肿瘤数目≤3个且每个肿瘤直径均≤5cm、所有肿瘤直径总和≤9cm)和杭州标准等,肝癌肝移植后5年生存率可达到60%以上,既扩大了肝癌肝移植适应证,与Milan标准相比,无明显的差异。当然,无论在中西方,一旦肝癌有肝外器官或淋巴组织等转移,则是肝移植的绝对禁忌证。

肝癌切除术后,复发率较高,术后5年累计复发率可达61.5%~79.9%。故应该密切随访,以便能够早期发现复发,及时治疗。好在术后复发超过80%发生在肝内,如能及时发现,再手术切除后五年生存率仍可达38.7%。射频毁损治疗或瘤内无水酒精注射治疗术后复发也可获得较好的效果。

2. 肝动脉栓塞化疗(transcatheter hepatic arterial chemoembolization,TACE)　AASLD指南认为TACE是无血管侵犯和肝外转移的多发肿瘤(BCLC B期)的有效治疗。对于TACE是否能使BCLC C期患者获益,目前仍有争议,缺乏有效循证医学证据。传统的方法是在局部应用化疗药物的基础上,给予碘化油(lipiodol)或明胶海绵(gelfoam)进行肝动脉栓塞。近年来,有采用药物缓释微球或放射性^{90}铱微球进行肝动脉栓塞化(放)疗。随机对照研究和荟萃分析结果显示,对于Child-Pugh A级或B级的患者,与支持治疗或全身化疗作对照,肝动脉栓塞化疗均能显著地延长肝癌患者的生存期,从而肯定了肝动脉栓塞化疗的疗效。TACE最主要的并发症是肝功能衰竭,故应强调术中超选择肿瘤血管,以利肿瘤控制和肝功能保护。其他严重并发症包括上消化道出血、溶瘤综合征、异位栓塞、胆汁瘤继发胆道感染、血管损伤假性动脉瘤形成等。TACE禁忌证为:Child-Pugh C级、门静脉主干完全栓塞且侧支形成少、严重凝血功能障碍、急性感染期、ECOG>2分、全身广泛转移预计治疗不能改善生存期等。

3. 射频消融技术(radiofrequency ablation,RFA)　包括射频(RFA)、微波(MWA)及无水酒精注射(PEI),在局部直接杀灭肿瘤。消融途径可经皮或在开腹和腹腔镜中应用。射频和微波的适应证为肿瘤直径≤5cm的单发肿瘤或直径≤3cm的3个以内多发结节,无血管、胆管侵犯或远处转移且Child-Pugh A~B级。单发肿瘤直径≤3cm可获得根治性消融。无水酒精对于单发肿瘤≤2cm可取得类似疗效。禁忌证为:位于肝表面肿瘤有1/3外裸(经皮消融禁忌)、Child-Pugh C级、近期有食管胃底静脉曲张破裂出血、ECOG>2、活动性感染尤其胆系感染,严重凝血功能障碍或血液病等。严重并发症主要包括出血、周围脏器损伤和继发感染。

4. 放疗　近年来采用立体定向放射治疗可使局部的放射剂量得以增加,提高了疗效,副作用小。更有采用计算机断层技术与放射治疗结合的断层放射治疗(TOMO)治疗肝癌,使放射治疗应用更为广泛。适应证为肿瘤局限但位于重要解剖部位无法进行手术者,肿瘤压迫致胆道梗阻、胆道、门脉或下腔癌栓,远处转移灶(淋巴结、肺、肾上腺、骨)。急性毒副作用包括胃肠道反应、严重肝功能损害、骨髓抑制、放射性胃肠炎和肺炎,严重的放射后期损伤为放射

诱导肝病(RILD)。严重肝功能失代偿(Child-Pugh C级)或全身情况差(KPS评分<50分)不宜放疗。放疗过程中应定期随访肝、肾功能,血常规。放射治疗主要适用于肝门区肝癌的局部放射治疗,也可用于门静脉癌栓、下腔静脉癌栓、肝门淋巴结或腹腔淋巴结转移、远处转移病灶的姑息性治疗。

5. 分子靶向治疗 分子靶向药物治疗是新的研究热点,目前多靶点抑制剂索拉非尼是有充分循证医学证据而证实有效的系统治疗药物,是远期转移或合并门静脉癌栓患者的主要治疗方法。

6. 其他治疗 随机对照研究结果显示,如在肝癌切除术后大剂量应用α干扰素有降低术后复发率的作用。也有研究提示与化疗合用,可提高化疗的缓解率。对于中晚期的肝癌患者,中药可以缓解症状、延长生存。此外,淋巴因子诱导的杀伤细胞——CIK细胞、肿瘤浸润淋巴细胞(TIL)等过继细胞免疫治疗在肝癌切除术后应用,可降低术后的复发率。应掌握适应证应用。

（三）治疗后评估

1. 肿瘤情况 ①TACE后1个月复查CT平扫(LipCT)评估碘油沉积情况,或增强MRI或超声造影可评估肿瘤存活情况,决定后续治疗方案。②消融治疗后1个月复查增强CT或增强MRI或超声造影,评估消融彻底性,消融不全或符合适应证的新发灶可重复消融。对于消融彻底的患者,应定期随访超声或MRI,以便早期发现复发,及时治疗。③随访血清AFP。

2. 肝功能状态(Child-Pugh评分)及其他 治疗后再次Child-Pugh评分。TACE及放疗后应随访血常规,观察骨髓抑制情况。随访HBV-DNA和HCV-RNA观察有无免疫抑制引起的病毒复燃。

3. 全身情况和并发症评估 重新ECOG评分。

【预后】

由于肝癌大多合并有肝硬化,因此,肝癌患者的预后主要和肝癌的累及范围以及基础疾病(肝硬化)有关。因此,我国的肝癌分期以及巴塞罗那肝癌分期将肝功能的状态作为分期的主要因素之一,对于肝功能为Child-Pugh C级的肝癌,即便是小肝癌,其预后也很差。

早期肝癌能够获得根治性治疗(肝脏移植、手术切除、局部消融)的机会,术后5年生存率在40%~70%之间。肿瘤大小、肿瘤结节的数目、有无血管侵犯与手术后的复发率有显著关系。肝癌结节有血管侵犯,结节周围有子灶,或者多发癌结节的患者术后复发率高。

【预防】

预防HBV和HCV感染是防治肝癌最有效的措施。乙肝疫苗的计划免疫将会显著降低乙肝病毒相关的肝癌发病率。预防HCV的主要措施是切断传染途径,包括血源的管理、使用一次性注射器具、外科器械的彻底消毒等。有效的抗病毒治疗可减少肝炎后肝硬化的发生,以及降低肝癌的发生率。

早期肝癌常通过在无临床症状的肝癌高危人群,即HBV或HCV感染者以及肝硬化患者中筛查而发现。筛查的方法是每6个月1次的超声和甲胎蛋白(AFP)检查。

二、继发性肝癌

任正刚 林芷英

肝脏血源丰富,其他癌肿可转移至肝脏。上海医科大学病理解剖资料,继发性肝癌(secondary liver cancer)为原发性肝癌的1.2倍,而西方国家多在20倍以上。其中以继发于胃癌的最多,其次为结直肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌等癌肿,原发癌在消化系统的最为多见,占35%~50%。

【病理】

肝脏的转移癌结节大小不一呈弥漫型多发结节,质地较硬呈灰白色。四周边缘隆起,中央可凹陷呈"脐凹"。癌结节多包膜完整、边界清晰。继发性肝癌很少伴有肝硬化。

【临床表现】

继发性肝癌可出现肝痛、消化道不适症状。少部分患者可伴有原发癌的症状,如结肠癌肝转移可伴有腹泻、黑便等,胰腺癌肝转移伴有腹痛等。由于影像学检查的普及,不少患者在体检时发现有多发性肝占位性病变而得以诊断。

多数继发性肝癌有原发癌的病史,如胃癌、结肠癌、肺癌、乳腺癌、胰腺癌等。首次发现的继发性肝癌可通过影像学检查和内窥镜检查多可发现原发癌,但也有部分继发性肝癌因原发病灶隐匿不能发现。

【诊断】

有肝外原发肿瘤的病史结合继发性肝癌的影像学表现多可作出诊断。肿瘤标志物如癌胚抗原(CEA)可升高,部分来自于胃肠道的继发性肝癌也可伴有甲胎蛋白(AFP)的升高。超声导引下肝肿瘤组织活检可明确转移癌的类型,有助于诊断。对于高度怀疑继发性肝癌,但原发灶不明确的患者,可应用PET全身扫描检查,常可发现原发性癌灶。

【治疗】

原发灶已根治性切除患者,如发现肝脏内复发,如果肝脏病灶可获彻底性切除,仍应该首选手术切除,对于不适合手术切除的小转移灶,如病灶直径在3cm以下,肿瘤结节数不超过3个,也可采用射频毁损治疗。

肝动脉化疗栓塞适合于转移性肝癌之血供丰富者,如结肠癌肝转移,也可获得较好的效果。

三、肝其他恶性肿瘤

任正刚　林芷英

（一）肝肉瘤　原发性肝肉瘤（primary sarcomas of the liver）很少见，好发于男性，多见于儿童和老年人。儿童发病可能与先天性或胚胎性结缔组织异常发育有关。约1/3的成人患者可并发肝硬化。病理类型以纤维肉瘤为多，其他尚有平滑肌肉瘤、脂肪肉瘤或淋巴肉瘤。本病与血清甲胎蛋白阴性的原发性肝癌仅能从组织学检查上作出鉴别。临床症状有发热和腹块，病程发展急剧。

原发性肝肉瘤对化疗不敏感。如病灶局限，可能获根治者宜首选手术切除，可获满意的效果。如病灶直径在3cm以下，也可考虑行局部毁损治疗。

（二）肝血管内皮瘤　肝血管内皮瘤（hemangioendothelioma of the liver）又称血管肉瘤（angiosarcoma），为一种高度恶性的肿瘤，较少见。多为先天性，常见于婴儿，偶见于老年人。曾有报道认为此病与曾用造影剂二氧化钍（thorium dioxide）或摄入砷有关。近来还认为与氯乙烯（vinyl chloride）有关。患者肝脏可迅速增大，并伴腹胀、腹痛、厌食和贫血，肝区可听到血管杂音，肿瘤破裂时有血腹。病理可见肝脏有大小不等充血的血窦，并衬有大小不等染色过深的内皮瘤细胞，腔内可见血栓形成。

肝脏血管内皮瘤病灶局限者，可考虑手术切除。不能手术切除的患者，也可应用肝动脉栓塞化疗，但疗效不确定。

四、肝脏良性肿瘤

任正刚　林芷英

肝血管瘤

肝血管瘤（hepatic hemangioma）是一种常见的肝脏良性肿瘤，可发生于任何年龄，但常在成年人出现症状，女性较多。肿瘤见于肝脏任何部位，常位于包膜下，多为单发（约10%为多发），肿瘤直径多<4cm，但亦可小至数毫米，大至30cm者。肿瘤表面呈暗红或紫色，外有包膜，切面呈海绵状，有时血管瘤内可见血栓形成和瘢痕，偶有钙化。显微镜下血管瘤是一内壁为不同大小的扁平内皮细胞的血管管道构成交通的空隙网，其中含红细胞，有时可见新鲜的机化血栓。肿瘤与周围组织分界清楚。

【临床表现】

肿瘤直径<4cm者多无症状，常于体格检查作腹部超声时偶然发现。肿瘤直径4cm以上者约40%伴腹部不适、肝大、食欲缺乏、消化不良等症状。肝血管瘤常含机化血栓，可能反复血栓形成，造成肿瘤肿胀，引起Glisson's包膜牵拉胀痛。肿块软硬不一，有不同程度的可压缩感，少数呈坚硬结节感。肿块很少自发破裂。肝功能一般正常，过大的血管瘤罕见的综合征为消耗性凝血障碍、血小板减少及低纤维蛋白血症。影像学检查可助诊断，超声波显像呈典型的边缘清晰的回声增强区，可见管道通入。大血管瘤可见网状回声不均，有时可见钙化。CT造影剂增强或延迟扫描先有肿瘤周边过度增强，逐渐向中心填充呈等密度的典型表现。MRI在SET_1加权像上，瘤灶示边界清楚的类圆形低信号区，T_2加权像上瘤灶信号显著增强且均匀升高，表现呈特征性，而正常肝实质信号强度明显衰减，瘤/肝信号强度比明显增加。核素血池扫描呈明显填充现象。在诊断和鉴别诊断有困难者，可考虑剖腹探查，针刺活检常可导致严重出血故属禁忌。

【治疗】

肝海绵状血管瘤多数不需要治疗。但需定期随访，多数体积变化不大，但也有少数会逐渐增大。如体积较大的血管瘤有明显的临床症状，特别是伴有消耗性凝血障碍者应手术切除，如病变广泛不能切除者可予肝动脉结扎术或栓塞治疗。

肝腺瘤

肝腺瘤（adenoma of liver）是极罕见的一种良性肿瘤，按细胞来源可区分为肝细胞性、胆管细胞性及混合性腺瘤三种。胆管细胞瘤（cholangioadenoma）又可分为管状腺瘤和囊腺瘤两种。后者少见，常为多房性。腺瘤可以单个或多个。直径可为1～20cm。外观可与正常肝组织的色泽相似，但稍浅淡，呈灰色、黄色或棕黄色，外有包膜，肉眼有时不易与肝癌相区别。

肝细胞腺瘤（hepatocellular adenoma）是一种非常罕见的良性肿瘤，多见于中年女性，发病年龄在15～45岁，大多20～39岁之间。发病机制尚不明，多数有长期口服避孕药史。但实验证明，性激素仅起促进作用。肝细胞腺瘤就医者中5%～10%系偶然发现，25%～35%有腹块，20%～25%有慢性或轻度发作性腹痛，30%～40%为急腹痛。其中30%系肿瘤内出血，70%为腹腔内出血。腹腔内出血是最严重的并发症，须急诊手术处理。

【病理】

肝细胞腺瘤多为孤立结节，肿瘤呈球形向肝表面膨出，检出时肿瘤直径常为5～15cm亦有达30cm者，常有大血管横跨于肿瘤表面，少数可呈带蒂状。切面可见肿瘤与周围肝组织分界清楚。常无包膜，色泽由黄褐色到棕色，常伴坏死和出血区，或坏死后的瘢痕。显微镜下，腺瘤细胞似良性肝细胞排列呈片状或索状，无腺泡状结构，细胞大小一致，核规则无分裂象。胞质因糖原或脂肪含量增加而显苍白。

【诊断】

常用的影像学方法为实时超声、CT、肝动脉造影等，均可助定位诊断。肝胆显像剂 PMT（吡哆醛-5 甲基色氨酸）行肝核素扫描，腺瘤区呈强阳性填充，有助于腺瘤诊断。确诊依靠病理组织学检查。

【治疗】

腺瘤由于可发生危及生命的破裂内出血故应及早手术切除。持续服用避孕药者停用口服避孕药多不再发展，腺瘤破裂可引起腹腔内出血、腹痛及休克。巨大腺瘤、腺瘤癌变或发生破裂出血时均须外科手术处理，切除范围宜适当扩大，预后好，不易复发。

肝脏非寄生虫性囊肿

非寄生虫性肝囊肿（non parasitic cysts of liver）据尸体解剖和剖腹手术资料，其发病数为 0.14%～5.3%。先天性的肝囊肿如孤立性肝囊肿、多囊肝；后天性如创伤性肝囊肿等。肝囊肿多见于女性，多在 40 岁以后发现。孤立性肝囊肿不伴有肾脏囊肿，可为单个，也可多发。而多囊肝多伴有肾或其他脏器的多囊症，约 50%伴有多囊肾。囊肿大小自数毫米至 10cm 或更大，增大速度缓慢。患者通常在 40～50 岁后出现临床症状。肝右叶囊肿多见。囊肿可布满肝脏，也可仅局限于胆小管而表现为胆小管的分段扭曲及扩张。囊内液体成分随囊肿类型、大小及有无并发症而改变。多囊肝的囊液澄清，不含胆汁；若囊内出血则囊液呈棕或红色；如并发感染，囊液可呈脓性。

【临床表现】

与囊肿大小有关，主要为消化道症状如消化不良、食欲缺乏、嗳气、恶心、呕吐和右上腹痛。有时腹痛难忍，平卧后可减轻，继发感染后出现寒战和发热。巨大囊肿压迫胆总管或肝管可致黄疸，但少见。腹部触诊可扪到肿大肝脏或富有弹性的肿块，表面不平整。肝功能多半正常。合并其他脏器囊肿者有相应症状，如多囊肾有肾功能不全和高血压。

【诊断】

主要依靠影像学检查，如超声波检查肝区可见多个液性暗区。如有多囊肾，肾区也可见液性暗区。CT 示明显低密度区，造影剂无填充。肝囊肿需要和囊肿的癌变或囊腺瘤鉴别，CT 或 MRI 显示内部不规则的实质性改变，动脉相有增强，血清 CEA 或 CA19-9 升高。穿刺活检的阳性率不高，怀疑或不能排除癌变者可手术切除。

【治疗】

体积较小的肝囊肿无须治疗，但需要定期随访。对于巨大有压迫症状的肝囊肿，需行开窗术治疗，有条件的可在经腹腔镜下行开窗术，手术安全、创伤小。

肝局灶性结节增生

肝局灶性结节增生（hepatic focal nodular hyperplasia，FNH）是少见的肝脏良性肿瘤之一。常为单发，多见于青壮年，45 岁以下占 80%。70%患者无症状，85%患者无肝炎背景。84.6%患者彩超可以见到特征性的粗大的中央血管，血流流速快，阻力系数低。CT 动态扫描 75%患者呈现动脉早期增强，50%强化均匀，部分有中央星状瘢痕。75%静脉相等密度。MRI 示 83.3%增强后早期明显强化，66.7%信号均一。92.9%的病灶直径<5cm、无包膜，病灶中央见星状纤维瘢痕并向四周放射将病灶分成大小不等的结节。

FNH 系良性病变，无恶变的倾向，也很少发生出血，因此可长期随访观察而无须治疗。重要的是 FNH 需要和 HCC 以及肝腺瘤进行鉴别，鉴别依赖于影像学检查，必要时可作肝穿刺活检予以鉴别。

炎性假瘤

炎性假瘤（inflammatory pseudotumor）发生于任何年龄，患者一般情况好或症状轻微，无肝硬化史，AFP 阴性。实时超声示质地均匀、低回声区，CT 显示为质地不太均匀、边界清楚的低密度区。手术时肝质地柔软，肿瘤边界清晰，剖面平滑，韧实不脆，呈黄色。病理为多种细胞组成的炎性肉芽肿。炎性假瘤发生癌变的可能性也须注意。

肝错构瘤

肝错构瘤（hamartoma of liver）是肝脏发育畸形所形成的肿瘤样肿物，婴幼儿多见。实时超声显示中央有回声增强的光带分隔，伴有大小不等的囊性暗区或低回声区。应尽可能予以切除。

参考文献

1. Forner A, Llovet JM, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet, 2012, 379 (9822): 1245-1255.

2. Kokudo N, Makuuchi M. Evidence-based clinical practice guidelines for hepatocellular carcinoma in Japan: the J-HCC guidelines. J Gastroenterol, 2009, 44(19): 119-121.

3. Yang JD, Roberts LR. Hepatocellular carcinoma: A global view. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2010, 7(8): 448-458.

4. El-Serag HB. Epidemiology of viral hepatitis and hepatocellular carcinoma. Gastroenterology, 2012, 142(6): 1264-1273.

5. Bruix J, Sherman M; American Association for the Study of Liver Diseases. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology, 2011, 53(3): 1020-1022.

6. Weitz J, Klimstra DS, Cymes K, et al. Management of primary liver sarcomas. Cancer, 2007, 109(7): 1391-1396.

7. Yeh WC, Yang PM, Huang GT, et al. Long-term follow-up of hepatic hemangiomas by ultrasonography: with emphasis on the growth rate of the tumor. Hepatogastroenterology, 2007, 54(74): 475-479.

8. Lin CC, Lin SC, Ko WC, et al. Adenocarcinoma and infection in a solitary hepatic cyst: a case report. World J Gastroenterol, 2005, 11(12): 1881-1883.

9. Herman P, Pugliese V, Machado MA, et al. Hepatic adenoma and focal nodular hyperplasia: differential diagnosis and treatment. World J Surg, 2000, 24(3): 372-376.

10. Hussain SM, Zondervan PE, IJzermans JN, et al. Benign versus malignant hepatic nodules: MR imaging findings with pathologic correlation. Radiographics, 2002, 22(5): 1023-1036.

第十节　肝　衰　竭

李蕾　张顺财

肝衰竭(liver failure)是多种因素引起的严重肝脏损害，导致其合成、解毒、排泄和生物转化等功能发生严重障碍或失代偿，出现以凝血机制障碍和黄疸、肝性脑病、腹水等为主要表现的一组临床症候群。我国2006年《肝衰竭诊疗指南》根据病理组织学特征和病情发展速度，将肝衰竭分为急性、亚急性、慢加急性、慢性四类。在我国，真正的急性、亚急性肝衰竭比较少见，而在慢性HBV相关肝病基础上发生的慢加急性(亚急性)肝衰竭最为常见。

【病因】

引起肝功能衰竭的主要病因是肝炎病毒(我国主要是乙型肝炎病毒)、药物过量(尤其是对乙酰氨基酚)、特异体质的药物反应、毒素摄入以及代谢紊乱，或者其他少见原因如Wilson病、缺血性肝炎、Budd-Chiari综合征、Reye's综合征以及恶性肿瘤。在欧美国家，酒精性肝损害常导致慢性肝功能衰竭。(表18-8-11)

表18-8-11　急性肝衰竭病因相关肝损伤分类

病理状态	原　因
融合性坏死(+非实质细胞活化)	药物(如对乙酰氨基酚) 毒素 病毒 缺血
微泡脂肪变性	妊娠急性脂肪肝 线粒体毒素 药物(如丙戊酸、四环素类)
恶性浸润	淋巴瘤 白血病 转移癌

【病理】

急性肝衰竭病理改变为肝细胞呈一次性坏死，坏死面积≥肝实质的2/3；或亚大块坏死，或桥接坏死，伴存活肝细胞严重变性，肝窦网状支架不塌陷或非完全塌陷。亚急性肝衰竭肝组织呈新旧不等的亚大块坏死或桥接坏死；较陈旧的坏死区网状纤维塌陷，或有胶原纤维沉积；残留肝细胞有程度不等的再生，并可见细、小胆管增生和胆汁淤积。慢加急性(亚急性)肝衰竭在慢性肝病病理损害的基础上，发生新的程度不等的肝细胞坏死性病变。而慢性肝衰竭主要为弥漫性肝脏纤维化以及异常结节形成，可伴有分布不均的肝细胞坏死。

【发病机制】

对肝衰竭的发生机制已有很多的研究，建立了不少学说，但是目前其研究主要集中在以下几方面：

(一) 病毒的致病作用　各型肝炎病毒都可引起肝衰竭，这些病毒的致病性与其数量、毒力及其变异有关。许多临床研究发现肝炎病毒感染，特别是肝炎病毒的重叠感染或混合感染和变异株的感染与肝衰竭的发生密切相关。肝内重叠的炎症在由代偿性肝硬化向慢加急性肝衰竭进展的过程中起着重要作用。

(二) 机体免疫功能紊乱介导免疫损伤

1. 内毒素与肝损伤　内毒素可降低肝脏腺苷酸和ATP/ADP值，使肝脏能量代谢发生障碍；内毒素作用于肝窦内皮细胞及微血管，激活内凝系统，引起肝微循环障碍，导致缺血、缺氧性肝损伤；内毒素和其结合蛋白(LBP)形成复合物与巨噬细胞表面的受体(CD14)结合，激活巨噬细胞释放各种肝损伤因子和细胞因子，并可诱导中性粒细胞向肝内聚集，并激活中性粒细胞，促使其黏附于血管内皮细胞，加重肝脏的炎症反应。

2. 细胞因子与肝损伤　细胞因子引起肝衰竭发生主要体现在两个方面。其一，细胞因子是参与肝衰竭、肝细胞坏死发生过程的主要分子。另外，细胞因子又是构成抑制肝细胞再生细胞外环境的重要分子。目前已证实与肝衰竭发生有关的细胞因子包括TNF-α、IFN-γ、IL-1、IL-6等。近年来，由内毒素诱导的以TNF-α为核心的炎症反应在肝衰竭肝损伤中的作用受到高度重视。

3. 细胞凋亡　在肝衰竭发生大块肝细胞死亡的病理过程中，除细胞坏死这一死亡形式外，肝细胞凋亡在肝衰竭病理形成过程中也起着重要作用。

4. 多器官功能衰竭与肝衰竭　原发性肝损伤是多器官功能衰竭的主要起因，而多器官功能衰竭的出现加速肝衰竭患者的死亡。

【临床表现与分期】

根据临床表现的严重程度，亚急性肝衰竭和慢加急性

(亚急性)肝衰竭可分为早期、中期和晚期。

(一)早期 ①极度乏力,并有明显厌食、呕吐和腹胀等严重消化道症状;②黄疸进行性加深(血清总胆红素≥171μmol/L或每日上升≥17.1μmol/L);③有出血倾向,30%<凝血酶原活动度(prothrombin activity,PTA)≤40%;④未出现肝性脑病或明显腹水。

(二)中期 在肝衰竭早期表现基础上,病情进一步发展,出现以下两条之一者:①出现Ⅱ度以下肝性脑病和(或)明显腹水;②出血倾向明显(出血点或瘀斑),且20%<PTA≤30%。

(三)晚期 在肝衰竭中期表现基础上,病情进一步加重,出现以下三条之一者:①有难治性并发症,例如肝肾综合征、上消化道大出血、严重感染和难以纠正的电解质紊乱等;②出现Ⅲ度以上肝性脑病;③有严重出血倾向(注射部位瘀斑等),PTA≤20%。

【实验室检查】

1. 血清胆红素测定 常呈进行性增高,多超过171μmol/L,最高可达800μmol/L以上。

2. 血清转氨酶 血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)及天门冬氨酸氨基转移酶(AST)常明显升高,尤以后者升高更明显。AST/ALT比值对估计预后有意义,存活者比值介于0.31~0.63之间,平均0.48,死亡者多在1.20~2.26之间,平均1.73。肝衰竭时,由于肝细胞大量坏死,ALT及AST活性反而迅速下降。与此形成对比的是,血清胆红素显著升高,此现象称为"胆酶分离"现象,对肝衰竭的诊断及预后有重要意义。

3. 血清胆固醇与胆固醇脂 胆固醇与胆固醇脂主要在肝细胞内合成,合成过程需多次酶促反应。正常血清胆固醇浓度为2.83~6.00mmol/L,如低于2.6mmol/L则提示预后不良,急性肝衰竭时胆固醇脂也常明显下降。

4. 血清胆碱酯酶活力 胆碱酯酶有两种,乙酰胆碱酯酶和丁酰胆碱酯酶。后者在肝细胞内合成,肝衰竭时此酶活力常明显下降。

5. 血清白蛋白 最初可在正常范围内,如白蛋白逐渐下降则预后不良。但这种变化的敏感度不高,主要系因白蛋白的半衰期可达3周,其合成明显降低需2~3周才逐渐显现。

6. 凝血功能检查

(1)凝血酶原时间(PT):凝血因子Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ中任何一种缺乏均可致PT延长。PT的表示方法有三种:①PT延长的秒数,比对照值延长3秒为异常;②国际标准化比值(INR),>1.2为异常;③PTA,由PT计算而来。凝血酶原时间测定是目前最常用的估价肝细胞功能指标之一,但需排除因维生素K缺乏所致的凝血酶原时间延长。

(2)活化部分凝血活酶时间(APTT):参与内源性凝血系统的任何因子缺乏时均可致APTT延长。APTT延长首先提示因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ、Ⅻ缺乏,但也提示Ⅰ、Ⅱ、Ⅴ、Ⅹ因子缺乏。肝衰竭时APTT延长较为常见。

(3)纤维蛋白原定量:由于肝细胞合成能力降低及并发DIC等原因,可出现血浆纤维蛋白原含量降低。

(4)凝血因子测定:Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ等因子明显减少。

7. 其他检查 肝炎病毒标志物包括甲乙丙戊及其他病毒抗体的检查有助于病因的诊断。血氨、血浆氨基酸测定有助于肝性脑病的诊断及处理。细菌学检查及鲎试验有利于确定感染的存在。电解质检查对监测患者病情极为重要。

【诊断与分类】

(一)急性肝衰竭(acute liver failure,ALF) 急性肝衰竭是指起病急,发病2周内出现以Ⅱ度以上肝性脑病为特征的肝衰竭症候群。

(二)亚急性肝衰竭(subacute liver failure,SALF) 亚急性肝衰竭则为起病较急,发病15日至26周内出现肝衰竭症候群。

(三)慢加急性肝衰竭(acute-on-chronic liver failure,ACLF) 在慢性肝病(先前诊断或未诊断)基础上,因急性诱因作用,出现黄疸和凝血障碍,4周内并发腹水和(或)肝性脑病等急性肝功能失代偿表现。

(四)慢性肝衰竭(chronic live failure,CLF) 在肝硬化基础上,肝功能进行性减退导致的以腹水或门脉高压、凝血功能障碍和肝性脑病等为主要表现的慢性肝功能失代偿。

国际上将肝衰竭分为急性和慢性两大类,急性肝衰竭包含了我国的急性肝衰竭及亚急性肝衰竭的定义,即:预先不存在肝硬化的患者出现凝血异常(INR≥1.5)、不同程度的意识改变(脑病),疾病持续时间少于26周。Wilson病患者、垂直获得性HBV感染者或自身免疫性肝炎的患者尽管存在肝硬化的可能,但如果被诊断的时间少于26周,也可包括在ALF之内;慢性肝衰竭包括ACLF及CLF。

【鉴别诊断】

1. 胆道阻塞性疾病及严重胆道感染 此类疾病一般黄疸深,而肝功能损害轻,ALT上升幅度小,并常有发热、腹痛、肝大等特点可资鉴别。

2. 淤胆性肝炎 黄疸较深时会误诊为肝衰竭,但本症消化道症状轻,血清ALT升高及PT延长不明显。患者多有明显皮肤瘙痒及粪便颜色变浅,血清ALP及γGT活性明显升高,极少出现肝性脑病、出血及腹水。

3. 高黄疸病毒性肝炎 患者血清胆红素超过171μmol/L,甚至达到500~600μmol/L,但一般情况较好,全身乏力和消化道症状不很严重,出血倾向不明显,PTA>40%。此类患者预后较好,但也可进一步加重而发生肝衰竭。

4. 肝衰竭时重度肝性脑病应与其他原因引起的昏迷相鉴别 许多疾病可致昏迷，如重症乙型肝炎、暴发性流行性脑脊髓膜炎、中毒性菌痢、流行性出血热等感染性疾病，以及尿毒症、低血糖昏迷、水电解质紊乱等非感染性疾病。严重输液反应亦可致意识障碍、黄疸、休克、出血及肾衰竭。应注意鉴别。

【治疗】

针对单一病因ALF的特异治疗手段很少，例如以N-乙酰半胱胺酸(NAC)治疗对乙酰氨基酚(APAP)过量引起的ALF，立即分娩以治疗妊娠相关的ALF。其他虽在使用但未被证明有效的治疗措施包括：应用活性炭和静脉应用大剂量青霉素治疗蘑菇中毒，应用糖皮质激素治疗自身免疫性肝炎，应用铜螯合剂、血浆去除术和抗氧化剂治疗Wilson病，应用拉米夫定或恩替卡韦治疗急性乙型肝炎，应用血流动力学支持疗法治疗休克或缺血引起的肝损伤，应用外科减压手术或经颈静脉肝内门体分流术治疗急性Budd-Chiari综合征。其他治疗包括：

（一）内科监护 肝衰竭的主要死因是脑水肿和感染引起的全身炎症反应综合征。患者应置于重症肝病监护病房，进行呼吸、脉搏、血压、中心静脉压及尿量、肝性脑病程度的监测；并应每天检查血清转氨酶、胆红素、凝血酶原时间、血糖、电解质和肾功能及血液分析，床边B超监测肝脏大小。有Ⅲ、Ⅳ级肝性脑病的患者都应鼻饲管营养以防胃肠道黏膜萎缩和细菌移位。

（二）支持治疗 目前很多学者强调基础支持治疗对改善预后的重要性。包括：

1. 绝对卧床休息 可以减少体力消耗、减轻肝脏负担。

2. 供给足够热卡 饮食以高碳水化合物、低动物蛋白、低脂肪为宜，进液量应控制在2000ml左右，并补充足量的维生素B、C、K等。每日总热量成人应在5～6.7kJ(1200～1600kcal)左右，临床上多给10%～20%葡萄糖，同时配给支链氨基酸。

3. 血制品应用 新鲜血浆及白蛋白均有扩容、改善微循环、提高胶体渗透压、防止脑水肿及腹水形成等作用。血浆还可补充凝血因子、调理素和补体，可每周2～3次应用。但对有肝性脑病的患者要减少血浆的应用，因为目前多数血浆为库存冰冻品，有加重脑病的可能。

4. 纠正电解质、酸碱平衡 定期随访血气及电解质检查，及时发现，及时纠正(参见第十四篇第二章“水和电解质代谢紊乱”及第三章“酸碱平衡紊乱”)。

5. 保持室内空气流动，注意消毒隔离，加强口腔护理，预防医院内感染发生。

（三）免疫调节治疗 目前对于肾上腺皮质激素在肝衰竭治疗中的应用尚存在不同意见。非病毒感染性肝衰竭，如自身免疫性肝病及急性乙醇中毒(严重酒精性肝炎)等是其适应证。其他原因所致的肝衰竭早期，若病情发展迅速且无严重感染、出血等并发症者，早期可酌情使用并及早停药。后期为调节肝衰竭患者机体的免疫功能、减少感染等并发症，可酌情使用胸腺素α_1等免疫调节剂。

（四）促进肝细胞再生 疗效不肯定，但可试用：①肝细胞生长因子及肝细胞刺激物质，有促进DNA合成，促进肝细胞再生，抑制肿瘤坏死因子，增加Kupffer细胞功能，增加肝细胞对氨基酸的摄取，增加ATP酶活性等作用；②前列腺素E_2，能改善组织灌流，但对已有出血的患者不能应用；③生长激素可增加肝细胞再生能力，提高巨噬细胞吞噬功能，增加肠黏膜屏障功能，可考虑使用。

（五）肝性脑病的治疗 参见本章第八节“肝性脑病”。

（六）肾功能不全处理 密切注意肝衰竭患者的液体复苏及血管内血容量的维持。伴急性肾衰竭患者如需要透析支持，建议采用持续性而不是间歇性血液透析。在血流动力学不稳定者应考虑采用肺动脉导管插入术以保证适当补充血流量。如果血液置换不能维持平均动脉压(MBP)在50～60mmHg，应使用全身血管收缩药物如肾上腺素或去甲肾上腺素和多巴胺，但不能用加压素(可显著增加脑血流)。

（七）脑水肿治疗 对于列入肝移植的患者应行颅内压监测；颅内高压发生后，应给予甘露醇及过度通气。但是预防性应用上述方法并无好处，不予推荐。皮质类固醇类药物不宜应用于控制ALF患者的颅内高压。

（八）抗感染治疗 应行定期监测培养，以早期发现潜在的细菌或真菌感染，以便根据培养结果尽早采取适当治疗措施。

（九）出血的防治 只有在出血和进行侵入性操作前才推荐对血小板减少症和凝血时间延长者进行补充治疗。ALF患者应接受H_2受体阻断药或质子泵抑制药治疗，以预防因为应激性溃疡导致的酸相关性胃肠道出血。

（十）人工肝支持系统 人工肝是指通过体外的机械、物理化学或生物装置，清除各种有害物质，补充必需物质，改善内环境，暂时替代衰竭肝脏部分功能的治疗方法，能为肝细胞再生及肝功能恢复创造条件或等待机会进行肝移植。人工肝支持系统分为非生物型、生物型和组合型三种。非生物型人工肝已在临床广泛应用并被证明确有一定疗效。目前应用的非生物型人工肝方法包括血浆置换(plasma exchange，PE)、血液灌流(hemoperfusion，HP)、血浆胆红素吸附(plasma bilirubin absorption，PBA)、血液滤过(hemofiltration，HF)、血液透析(hemodialysis，HD)、白蛋白透析(albumin dialysis，AD)、血浆滤过透析(plasma dia-filtration，PDF)和持续性血液净化疗法(continuous blood purification，CBP)等。由于各种人工肝的原理不同，因此应根据患者的具体情况选择不同方法单独或联合使用：伴有脑水肿或肾衰竭时，可选用PE联合CBP、HF或PDF；伴有高胆红素血症时，可选用PBA或PE；伴有水电

解质紊乱时，可选用 HD 或 AD。应注意人工肝治疗操作的规范化。生物型及组合生物型人工肝不仅具有解毒功能，而且还具备部分合成和代谢功能，是人工肝发展的方向，现正处于临床研究阶段。

（十一）肝细胞和干细胞移植 利用动物或人肝细胞经微载体、球形体、微囊凝胶滴等植入系统植入人的腹腔或脾脏，以取代人的肝脏功能。目前尚未广泛应用于临床。在动物实验模型中已证实纯化肝脏干细胞灌注具有治疗肝衰竭潜力，但是否适用于人类尚待研究。

（十二）原位肝移植 肝移植是治疗肝衰竭的有效手段，应掌握时机，具体指征见肝移植章节。

【预后】

多个预后评分系统被用于评估肝衰竭的预后。肝衰竭（需要或不需要肝移植）的预后决定于很多因素（性别、年龄、衰竭的病因、入院时肝脏、临床以及生化状态以及恶化高峰期肝性脑病的程度、凝血酶原时间、Ⅴ因子、INR、肾功能、胆红素水平、血钠、动脉血 pH、磷血症），而且许多新的指标可以整合到预后模型中。

参考文献

1. Lee WM, Squires RH, Jr., Nyberg SL, et al. Acute liver failure: Summary of a workshop. Hepatology, 2008, 47(4): 1401-1415.

2. Rutherford A, Chung RT. Acute liver failure: mechanisms of hepatocyte injury and regeneration. Semin Liver Dis, 2008, 28(2): 167-174.

3. 中华医学会感染病学分会肝功能衰竭及人工肝学组，中华医学会肝病学分会重型肝病与人工肝学组. 肝功能衰竭诊疗指南. 中华传染病杂志，2006，24(6)：422-425.

第十一节　肝脏遗传性疾病

孙旭　刘厚钰

一些遗传代谢性疾病会累及肝脏引起持续的肝损伤。表 18-8-12 列举了主要的累及肝脏的遗传代谢性肝病，其中一些以“*”号标记的可引起进行性进展的肝损伤的疾病在本节进行了阐述。

一、肝豆状核变性

肝豆状核变性（Wilson disease，WD）是以铜代谢障碍为特征的常染色体隐性遗传病，由于基因突变，其编码的蛋白发生改变，导致血清铜蓝蛋白（CP）合成减少和胆道排铜障碍，铜离子在肝、脑（尤其是基底节）、肾、角膜等沉积，表现为肝硬化、锥体外系症状、肾功能损害、角膜 K-F 环等。在我国是肝脏遗传性疾病中最常见的，因此凡 40 岁以下的肝硬化患者均需排除此病（参见第二十三篇神经系统疾病第十章第五节“肝豆状核变性”）。

表 18-8-12　引起肝损伤的遗传代谢性肝病

先天性糖代谢异常
*肝糖原累积病，Ⅰ～Ⅻ
*半乳糖血症
*果糖不耐受
果糖-1-磷酸丁醛醇酶缺陷
果糖-1，6-二磷酸酶缺陷
先天性蛋白代谢异常
酪氨酸血症
尿素循环酶缺陷
先天性脂代谢异常
高雪氏病
尼曼-匹克病（类脂质性组织细胞病）
神经节苷糖贮积病
酸性胆固醇酯水解酶缺陷
Wolman's 病
胆固醇酯贮积病
脂质营养不良
先天性黏多糖代谢异常
先天性卟啉代谢异常
卟啉病
先天性胆酸代谢异常
Byler's 病
肝动脉发育不全
良性复发性胆淤
Zellwegger's 综合征
THCA 综合征
先天性铁代谢紊乱
*遗传性血色病
先天性铜代谢紊乱
*Wilson's 病
未分类
*α_1-抗胰蛋白酶缺陷
*囊性纤维化

二、α_1-AT 缺乏性肝病

α_1-AT 缺乏性肝病（alpha-1 antitrypsin deficiency）为常染色体显性遗传病，基因定位 14q32.1，正常为纯合子 *PiMM* 基因，变异时成纯合子 *PiZZ* 基因或杂合子 *PiMS*、*MZ*、*SZ* 基因，在肝内产生病理性 α_1-AT，无抑制胰蛋白酶和其他蛋白酶作用，现已知有 76 种等位基因变异。病理性 α_1-AT 分子量小，溶解度低，肝无法排泌到血中，大量积聚在肝中造成肝细胞营养障碍，炎症破坏，可发展为肝硬化和肝癌。*PiZZ* 基因型造成肝损害较严重，*PiMS*、*MZ*、*SZ* 基因型损害较轻。病理表现为小结节性肝硬化，HE 染色见

大小不等球形红色嗜酸性小体，过碘酸 Schiff 染色阳性，称为 PAS 小体。

【临床表现】

任何年龄男女均可发病，临床表现多样性。新生儿黄疸，肝损害，15%～20%有肝大，*PiZZ* 型 2%有肝硬化。儿童、成人表现为慢性活动性肝炎，肝硬化发病率为 10%，男性多于女性，肝癌的发病率明显高于正常。70%～80%的患者伴有肺气肿。结直肠癌风险为正常 3 倍。

【诊断】

1. 原因不明的肝硬化需怀疑。
2. 血 α_1-AT 明显减少或缺乏，血清球蛋白减少。
3. 肝穿刺活检发现 PAS 包涵体。
4. 家族史。
5. 孕期羊膜穿刺或绒毛活检检出 ZZ 基因型。
6. Pi 基因表型分析。

【治疗】

1. 肝移植。
2. 基因治疗。

三、肝糖原累积病

肝糖原累积病（glycogen storage disease，GSD）为常染色体隐性遗传病，因基因变异而致先天性糖代谢酶缺乏，产生正常或不正常结构的糖原在肝和其他器官、组织中累积，造成损害。本病根据不同的酶缺乏分为 14 型，包括 0、Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ型。由于肝是最大的糖原储存器官，故大多型糖原累积病都可引起肝大，但只有 0、Ⅰ、Ⅲ、Ⅳ型可引起有临床表现的肝病。

【分型】

1. 0 型　糖原合成酶缺乏，少见，早期死亡。

2. Ⅰ型　葡萄糖-6-磷酸酶缺乏，可见于成人。肝大，硬化，转氨酶轻度增高，反复明显低血糖，高脂血症，乳酸增高，酮症酸中毒。75%出现肝腺瘤为其特征，但恶变少见。治疗：高糖多餐饮食，维持血糖 75mg/dl 以上。

3. Ⅲ型　淀粉 1，6-葡萄糖苷酶缺乏。婴儿期即可有肝大，常见肝纤维化，发展为肝硬化少。低血糖及高脂血症表现较Ⅰ型为轻。肝穿刺活检无腺瘤改变。治疗：少量多次高蛋白饮食。

4. Ⅳ型　淀粉 1，4→1，6 转葡萄糖苷酶缺乏。肝脾肿大，进行性肝硬化，常在童年早期死亡。

【临床表现】

临床表现轻重不一，重症在新生儿期即可出现严重低血糖、酸中毒、呼吸困难和肝大等症状；轻症病例则常在婴幼儿期因生长迟缓、腹部膨胀等就诊。由于慢性乳酸酸中毒和长期胰岛素/胰高糖素比例失常，患者身材明显矮小，骨龄落后，骨质疏松。腹部因肝持续增大而膨隆显著。肌肉松弛，四肢伸侧皮下常有黄色瘤可见。但身体各部比例和智能等都正常。患儿时有低血糖发作和腹泻发生。少数幼婴在重症低血糖时尚可伴发惊厥，但亦有血糖降至 0.56mmol/L 以下而无明显症状者。随着年龄的增长，低血糖发作次数可减少。由于血小板功能不良，患者常有流鼻血等出血倾向。

【诊断】

病史、体征和血生化检测可供作出初步临床诊断。糖代谢功能试验可能有助诊断：如糖耐量试验中因患儿胰岛素分泌不足，呈现典型糖尿病特征；胰高糖素或肾上腺素试验亦不能使患儿血糖明显上升，且注射胰高糖素后，血乳酸明显增高；由于患儿不能使半乳糖或果糖转化为葡萄糖，因此在半乳糖或果糖耐量试验中血葡萄糖水平不升高。这类功能试验虽有避免作肝组织活体检查的优点，但由于本病患儿对此类试验反应的个体变异较大，故仍应以肝组织的糖原定量和葡萄糖-6-磷酸酶活性测定作为确诊依据。

【治疗】

本病的病理生理基础是在空腹低血糖时，由于胰高糖素的代偿分泌促进了肝糖原分解，导致了体内 6-磷酸葡萄糖累积和由此生成过量的乳酸、三酸甘油酯和胆固醇等一系列病理生化过程。因此，从理论上讲，任何可以保持正常血糖水平的方法即可阻断这种异常的生化过程，减轻临床症状。

四、血色病

特发性血色病（idiopathic hemochromatosis）是先天性铁代谢障碍导致体内铁存积过多而引起肝硬化、心肌病、糖尿病、性腺功能减退、皮肤色素沉着、关节炎等多系统表现的遗传性疾病。定位于 6qP21.3 的 *HFE* 基因变异引起饮食中的铁吸收大量增加，称为原发性铁过载。原发性铁过载时，大量铁沉积在肝、胰、心和关节皮肤等。肝内铁沉积可超过正常 10 倍以上，使肝内强氧化剂形成过多，造成细胞膜、脂质、蛋白质和核酸损伤，也增加癌变可能。HFE C282Y 纯合子变异可引起肝损害，杂合子变异可有铁过载但无肝损害。

【临床表现】

新生儿起即有铁过载，但损伤进展较慢。通常 40～50 岁出现临床症状。75%以上有肝病表现，表现为纤维化至肝硬化至癌变。HFE 纯合子变异 1/3 可癌变。女性发病

晚于或轻于男性，因为女性月经可引起丢铁，男女发病之比为10∶1。特征患者可见肝硬化伴青铜色皮肤加糖尿病。16%～58%的患者有腹痛表现。

【诊断】

1. 血清转铁蛋白饱和度>45%。
2. 血清铁>正常2倍。
3. 肝铁指数(HII)>1.9，计算方法：肝铁浓度(umol/g干重)除以患者的年龄(年)。
4. 基因表型分析。

【治疗】

1. 铁螯合剂排铁　去铁敏1分子可络合3个铁离子。

2. 控制铁摄入，放血排铁　有证据表明，在肝硬化或糖尿病发生前进行放血疗法可显著降低HH的发病率和死亡率。因此，对高危人群进行早期诊断和及时处理非常必要。①初始治疗：只要能耐受，每周放血1～2次，每次1个单位(根据血细胞比容，大约相当于250mg铁)。放血后血细胞比容应下降10%或低于初始值的20%。②维持治疗：治疗初始阶段每进行10～12次放血治疗后检测血清铁蛋白水平，血清铁蛋白<50ng/ml，则停止常规放血，改为维持放血，频率宜个体化，使血清铁蛋白水平保持在25～50ng/ml，低于25ng/ml表明铁缺乏，应暂停放血治疗，避免出现缺铁性贫血。

3. 抗氧化治疗　维生素E和维生素C。

4. 受累器官并发症的相应治疗。

五、肝囊性纤维化

为常染色体隐性遗传疾病，因调节胆汁转运的CFTR基因变异而致。可形成胆汁性肝硬化，表现为肝大、ALP增高、黄疸、腹水等门脉高压症状。

六、半乳糖血症

半乳糖血症(galactosemia)为常染色体隐性遗传性疾病。1-磷酸半乳糖尿苷酰转移酶缺陷，肝内半乳糖无法转变为葡萄糖，导致1-磷酸半乳糖和半乳糖醇积聚肝内，也可积聚在肾、晶状体、脑组织等。病理见早期出现肝脂肪浸润，汇管区胆汁淤积，假胆管形成，假腺体增生(特征)，再发展成纤维化至硬化。临床少数表现为急性过程，食乳后即发生，大多为亚急性过程，可有黄疸、腹胀、呕吐、低血糖，2～5周后出现腹水、白内障等。

治疗方面，早期诊断后应在饮食中摒除半乳糖。一般认为宜终身坚持。经过及时治疗后，白内障、肝大和肝硬化等均可逆转。限制乳类，立刻停用乳类，改用豆浆、米粉等并辅以维生素、脂肪等营养必需物质，豆浆中虽含有能分解出半乳糖的蜜三糖和水苏糖，但不能被人体肠道吸收，故无碍于治疗。通常在限制乳类3～4天后即可见临床症状改善，肝功能在1周后好转。须避免一切可能含有奶类的食品和某些含有乳糖的水果、蔬菜如西瓜、西红柿等。

七、遗传性果糖不耐受症

遗传性果糖不耐受症(hereditary fructose intolerance)为常染色体隐性遗传性疾病。肝内1-磷酸果糖醛缩酶缺乏导致果糖和1-磷酸果糖在肝内结聚，造成肝脏炎症及纤维化、肝硬化等表现。

【临床表现】

1. 婴儿期即发病，进果糖或蔗糖后恶心、呕吐、腹痛、低血糖，甚至昏迷、抽搐、意识障碍。发病率0.3～0.4/10万。
2. 可有肝大、脾大、黄疸、腹水等。
3. 可有低血磷、高尿酸血症等。

【诊断】

肝穿刺组织检测1-磷酸果糖醛缩酶活性。

【治疗】

患者饮食中要完全去除蔗糖、果糖和山梨糖醇。由于这些糖类经常作为添加剂，甚至大部分药物也存在，可能很难做到完全去除。开始治疗后，患者肝肾功能好转，智力发育一般不受影响。进入成年期，即使患者摄入了果糖，症状也较轻微。

参考文献

1. Walkden D, Badami K, McGonigal G. Phlebotomy patterns in haemochromatosis patients and their contribution to the blood supply. N Z Med J, 2012, 125(1358): 29-34.

2. Wagner S, Brunet AS, Bost M, et al. Diagnosis and care of Wilson disease with neurological revelation. Arch Pediatr, 2012, 19(3): 271-276.

3. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012.

第十二节　原位肝移植的内科问题

王吉耀

目前，肝移植(liver transplantation, LT)已成为各种病因导致的急、慢性肝衰竭的标准治疗方案之一。1年及10年生存率已分别能达到90%和65%～80%。除长期存活外，多数移植后患者都具有较好的生活质量，甚至包括生殖

能力的恢复。

由于供肝严重缺乏，导致劈肝移植（split LTx）和活体亲属肝移植（living related LTx，LDLT）技术的进展。前者的优点可是将一个肝脏移植给两个患者，尤其适合等待移植的儿童患者；后者为择期手术，又由于供体质量好，冷缺血时间缩短，使患者能得到及时有效的治疗。自1989年首例成功的LDLT，迄今已在世界上包括中国获得快速和广泛的应用。

对受体和移植时机的适当选择是肝移植成功的必要条件，而对于术后并发症和原发病复发有效的防治对提高患者的生存率有重要意义。

【患者的选择】

（一）移植指征和时机

1. 暴发性肝功能衰竭　根据King's College标准，对对乙酰氨基酚中毒者如果动脉Ph＜7.3（不论肝性脑病的程度）或者肝性脑病Ⅲ～Ⅳ级，加上凝血酶原时间（PT）＞100秒以及血清肌酐＞300μmol/L。对其他原因的肝病患者：PT＞100秒；或者满足以下标准中三条者（不论肝性脑病的程度）：①凝血酶原时间＞50秒；②血清胆红素＞300μmol/L；③年龄＜10岁或＞40岁；④黄疸出现到发生脑病时间＞7天；⑤非甲非乙型肝炎或药物中毒。应该在48小时内作急诊肝移植。但伴有全身真菌感染或重症胰腺炎或对治疗有反应者不宜立即手术。

2. 各种原因引起的终末期肝硬化　终末期肝病模型（model of end-stage liver disease，MELD）评分＞20[MELD评分＝9.6log（肌酐 mg/dl）＋3.8（胆红素 mg/dl）＋11.2log(INR)＋6.4]；或者肝硬化Child-Pugh C级并有以下一种情况者：①不能控制的门脉高压性出血；②发生过自发性腹膜炎；③反复发作肝性脑病；④顽固性腹水；⑤不可逆的影响生存质量的肝外表现：肝肺综合征、顽固性瘙痒等。均可以登记肝移植。

3. 肝细胞肝癌（HCC）　肝硬化Child B/C级患者，单个病灶＜5cm，或多个病灶≤3个，而且每个病灶＜3cm，未累及血管和无肝外转移，有肝移植指征。

（二）禁忌证　包括：①感染：不能控制的全身感染；②恶性肿瘤：肝外恶性肿瘤和晚期肝恶性肿瘤；③神经心理：吸毒、酗酒，不能依从术后免疫抑制方案；④心、肺、肾疾病不能耐受手术者。

【患者移植前的处理】

为了减少患者等待肝移植时的死亡率，应及时处理肝硬化并发症。

1. 经颈静脉肝内门体分流（TIPS）　顽固性腹水及食管胃底静脉反复出血者应行TIPS以改善症状、减少术中失血，并可缩短手术时间，改善预后。

2. 静脉内高营养　改善患者营养不良状态，改善移植的预后。

3. 乙型肝炎患者需口服抗病毒药物，以降低乙肝复发率。

4. HCC患者必要时可以先行经肝动脉栓塞化疗。

【术后近期并发症的处理】

1. 感染　是肝移植常见的并发症和主要死亡原因。由于感染预防策略的进步以及诊断水平的提高，近年来，移植后感染率从80%下降到40%，感染相关的短期和中期死亡率均低于10%。

（1）细菌感染：常发生于术后的1个月内，最常见的是手术部位感染、菌血症及肺炎。发生率为6%～30%，病死率为5%～40%。只要肝移植患者表现出感染的任何征兆（主要指明显的发热）以及败血症的迹象，或者出现部位明确的感染，在获取血或其他相关组织样本后应立即开始经验性抗生素治疗。经验性治疗最常用的药物是第三代和第四代头孢菌素，哌拉西林-三唑巴坦及喹诺酮类药物。对败血症患者和在耐甲氧西林的金黄色葡萄球菌（MRSA）、产超广谱β-内酰胺酶（ESLB）革兰阴性杆菌感染高发的移植中心，可使用糖肽类药物（万古霉素或替考拉宁）及碳青霉烯类药物（亚胺培南、美罗培南或厄他培南）。一旦鉴定出致病菌应先行药敏试验，并调整治疗方案。

肺炎易发生于移植后早期以及机械通气的患者，因50%病例的致病微生物不能被及时鉴定，应采用侵入性诊断方法，如通过纤维支气管镜行支气管肺泡灌洗或肺活检。适度止痛、加强通气可预防肺部感染；有大量胸腔积液时应及时穿刺放液。

如患者伴有ALP、γ-GT、胆红素升高，应行B型超声检查明确有无胆道梗阻，必要时行ERCP。肝移植后胆道狭窄是行ERCP后发生感染的一个危险因素，故建议患者在接受ERCP时预防性应用具有广谱抗菌作用抗生素，如哌拉西林-三唑巴坦和碳青霉烯类。

（2）真菌感染：是受体患病和死亡的重要病因。肝移植后真菌感染率在7%～42%之间，其中念珠菌和曲霉菌是最常见的病原体。研究显示氟康唑、伊曲康唑和脂质体两性霉素B，单独或联合应用5天到10周的预防方案对于降低真菌感染的发病率（RR＝0.7）和死亡率（RR＝0.72）是有益的。侵袭性念珠菌感染应采用氟康唑或伊曲康唑治疗。侵袭性曲霉菌病的治疗可单独或联合应用两性霉素B、伏立康唑或卡泊芬净。在病情允许的情况下应尽可能减少免疫抑制剂的应用。

（3）病毒感染：以巨细胞病毒（CMV）感染最常见，多在移植后4～6周出现，是肝移植中最重要的机会性感染病原体。临床表现为发热、乏力、关节痛、白细胞减少，较严重的CMV感染伴肝炎症状及转氨酶升高和恶心呕吐、腹泻等肠炎症状及消化道出血。有时无转氨酶升高而发生淤

18

胆。血清抗原检测或PCR技术检测CMV DNA，组织学检查(肝活检、肺活检、有胃肠症状时胃及直肠活检，见核内包涵体)可及时作出诊断。更昔洛韦(ganciclovir)5mg/kg，12小时1次，静注14～21天，最好用到CMV DNA阴性2周(每周检测1次)，接着口服泛昔洛韦(famciclovir)，共3个月。应同时减少免疫抑制剂用量。供体CMV阳性者，受体术后口服泛昔洛韦可预防患者CMV感染。

其他的病毒感染常见的有疱疹病毒(发生率最高达40%)和EB病毒(EBV)。一般采用阿昔洛韦和泛昔洛韦进行治疗和预防。移植后淋巴细胞增殖性疾病(post-transplant lymphoproliferative disease，PTLD)和EBV相关。PTLD可逐渐累及淋巴结及结外组织，患者出现类似于感染性单核细胞增多症的反应性浆细胞增生或形成淋巴瘤。PTLD的治疗包括在病情允许的情况下将免疫抑制剂减量，当PTLD进展为淋巴瘤时采取化疗和抗B细胞抗体(rituximab)治疗，对有肿物的患者行外科手术和放疗。

(4) 卡氏肺孢虫：卡氏肺孢虫性肺炎多发生在术后3～6个月，临床表现为干咳和呼吸困难，血气提示中重度低氧血症而胸片可正常。怀疑该病时可应用TMP/SMZ。通过支气管镜作气管冲洗、拉网、银染色查到肺孢虫可诊断。测定血中卡氏肺孢虫抗原与抗体，可获快速诊断。出现肺浸润难以诊断时应作肺活检，早期诊断可缩短病程，诊断延误常造成死亡。

2. 排斥反应　肝移植后患者肝功能稳定情况下，突然出现ALT升高和黄疸，排除了感染、肝动脉栓塞和胆道疾病，应考虑排斥反应。由于临床表现和实验室检查缺乏敏感性和特异性，肝脏组织学仍然是诊断排斥反应的金标准。急性排斥反应可以静脉用泼尼松龙500mg/d，共3天。丙肝患者慎用，可以加大钙调磷酸酶抑制剂的剂量。

迄今为止临床上尚无既能诱导免疫耐受又能减少或消除抑制机体免疫反应的“控制措施”，大部分肝移植患者还需要接受终身免疫抑制治疗。研究关注如何减少长期类固醇激素和钙调磷酸酶抑制剂治疗相关的副作用和毒性(包括肾功能、感染风险、骨质疏松、糖尿病、高血压、高脂血症等)。基于钙调磷酸酶抑制剂包括环胞素A(CsA)和他克莫司(tacrolimus，Tac，FK506)的免疫抑制治疗，尤其是Tac的应用，改善了肝移植患者移植物的长期生存率，因此是免疫抑制治疗的基石。一般半年后可停用激素(自身免疫性肝病可用小剂量激素泼尼松5mg/d维持)。低剂量的CsA或Tac与抗代谢药硫唑嘌呤(AZA)或霉酚酸酯(MMF)或mTOR抑制剂[西罗莫司(sirolimus)、依维莫司(everolimus)]合用是最常用的方案。免疫抑制药物的作用机制和不良反应见肾移植章节。

3. 肾脏损害　急、慢性肾功能不全是移植后致死和致病的主要原因。1/3肝移植患者需要做短期血透，5%需长期血透。指征为尿量<0.25ml/(kg·h)(心功能正常、血容量充足时)，血钾>7mmol/L，BUN>35.7mmol/L(100mg/dl)，pH<7.2，对药物治疗无反应者。

【术后远期并发症的处理】

对患者出院后的随访一般先每周1次，1～2月后改为3～6月1次。随访时应根据患者情况调整抗排异药物的剂量，并检查有无下述并发症和原发病的复发，给予相应处理。

1. 高血压　几乎每个移植患者在手术后早期发生高血压。原因是多因素的，并易受血容量和CsA/FK506的影响。如有持续高血压应给予扩血管药物(钙拮抗药)、β受体阻滞药、利尿药联合治疗。

2. 移植后新发糖尿病和代谢综合征　有报告移植后新发糖尿病高达37%，危险因素有：①受体移植前丙肝；②受体移植前非酒精性脂肪肝炎；③免疫抑制药物如类固醇激素和FK506的应用。应及时诊断。治疗可应用他汀类药物，减少钙调磷酸酶抑制剂的剂量并治疗高血压和糖尿病。

3. 移植后贫血　发生率占肝移植的4%～28%。贫血原因可以是失血、感染、抗排异药物毒性、溶血所致。治疗对策可根据上述不同原因输血、抗生素预防、调整抗排异药物，必要时用促红细胞生成素。

4. 心脏疾患　肝硬化患者常伴心室收缩和舒张功能不全，移植后对多巴胺缺少反应，合并有冠心病患者必要时在肝移植前先放支架，以改善预后。

5. 胆道并发症　术后10%～40%患者出现胆道并发症，包括胆道狭窄、胆漏、胆道感染、结石等，其中6%～13%需再次移植，病死率约19%，其中缺血型胆道病变(ischemic-type biliary lesion，ITBL)越来越受到重视，术后发生ITBL的高危因素为：原发病为重型乙肝、ABO血型不符，供肝冷保存时间>12小时和术后肝动脉病变，ERCP和MRCP诊断率高，根据不同病因和病变可采用药物、ERCP介入、胆道手术和再移植处理。

【原发病复发的防治】

迄今为止有循证证据能有效预防原发病复发的只有乙型肝炎，对其他原发病的有效防治还缺乏循证证据。联合乙肝免疫球蛋白(BIG)(短期使用)和一种核苷(酸)类似物是预防乙型肝炎移植后再感染最合理的选择。核苷类药物恩替卡韦用于初治患者抗病毒强效且耐药发生率低，无肾毒性，是移植后患者单药预防的良好选择，但应避免用于既往拉米夫定耐药患者，这类患者最好继续加阿德福韦酯或替诺福韦。

参考文献

1. Dienstag JL, Chung RT. Liver transplantation// Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, et al. Harrison's principles of Internal Medi-

cine. 18th ed. New York: McGraw-Hill companies Inc., 2012: 2606-2614.

2. McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG, et al. Evidence-Based Gastroenterology and Hepatology. 3th ed. Hoboken, Blackwell, 2010.

3. McDonald JWD, Burroughs AK, Feagan BG, et al. 循证胃肠病学和肝病学. 第3版. 王吉耀, 译. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 606-644.

第九章　胰腺和胆系疾病

第一节　急性胰腺炎

孙旭　刘杰

急性胰腺炎（acute pancreatitis，AP）是胰腺的急性炎症和细胞损害过程，在不同程度上波及邻近组织和其他脏器系统，AP可分为轻症急性胰腺炎（mild acute pancreatitis，MAP）和重症急性胰腺炎（severe acute pancreatitis，SAP）两型。SAP中病情极其凶险者又冠名为暴发性胰腺炎（fulminate pancreatitis）。

【流行病学】

急性胰腺炎的发生率美国报告为5～30/10万不等，瑞典为3～5/10万。近年来AP患者呈逐年增加趋势，这与胆石症、饮酒、高脂饮食增加密切相关。检查措施（CT、超声内镜和ERCP）的优化使得AP的诊断率更高。近来AP患者的平均死亡率下降、平均病程缩短与及时合理运用疾病风险评估有关，增加了诊断治疗措施的有效性。

【病因与发病机制】

（一）病因分类　引起急性胰腺炎的病因很多。

1. 常见病因　胆石症、酒精和高脂血症，约占病例数70%以上。

2. 其他病因　约占病例数的10%，包括自身免疫性、先天性、医源性、感染性、代谢性、坏死性、梗阻性、中毒性、创伤性、血管源性的病因等。

3. 经各项检查不能确定病因者称为特发性。

（二）发病机制　各种胰酶原的不适时提前被激活是AP形成的主要始动因素。

正常情况下，胰腺腺泡细胞内酶蛋白的形成与分泌过程处于与细胞质隔绝状态。胰腺有多种安全机制以对付酶原的自体激活问题。一种机制是胰腺分泌胰蛋白酶抑制剂（PSTI），PSTI可在分泌小粒中发现。PSTI以1∶1的比例和胰蛋白酶的活化位点结合以抑制该酶的活性。当超过10%的胰蛋白酶原已被激活时，该机制就失效了。故任何对该保护机制有负面影响或压倒性作用的不利因素均可导致胰腺炎。

胰腺实质与胰管、胰管与十二指肠之间存在压力差，胰液的分泌压也大于胆汁分泌压，因此一般情况下，十二指肠液和胆汁不会反流进入胰腺，激活胰酶。

另外，正常胰管具有黏膜屏障作用，它可以抵挡少量蛋白酶的消化作用。如胆汁中的细菌等有害因子破坏了胰管的黏膜屏障后，胰腺就有可能因各种自身酶的消化而产生炎症。

1. 共同通道梗阻　见图18-9-1。



图18-9-1　梗阻引起AP示意

2. 十二指肠液反流　十二指肠腔内压力异常增高(呕吐、肠系膜上动脉压迫综合征)或感染等因素引起肝胰壶腹部括约肌松弛,其诱发AP的机制与上述过程相似。

3. 酗酒　长期饮酒可明显增强胰腺对胆碱能和促胰酶素的反应而引起富含酶的胰液分泌增加,另外,长期饮酒者的胰腺溶酶体的脆性增加,溶酶体酶可激活胰蛋白酶。酒精代谢酶5′-二磷酸尿嘧啶核苷葡萄糖醛酸转移酶的基因多态性与酒精性胰腺炎的易感性上升有关,环境因素和辅助因素如抽烟和高脂肪膳食都与患者对此病的易感性有关。

4. 胰管梗阻　当结石、虫卵、肿瘤使胰管出现完全或不完全阻塞,胰腺分泌物不能通过胰管及时排泄,则会使胰管内压力增高而胀破胰管,胰液流入胰实质破坏胰腺。

5. 高脂血症　胰腺毛细血管床中的脂肪酶作用于血清中高水平的甘油三酯,产生有毒性的游离脂肪酸,损伤胰腺小血管内皮,产生炎症细胞和血栓。该型胰腺炎血清淀粉酶可不升高,但脂肪酶升高。

6. 炎症介质　胰腺炎期间,产生并释出多种炎症介质,它们募集炎症细胞,促使炎症细胞活化并贴附于血管壁,或直接造成细胞损伤。也可引起系统性炎症反应综合征,发生多系统脏器衰竭。其中包括:①氧衍生自由基:可直接改变线粒体膜通透性转变孔开关,导致细胞凋亡和坏死。使细胞内溶酶体释放,消化酶活化导致胰腺急性损伤。②肿瘤坏死因子:具有重要的炎症、免疫调节反应功能,导致AP和内毒素的产生,从而使病情进一步恶化。③IL-8:可促使AP早期中性粒细胞活化及其弹性蛋白酶的释放,加重炎症反应。研究中发现个体循环中增加的IL-8水平与其酒精消耗量水平成正比例关系。④IL-18:主要由单核巨噬细胞产生,是AP时胰腺损伤和全身并发症如低血压和多器官功能障碍的介质之一。⑤腺苷酸环化酶多肽:属于血管活性肠肽,其过度表达增加AP的进程。⑥胰腺炎相关蛋白:可能介导局部和全身性炎症反应,在胰腺炎的炎症过程中发挥调节作用,是炎症反应的调节器,兼具抗炎和炎症影响。

【病理】

AP的病理变化表现为从水肿到出血坏死等一系列改变。从病理上可分为急性水肿型和出血坏死型两种。

(一) 急性水肿型　约占AP的90%。外形肿大、质地结实;胰周组织可有少量坏死。显微镜下见胰腺间质充血、水肿和炎症细胞浸润为主,可见少量腺泡坏死,血管变化常不明显。内外分泌腺无损伤表现。

(二) 急性出血坏死型　此型少见。其基本病变为:①胰实质坏死;②血管损害引起水肿、出血和血栓形成;③脂肪坏死;④伴随的炎症反应。大体形态上可见钙皂呈大小不等、稍隆起的象牙色斑点或斑块,散落在大网膜和胰腺上。

【临床表现】

(一) 症状

1. 腹痛　95%的AP患者有腹痛,多呈突然发作,与饱餐和酗酒有关。腹痛性质为持续性刀割样;以中上腹为多,其次为右上腹或左上腹,也可为束带样,脐周和下腹部极少见。50%患者的腹痛可向左背部放射,呈"一"字样分布;蜷曲体位和前倾体位可使疼痛缓解。腹痛通常可持续48小时,偶可超过1周。腹痛的机制主要为:①胰腺的急性水肿、炎症刺激和牵拉其包膜上的神经末梢;②胰腺的炎性渗出液刺激毗邻的腹膜和腹膜后组织,产生局限性腹膜炎;③胰腺炎症累及肠道,引起肠充气和麻痹性肠梗阻;④胰管阻塞或伴胆囊炎、胆石症引起疼痛。极少数AP患者可以没有腹痛,而仅表现为明显腹胀。

2. 发热　多为中度发热,少数为高热,一般持续3~5天。如发热不退或逐日升高,尤其持续2~3周以上者,要警惕胰腺脓肿可能。发热由胆道感染或胰腺炎症、坏死组织的吸收等引起。

3. 恶心、呕吐　多数患者有恶心、呕吐。酒精性胰腺炎患者的呕吐常于腹痛时出现,胆源性胰腺炎患者的呕吐常于腹痛发生后出现。呕吐物为胃内容物,重者可混有胆汁,甚至血液。呕吐后,患者无舒适感。

4. 黄疸　病情较轻的AP可无黄疸。下列原因可引起黄疸:①胆道感染、胆石症引起胆总管梗阻;②肿大的胰头压迫胆总管;③合并胰腺脓肿或胰腺假囊肿压迫胆总管;④合并肝脏损害等情况。不同原因的黄疸持续时间不一样。

(二) 体征

1. MAP患者有腹部的深压痛,但与患者自觉症状不成比例;SAP可出现肌紧张、压痛、反跳痛等腹膜刺激征三联征。三联征可局限于左上腹,也可累及整个腹腔。

2. 10%~20%的患者可在上腹部扪及块状物。块状物常为急性胰腺假囊肿或胰腺脓肿,一般见于起病4周以后。

3. 大多数患者有持续24~96小时的假性肠梗阻表现。

4. SAP患者可出现皮下青紫表现,出现在两肋部者,称为Grey-Tuner征;出现在脐部者,称为Cullen征。它们在SAP中的发生率不到3%。Grey-Tuner征是由于血性液体从肾旁间隙后面渗透至腰方肌后缘,然后再通过肋腹部筋膜流到皮下;Cullen征是由于后腹膜出血渗入镰状韧带,随后由覆盖于韧带复合体周围的结缔组织进入皮下。

5. 其他　气急、胸腹水等。

【并发症】

(一) 局部并发症

1. 急性液体积聚　发生于AP病程的早期,胰腺内、

胰周或胰腺远端间隙液体积聚，并缺乏完整包膜。影像学上为无明显囊壁包裹的急性液体积聚。根据有无坏死，将病程4周以内的急性积液分为急性坏死性液体积聚（acute necrotic collections，ANC）和急性胰周液体积聚（acute peripancreatic fluid collections，APFC）。

2. 胰腺坏死　胰腺实质的弥漫性或局灶性坏死，伴有胰周脂肪坏死。根据有无感染，胰腺坏死又可分为感染性坏死和无菌性坏死。增强CT是目前诊断胰腺坏死的最佳方法。

3. 胰腺假性囊肿　在病程4周后，随着时间的推移，持续存在的急性胰周液体积聚一旦形成囊壁包裹，称为胰腺假性囊肿。假性囊肿通常位于小网膜腔内，胃与结肠、胃与肝之间或横结肠系膜之间。囊肿可引起压迫症状，体格检查常可扪及肿块，并有压痛。假性囊肿可破裂，造成慢性胰源性腹水，腹水中淀粉酶和脂肪酶的含量均明显增高，且可破入胸腔，进入后腹膜、纵隔，甚至颈部。

4. 包裹性坏死　急性坏死性液体积聚被囊壁包裹称为包裹性坏死（walled-off necroses，WON）。

ANC、APFC、WON和胰腺假性囊肿4种类型均可以是无菌性的或感染性的。胰腺实质内液体积聚只能是ANC或WON，而不是假性囊肿。一些专业术语如"胰腺脓肿"和"胰腺内假性囊肿"已被弃用。

（二）全身并发症　通常见于SAP。

1. 低血压及休克　SAP常有低血压及休克，患者烦躁不安，皮肤苍白、湿冷，呈花斑状，脉搏细弱、血压下降，少数患者可在发病后短期内死亡。

2. 消化道出血　可表现为呕血或便血。呕血是应激性溃疡或胃黏膜糜烂，或胃黏膜下多发性脓肿引起；便血可由胰腺坏死穿透横结肠引起，便血者预后极差。

3. 细菌及真菌感染　SAP患者的机体抵抗力低下，极易发生感染。感染一般出现在起病后2周至2个月内。感染可引起胰周脓肿、腹腔脓肿、败血症及呼吸道、泌尿道、输液导管感染等。早期病原菌以革兰阴性菌为主，如大肠杆菌、克雷伯杆菌、变形杆菌和肠杆菌等，后期常为双重或多重细菌感染，主要细菌有绿脓杆菌、假单胞菌属、变形杆菌、沙雷杆菌、金黄色葡萄球菌、产气杆菌、肠球菌等。大量使用广谱抗生素造成严重菌群失调，加上明显低下的机体抵抗力，极易引起真菌感染。常见病原菌有白色念珠菌和酵母菌。

4. 慢性胰腺炎和糖尿病　慢性胰腺炎与胰腺腺泡大量破坏及胰腺外分泌功能不全有关；糖尿病与胰腺β细胞破坏、胰岛素分泌减少有关，其发生率约4%。

5. 代谢异常　SAP时可有下列代谢异常：①低钙血症：约30%～60%的患者出现本症，血钙<2mmol/L（8mg/dl）。当血钙<1.75mmol/L（7mg/dl），且持续数天，预后多不良。其产生机制：磷脂酶A和脂肪酶的激活，产生脂肪酸，脂肪酸与血钙发生皂化作用；SAP时，白蛋白水平的降低可使总钙的测定数值降低；降钙素分泌增加时血钙下降；钙-甲状旁腺轴失平衡，后者对低血钙的反应性减弱；钙被转移至脂肪、肌肉和肝组织中。②高脂血症：约20%的患者可发生本症，患者可出现血清脂质微粒的凝聚，产生脂肪栓塞。③糖代谢异常：约50%的患者出现暂时性高血糖，30%的患者有糖尿，偶可发生糖尿病酮症酸中毒或高渗性昏迷；有1%～5%患者并发低血糖。糖代谢异常与AP时胰岛素、胰高糖素、生长抑素及糖皮质激素的浓度及相互作用有关。

6. 血液学异常　包括贫血、DIC、门脉和（或）脾静脉栓塞。SAP时，患者的纤维蛋白原和凝血因子Ⅷ升高，引起高凝状态，出现血栓形成和局部循环障碍，严重时可发生DIC。

7. 心功能不全或衰竭　50%的患者可有ST-T改变、传导阻滞、期前收缩为主的心电图变化。少数患者还可出现心力衰竭和严重心律失常。

8. 肾功能不全或衰竭　20%的SAP可出现肾衰竭，与其有关的死亡率可达80%。发生原因与低血容量、休克和激肽-缓激肽系统的作用有关。

9. 呼吸功能不全或衰竭　是最严重的并发症。气急可能是呼吸功能不全的唯一症状，如不注意观察和及时诊断治疗，患者往往会发展到急性呼吸衰竭（成人呼吸窘迫综合征，ARDS），此时，患者可有明显气急、发绀等，常规的氧疗法不能使之缓解；血气分析 PaO_2<8.0kPa（60mmHg）。为了减少ARDS的发生和及早发现、及早治疗，建议在SAP患者入院的初期，应每日至少做2次血气分析。

10. 胰性脑病　发生率为5.9%～11.9%。表现为神经精神异常，定向力缺乏，精神错乱，伴有幻想、幻觉、躁狂状态等。其发生与 PLA_2 损害脑细胞，引起脑灰白质广泛脱髓鞘改变有关。常为一过性，可完全恢复，也可留有精神异常。

11. 多脏器功能衰竭　多脏器功能衰竭（multiple organs failure，MOF）可包括心功能不全、肾功能不全、呼吸功能不全等。而ARDS是MOF发生的一个重要因素。胰腺炎、腹膜炎、脓毒血症等被称为全身性炎症反应综合征（systemic inflammatory reaction syndrome，SIRS）。SIRS时，体内有大量炎细胞因子及中性粒细胞聚集而诱发ARDS，如不及时识别ARDS，并作相应治疗，则会发展到MOF。

【辅助检查】

（一）实验室检查

1. 血清酶学检查

（1）血淀粉酶：AP起病6小时后，血淀粉酶>500U/L（Somogyi单位）或12小时后尿淀粉酶>1000U/L（Somogyi单位）可作为参考。

（2）淀粉酶同工酶：淀粉酶有腮腺型和胰腺型两种同工酶，因此，测定淀粉酶同工酶有利于AP的诊断。胰腺型

淀粉酶同工酶的参考值，血清＜53U/L，尿液＜325U/L。

(3) 血脂肪酶：AP时血清脂肪酶水平增高是与淀粉酶平行的。但脂肪酶增高持续时间较长，故有助于发作过后胰腺炎的诊断。不仅如此，脂肪酶水平在巨淀粉酶血症和腮腺炎时是正常的。

要注意的是血清酶活性高低与病情程度不呈相关性。

2. 血清标志物　C-反应蛋白(CRP)发病72小时后＞150mg/L提示胰腺组织坏死。动态测定IL-6水平增高提示预后不良。

3. 血常规　白细胞总数和分类均增高，重者有血细胞比容降低。

4. 血钙　血钙值的明显下降提示胰腺有广泛的脂肪坏死。血钙＜1.75mmol/L(7mg/dl)提示患者预后不良。

5. 其他血液检测　血清胆红素和转氨酶、碱性磷酸酶水平增高，约见于半数病例，这是由于胰腺发炎压迫胆总管，或病变严重时伴随的非梗阻性胆汁淤积。白蛋白从腹膜后炎症区和腹膜表面外渗，可使血中白蛋白水平减低。所有患者都应测定血清甘油三酯水平，因为它有病原学意义，还须由此分析血清淀粉酶意外不增高的现象。酗酒者甘油三酯大多都是中度暂时增高，因此可能只是胰腺炎的表象而非真正的病因。

(二) 辅助检查

1. 胸、腹部平片　对发现有无胸水、肠梗阻有帮助。

2. B超　在MAP时，B超扫描可显示出胰腺呈弥漫性、均匀地增大，外形饱满，界限模糊，内部回声减弱，但比较均匀，也可表现为胰腺局部肿大(如胰头、体或尾部)。SAP时，胰腺实质肿胀，失去正常的形态，内部回声不规则，可表现为回声减弱或增强，或出现无回声区，回声的改变取决于胰腺坏死和内出血情况。可用于有无胆道结石和胰腺水肿、坏死的判断。

3. CT扫描　CT扫描能确切地显示胰腺的解剖，认为是诊断AP的标准方法，可确定急性胰腺炎是否存在及其严重程度以及有无局部并发症，鉴别囊性或实质性病变，判断有无出血坏死，评价炎症浸润的范围，且不受肠道气体的干扰。平扫CT对坏死性胰腺炎诊断的敏感性较低，增强CT可使之明显提高。

4. MRI　除了与腹部CT有同样诊断作用外，MRI检查对胰腺炎的诊断并不优于CT。MRI还可通过胆胰管造影(MRCP)判断有无胆胰管梗阻。

5. ERCP和超声内镜(EUS)　对AP的诊治均有重要作用。EUS主要用于诊断，尤其对于鉴别诊断恶性肿瘤和癌前病变(如壶腹部腺瘤、微小结石病等)有重要意义。ERCP主要用于治疗，但对一些少见病因(如Oddi括约肌功能障碍等)有帮助诊断作用。

〖诊断〗

(一) 急性胰腺炎的诊断　对任何患有上腹疼痛、难以解释的休克或血尿淀粉酶增高的患者，均应考虑急性胰腺炎的可能。急性胰腺炎的诊断标准为：①急性发作的上腹痛伴有上腹部压痛或腹膜刺激征；②血、尿和(或)腹水、胸水中淀粉酶升高；③影像学(B超、CT等)或手术发现胰腺炎症、坏死等间接或直接的改变。具有上述第1项在内的2项以上标准，并排除其他急腹症后(如消化性溃疡合并穿孔、肠系膜动脉栓塞以及异位妊娠破裂等)诊断即可成立(动态CT扫描具有重要诊断价值)。

(二) 胆源性AP的诊断依据　当AP中有：①B型超声检查示胆总管内有结石或胆总管扩张幅度＞4mm(胆囊切除者胆总管扩张＞8mm)；②血清SB＞40μmol/L；③胆囊结石同时伴有AKP和(或)ALT高于正常上限的3倍。即可诊为胆源性胰腺炎。

(三) 急性重症胰腺炎的评估标准　Ranson标准是最为人熟知的重症胰腺炎的评估标准(表18-9-1)，包括11项特征。5项特征是入院时检查，反映炎症反应的轻重；另6项是起病48小时检查，一般说来，少于2项的患者，死亡率＜1%。反之，6项以上阳性的病例，发生胰腺坏死和感染的可能性增加，死亡率也较高。BISAP系统可用于住院48小时内的任何时候，虽只测定5个参数(表18-9-1)，但其对预后评估的准确性似与Ranson标准相似。急性生理学与慢性健康评估Ⅱ(APACHE Ⅱ)系统采用14项常规检查指标，在统计患者与正常范围偏离的基础上产生数字评分，但较复杂，在重症监护室(ICU)外较难应用。

常规CT和对比增强CT都能提供实用的预后信息。CT严重度指数(表18-9-1)评估病情轻重与Ranson标准相当。对比增强CT检查胰坏死的存在和程度，这与发病率及死亡率是极为相关的。亚特兰大分类标准将急性胰腺炎分为轻症及重症。CT扫描未见胰实质坏死的称之为间质性或水肿型胰腺炎，常为轻症。符合以下四条标准之一的患者为急性重症胰腺炎：①具有以下一条以上的器官衰竭：休克(收缩压＜90mm Hg)，肺功能不全(PaO_2＜60mm Hg)，肾衰(补水后血肌酐＞2mg/dl)，胃肠道出血(24小时内＞500ml)；②出现坏死、假性囊肿、脓肿等局部并发症；③至少符合Ranson标准3条；④至少符合APACHEⅡ标准8条。

除Ranson评分及APACHE-Ⅱ评分外，还有一些有临床价值的判别指标，如体质指数(BMI)＞28 kg/m^2、胸膜渗出尤其是双侧胸腔积液、72小时后C-反应蛋白(CRP)＞150mg/L，并持续升高等均为临床上有价值的严重度评估指标。

2011年梅奥医学中心(Mayo Clinic)建议按照下列标准将AP病情程度划分为3类：①重度AP(持续性器官功能衰竭或多器官功能衰竭，有或没有局部并发症)；②中度AP(有局部并发症或短暂性器官功能衰竭，但没有持续性器官功能衰竭)；③轻度AP(没有器官功能衰竭和局部并发症)。增加中度AP新分类的意义在于，可使医师更自信地告知患者，他们有更低的病死率，但仍需要长时间的治疗管理。

表 18-9-1　急性重症胰腺炎的评估标准

评估系统	标准	SAP 限定分数
Ranson	入院时 年龄 >55 岁 WBC >16 000/μl 血糖 >11.1mmol/L AST >250U/L LDH >350U/L 入院后 48 小时 HCT 下降>10% 液体隔离>6 L 血 Ca^{2+} <2.0mmol/L 动脉血氧分压<60mm Hg BUN 上升 >1.79mmol/L 碱缺失 >4mmol/L	总评分≥3
APACHE-Ⅱ	多项临床及实验室指标	总评分≥8
BISAP	BUN >8.93mmol/L 精神障碍 存在 SIRS 年龄 >60 岁 胸腔积液	总评分>2
CT	A. 正常 B. 局部或弥散胰腺增大 C. B+胰腺和(或)胰腺周围炎症,轻度渗出 D. C+单个液体积聚 E. 多个液体积聚,胰腺和脂肪坏死,胰腺脓肿	级别>C
CT 严重指数	CT 评分等级 A=0　B=1 C=2　D=3 E=4 加坏死等级 无坏死=0 <30%坏死=2 30%～50%坏死=4 >50%坏死=6	总评分>5

注:AST:天冬氨酸氨基转移酶;BUN:血尿素氮;Ca^{2+}:血钙水平;HCT:血细胞比容;WBC:白细胞计数;SIRS:全身性炎症反应综合征

【治疗】

(一) MAP　以内科治疗为主。

1. 抑制胰腺分泌

(1) 禁食及胃肠减压:可减少胰腺分泌。在 MAP 中,经过 4～7 天,当疼痛减轻,发热消退,白细胞计数和血、尿淀粉酶降至正常后,即可先给予少量无脂流质,数日后逐渐增加低脂低蛋白饮食。若有复发表现,需再度禁食。

(2) H_2受体阻断药或质子泵抑制药:抑制胃酸以保护胃黏膜及减少胰腺分泌。

(3) 生长抑素及类似物:临床报道普遍认为该类药物是目前治疗胰腺炎有效的药物,具有多种内分泌活性:抑制胃酸分泌;抑制胰腺的外分泌,使胰液量、碳酸氢盐、消化酶分泌减少;抑制胰岛素、胰高血糖素、胆囊收缩素等多种激素等被认为对胰腺细胞有保护作用,可阻止急性胰腺炎的进展。在 AP 早期应用,能迅速控制病情、缓解临床症状,使血淀粉酶快速下降并减少并发症,提高治愈率。施他宁的剂量为首剂 250μg 加入 10%葡萄糖溶液 20ml 中缓慢静脉推注,继而 3～6mg 加入 10%葡萄糖溶液 500ml 中静脉滴注维持 12～24 小时。善宁首剂为 0.1mg 加入 10%葡萄糖溶液 20ml 静脉缓慢注射,继而 0.6mg 加于 10%葡萄糖溶液 500ml 维持治疗 12～24 小时。

2. 抑制胰酶活性,减少胰酶合成

(1) 抑肽酶:抑制肠肽酶,中断瀑布效应,应早用,剂量宜大。参考剂量:第 1 天 50 000U/h,总量 100 000～250 000U,随后 20 000～40 000U/d,疗程 1～2 周。

(2) 加贝脂:为一种非肽类蛋白分解酶抑制剂,该药为从大豆中提取的小分子胰酶拮抗剂,对胰蛋白酶、血管舒缓素、磷脂酶 A_2等均有极强的抑制作用,另外对肝胰壶腹部(Oddi)括约肌有松弛作用。用法:100mg 加入 250ml 补液内,3 次/日,3 天,症状减轻后 100mg,1 次/日,均经静脉滴注,疗程 7～10 天。滴速为 1mg/(kg·h),不宜>2.5mg/(kg·h)。用药期间要注意皮疹及过敏性休克。

(3) 乌司他丁:系从人尿中提取的糖蛋白,为一种蛋白酶抑制剂,可以抑制胰蛋白酶等各种胰酶,此外,它还有稳定溶酶体膜、抑制溶酶体酶的释放、抑制心肌抑制因子产生和炎性介质的释放。用法:100 000U+补液 500ml,静滴,1～2小时内滴完,1～3 次/日。

3. 镇痛　急性重症胰腺炎患者常有明显疼痛,甚至可因疼痛而引起休克,因此镇痛对患者很重要。常用的有山莨菪碱或哌替啶肌内注射;0.1%普鲁卡因静脉滴注,但一般不用吗啡和胆碱能受体抑制剂。

4. 抗生素的应用　胆源性 AP 可选用氨基糖苷类、喹诺酮类、头孢菌素类及抗厌氧菌药物,其他病因的轻型 AP 也可不用。

(二) SAP

1. 内科治疗

(1) 禁食和胃肠减压:可减少胰腺分泌,减少胃酸的刺

激及减轻肠胀气和肠麻痹,在SAP中,只要腹痛缓解,血清淀粉酶接近正常,没有其他并发症也可以开始进食,应采取个体化的原则。

(2) 营养支持:营养支持在AP尤其是SAP中的治疗作用已得到普遍肯定。营养支持常贯穿于SAP的整个病程治疗中,对保护肠黏膜屏障功能,降低感染等并发症十分重要,可以明显改善疾病治疗效果。SAP患者在血流动力学和心脏功能稳定情况下,应早期进行营养支持,初期的营养支持主要是肠外营养(parenteralnutrition,PN),但应尽早过渡到肠内营养(enteralnutrition,EN)模式。研究认为个体化阶段性营养支持是治疗AP的合理营养方式。目前认为,空肠内输注营养不增加胰液分泌。可在内镜或X线引导下将鼻空肠营养管放置到Treitz韧带下方,这是实施EN的关键。EN药物主要包括高能要素合剂,由麦芽糖糊精、葡萄糖糖浆、乳清蛋白水解物、植物油、中链三酰甘油、维生素、矿物质、微量元素等组成。

发生SAP时,由于炎症反应、肠道菌群失调、生长因子缺乏和肠黏膜上皮细胞过度凋亡而导致肠黏膜屏障损伤等因素,可发生肠道衰竭,导致细菌及内毒素易位,肠源性细菌到达胰腺,形成胰腺及胰腺周围组织继发感染与脓毒症,与MOF的发生密切相关。因此,肠道衰竭被称为SAP发生MOF的"发动机"。控制SAP时肠道衰竭的发生对阻止疾病的发展,改善SAP患者的预后显得至关重要。

EN能维持肠屏障功能,是防止肠道衰竭的重要措施。EN增加肠黏膜血流灌注和促进肠蠕动。通过肠黏膜与营养素的接触,可以直接向肠黏膜提供其代谢所需的营养物质,阻止肠黏膜的氧化损伤,避免肠道屏障功能的破坏和菌群易位,维持肠道内细菌的平衡和肠道免疫的"觉醒"状态改善肠道的通透性,从而限制由肠道介导的全身炎症反应。有研究显示,肠内营养显著降低了总的并发症(包括脓毒症)的发生,费用及住院时间明显缩短。

(3) 应用广谱高效抗生素:目前,SAP患者的死亡原因80%为感染,无感染的SAP患者死亡率为10%,如感染后不及时治疗者,死亡率可达100%。因此预防和治疗感染已成为降低SAP死亡率的关键。感染细菌极可能来自结肠内细菌的移位,抗生素的选择应是高效广谱。用药时应注意以下几点:①抗菌谱应广,因为每一病例都可分离出数种病原菌;②药物对主要病原菌应有强大的杀灭、抑制作用;③抗生素必须兼顾厌氧菌,可选用第三代头孢菌素或甲砜霉素类(如亚胺匹能)以降低胰腺坏死后感染。SAP患者应及早应用抗生素治疗,且至少维持14天。

(4) 生长抑素和生长激素联合疗法:在这一疗法中,生长激素的作用主要是促进蛋白合成、调节免疫和可能的抗感染效果,动物试验表明,外源性生长激素可以通过促进肠上皮的增生、维持肠黏膜屏障的完整性而防治肠道内细菌移位的发生。生长激素的用量一般为4~8U,皮下注射,每日2次。但应注意高血糖等副作用。

(5) 抗休克:SAP患者常有大量体液的丢失,而造成有效血液循环量的减少。胰腺组织对血流量的变化极为敏感,有效血液循环量的减少会引起胰腺微循环灌注减少而加重胰腺组织的坏死,因此应及时补足血液循环量,常用胶体液(鲜血、血浆、白蛋白)和晶体液(平衡液、代血浆),用量需根据患者的血压、心率、神志、尿量等指标综合考虑。

(6) 纠正水、电解质及酸碱平衡紊乱。

(7) 糖皮质激素:一般不用,除非出现重要脏器严重并发症,常用的有甲基泼尼松龙,40~80mg/d,静脉滴注,每天1~2次。

(8) 中药:目前SAP时常用的中药是大承气汤和生大黄,实验提示生大黄对胰蛋白酶、胰脂肪酶、胰淀粉酶具有明显的抑制作用,从而有利于抑制胰酶的自身消化;生大黄所含的番泻苷甲可以促进肠道排空以减少胰腺的分泌;生大黄具有止血和降低血管通透性的作用,防止和改善休克的产生和胰腺的血液循环。用法:生大黄25~30g/d,用开水100~200ml,浸泡15~30分钟后,去渣分3次服用。

(9) 血浆置换:如有严重高脂血症可用血浆置换法降低血中甘油三酯含量。

2. 减少腹腔内有毒液体 SAP患者腹腔内有积液时,积液中有大量血管活性物质及毒性细胞因子,这些物质对胰腺炎的恶化和全身病理生理变化影响很大。传统方法为手术清除加引流,该法创伤大,感染机会多。目前,国内已有人试用在腹腔镜下作腹腔灌洗,并获初步成功。

3. 手术 适应证:①胆道梗阻,且病程<3天;②急性病程稳定,且水、电解质及酸碱平衡基本正常;③胰腺脓肿或假囊肿;④诊断未定,疑有穿孔或肠坏死。

4. 内镜治疗 近10年来国内外众多研究结果表明对疑有胆源性胰腺炎的患者应实行早期(发病后24~72小时内)ERCP,其首选治疗是内镜下行Oddi括约肌切开或放置鼻胆管引流,条件许可时行胆管结石清除,以达到胆管引流通畅、减少胆汁胰管反流的目的,使重症胆源性胰腺炎患者病情迅速改善。疗效明显优于传统常规治疗,成功率可达90%以上。

5. 对重要脏器衰竭的处理 可参阅其他有关章节。

6. 对局部并发症的处理 目前认为,大多数APFC在发病后数周内自发吸收,一般不会被感染。在这个阶段穿刺引流可继发感染,因而要避免干预。仅在感染性APFC时才有穿刺引流的指征。假性囊肿亦很少需要干预,仅在感染或有症状时考虑穿刺引流。CT发现囊肿内存在气体,或细针穿刺行革兰染色和细菌或真菌培养即可明确有无感染。

【预后】

SAP患者预后最重要的决定因素是持续性多器官功

能衰竭(病死率34%～55%),而短暂缓解或单器官功能衰竭预后较好(病死率0～3%)。

参考文献

1. Brisinda G, Vanellas S. Diagnosis and treatment severe acute pancreatitis advanceand insight in assessment of severity and management. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(7): 541-551.

2. Grant JP. Nutritional support in acute and chronic pancreatitis. Sug Clin North Am, 2011, 291(4): 805-820.

3. Waldthaler A. Causes and mechanisms in acute pancreatitis. Dig Dis, 2010, 28(2): 364-372.

4. Forsmark CE. Pancreatitis. Chapter 146. Goldman's Cecil Medicine, 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders company, 2012: 937-944.

5. Talukdar R, Clemens M, Vege SS. Moderately severe acute pancreatitis: prospective validation of this new subgroup of acute pancreatitis. Pancreas, 2012, 41(1): 306-309.

6. Thoeni RF. The revised Atlanta classification of acute pancreatitis: its importance for the radiologist and its effect on treatment. Radiology, 2012, 262(3): 751-764.

第二节　慢性胰腺炎

丁伟群　陆玮

慢性胰腺炎(chronic pancreatitis, CP)是由不同因素造成的胰腺组织和功能的持续性和进行性损害,其病理特征为胰腺纤维化,最终导致胰腺内、外分泌功能永久性丧失。临床症状无特异性,但以反复发作的上腹疼痛和胰腺外分泌功能不全为主要症状,可伴有胰腺内分泌功能不全、胰腺实质钙化、胰管结石和假性囊肿形成。很多患者都有急性胰腺炎的间断性发作。急性复发性胰腺炎与慢性胰腺炎临床鉴别可能不易,前者在非发作期胰腺功能和组织结构仍能恢复正常,故不做组织和功能检查,较难区分。

【流行病学】

尸检统计,慢性胰腺炎发生率为0.04%～5%,但在嗜酒者中可能远高于此。男女比为1.86∶1。平均年龄(48.9±15.0)岁,男女发病年龄无显著差异。慢性胰腺炎又可分为慢性梗阻性和慢性钙化性胰腺炎两种。慢性钙化性胰腺炎的特征是胰内纤维化和钙化不规则分布,并有一、二级胰管的不同程度梗阻,是慢性胰腺炎的最常见形式。慢性酒精性胰腺炎、热带胰腺炎、遗传性胰腺炎、继发于血钙或血脂增高的胰腺炎以及特发性胰腺炎可能与此相关。慢性梗阻性胰腺炎的特征是胰管系统扩张,腺泡实质弥漫性萎缩,以及均一的纤维化等。慢性梗阻性胰腺炎可由胰腺肿瘤、胰管狭窄造成,胰腺分裂也可能造成。与其他形式的慢性胰腺炎不同,管内罕有栓塞及结石,梗阻解除后,结构和功能改变都改善。

【病因与发病机制】

长期过量饮酒、胆道疾病和胰腺外伤为主要病因,分别占35.4%、33.9%和10.5%。

(一)胆管疾病　我国的慢性胰腺炎中,以胆道疾病为病因者占36%～65%。其中以胆囊、胆管结石为主(约占77.2%),其次为胆囊炎、胆道狭窄、肝胰壶腹括约肌功能障碍和胆道蛔虫等。胆道疾病可诱发频发的胰腺炎,继而胰腺弥漫性纤维化,胰管狭窄、钙化,最终导致慢性胰腺炎。胆囊炎还可通过淋巴管炎而引起慢性胰腺炎。

(二)慢性酒精中毒　是发达国家慢性胰腺炎的最主要病因。我国酒精性慢性胰腺炎从20世纪50年代至80年代由6.1%上升到26.5%～29.4%,目前已上升至34.58%～35.4%,成为我国慢性胰腺炎最主要病因。这些患者的纯酒精摄入量≥70～80g/d,嗜酒史5～15年左右。酒精性慢性胰腺炎是由于酒精本身及(或)其代谢产物的毒性和低蛋白血症,造成胰实质进行性的损伤和纤维化;也可能是由于酒精刺激胰腺分泌,增加胰腺对胆囊收缩素(CCK)刺激的敏感性,使胰液中胰酶和蛋白质的含量增加,钙离子浓度增高,形成一些小蛋白栓阻塞小胰管,导致胰腺结构发生改变,形成慢性胰腺炎。酒精性慢性胰腺炎胰腺钙化较多。

(三)自身免疫因素　约占2.8%。

(四)营养因素　亚非发展中国家,慢性胰腺炎的最常见类型是营养不良诱发的(热带)胰腺炎。这些地区有一种植物木薯(cassava),可造成胰腺损伤。此外,低脂肪、低蛋白饮食,硒、铜等微量元素缺乏,维生素A、B_6等不足可能有关。

(五)遗传因素　如阳离子胰蛋白酶原(PRSSI)基因、酒精代谢酶基因、胰蛋白酶抑制因子基因突变等与遗传性胰腺炎有关。本型慢性胰腺炎国内少见。

(六)高钙血症　约有8%～12%的甲状旁腺功能亢进患者发生慢性胰腺炎。其始动因素是高钙血症。其机制有:①钙沉积形成胰管内钙化,阻塞胰管;②钙能促进无活性的胰蛋白酶转变成活性胰蛋白酶,促发自身消化;③钙可直接影响胰腺腺泡细胞的蛋白分泌。高钙血症也见于维生素D中毒、甲状旁腺癌、多发性骨髓瘤等疾病。在欠发达地区较为多见。

(七)高脂血症　家族性高脂血症中Ⅰ、Ⅳ、Ⅴ型患者易致胰腺炎反复发作。其机制可能为:①过高的乳糜微粒血症使胰腺的微血管阻塞或胰腺中发生黄色瘤;②胰腺毛细血管内高浓度的甘油三酯被脂肪酶大量分解,所形成的大量游离脂肪酸引起毛细血管栓塞或内膜损伤致胰腺炎发生。

(八)其他因素　①上腹部手术后,可致肝胰壶腹部括约肌痉挛、狭窄、胰腺损伤或供血不良而引起胰腺炎;②尸

检发现，约 1/3 的肝硬化和血色病患者，伴有胰腺纤维化和色素沉着；③胰供血动脉硬化，邻近脏器病变及胃十二指肠后壁穿透性溃疡等，均可引起慢性胰腺炎。

（九）特发性　占 6%～37.5%，多见于年轻人（15～30 岁）和老年人（50～70 岁），发病率无明显性别差异。随着诊断手段的不断提高，发现一部分"特发性慢性胰腺炎"与肝胰壶腹括约肌功能异常有关。

【病理】

病程早期的发作期，胰腺因水肿、脂肪坏死和出血而肿大，但基本病理倾向是纤维化，胰管扩张，胰管内偶见结石形成。在静止期，覆盖胰腺的腹膜增厚、不透光，表面有结节状隆起的白点。慢性胰腺炎后期，胰腺变细、变硬，或呈不规则结节样硬化，有弥漫性纤维组织增生和钙质沉着，并可有假性囊肿、胰管扩大及胰管内碳酸钙结石，胰腺小叶大小不一，结构模糊。

显微镜下可见程度不等的纤维化和炎症代替了腺泡和胰岛组织，偶有小脓肿。愈合的坏死区有纤维化和异物反应及潴留性囊肿。主胰管及其分支有不同程度的狭窄和扩张，管腔内有稠厚黏液与组织碎屑，胰管可有鳞状上皮化生。

【临床表现】

临床表现轻重不一。轻度可无症状或有轻度消化不良，而中度以上的慢性胰腺炎可有腹痛、腹胀、黄疸等胰腺炎急性发作症状，胰腺内、外分泌功能不足表现，腹水、感染等。

（一）腹痛　约占 60%～100%，疼痛可能是间歇性或慢性，部位常在上腹部，可放射至左、右季肋部，左侧肩部及背部。开始时，持续几小时到几天，随疾病进展，腹痛日趋频繁，持续时间增加。腹痛在仰卧位时加剧，坐位、前倾位、屈膝位或俯卧位时缓解；饮酒、进油腻食物可诱发腹痛。劳累可使腹痛加重。一部分患者无典型的疼痛症状，后期随着胰腺内、外分泌功能下降，疼痛程度可能会减轻，甚至消失。

（二）胰腺外分泌不足的表现　轻到中度慢性胰腺炎患者仅有食欲缺乏、腹胀等消化不良症状。当脂肪酶的排量降低到正常的 10%以下时，患者才会出现脂肪泻；同样，胰蛋白酶的排泄低于正常的 10%时才会有粪便中蛋白丢失。患者排出大量恶臭有油脂的粪便。由于害怕疼痛而进食很少，体重减轻加重，并有多种维生素特别是脂溶性维生素缺乏的表现。少数患者有低蛋白血症，出现全身性水肿，皮肤皱褶增多、头发枯萎等表现。

（三）胰腺内分泌不足的表现　6%～46%患者有糖尿病或糖耐量异常。糖尿病常在出现临床症状后的 5～10 年内发生。

（四）黄疸　发生率为 1%（2/230 例）～28.2%（69/245 例）。主要是由于胰头部肿胀或假性囊肿压迫胆总管所致。

典型病例可出现五联征：上腹疼痛、胰腺钙化、胰腺假性囊肿、糖尿病和脂肪泻。但临床上常以某一或某些症状为主要特征。

【并发症】

（一）上消化道出血　可出现呕血和黑便。其病因：①脾静脉受压及血栓形成引起脾大，胃底静脉曲张破裂出血；②胰腺假性囊肿壁的大血管或动脉瘤受胰腺分泌的消化酶的侵蚀而破裂出血；③胰腺分泌碳酸氢盐减少并发消化性溃疡和出血。

（二）胰腺假性囊肿形成　发生于约 10%的慢性胰腺炎病例，形成机制：①胰管内压力增高致胰管破裂，胰液外渗。因无活动性炎症，胰液常为清亮；②活动性炎症合并脂肪坏死（也可能有胰腺实质的坏死），胰液自小胰管外渗。因含坏死组织，胰液常有变色。

（三）胆道或十二指肠梗阻　发生于 5%～10%的慢性胰腺炎病例。本并发症多见于有胰管扩张的患者，主要是由于胰头部炎症或纤维化、假性囊肿所致。

（四）胰源性胸、腹水　形成的机制可能是由于胰管破裂，与腹腔和胸腔形成瘘管，或是假性囊肿的破溃致胰液进入胸、腹腔。临床上，胰源性腹水可呈浆液性、血性或乳糜性，后两者较少见。胰源性胸腔积液以左侧多见，具有慢性、进行性、反复发作及胸水量多的特点，也可为浆液性、血性或乳糜性。

（五）胰腺癌　约 4%患者在 20 年内并发胰腺癌。

（六）胰瘘　包括胰腺外瘘和内瘘。外瘘常发生于胰腺活检、胰腺坏死、外科引流术后、手术中的胰腺损伤或腹部钝伤后。内瘘常发生于慢性胰腺炎主胰管或假性囊肿破裂后，常合并有胰源性胸、腹水。酒精性胰腺炎易出现内瘘。

（七）其他　少数患者可有胰性脑病；胰腺与脾粘连或胰腺假性囊肿侵蚀脾促发脾破裂；皮下脂肪坏死和骨髓脂肪坏死，可出现皮下的硬结节和骨痛、股骨头无菌性坏死等。

【辅助检查】

（一）实验室检查

1. 粪便的显微镜检查　粪便中含有未消化的肌肉纤维和脂肪滴。

2. 胰腺外分泌功能测定　有直接外分泌功能试验和间接外分泌功能试验两大类，两者均通过测量胰腺分泌的胰液量、胰液电解质浓度和胰酶量来评估胰腺外分泌的功能。

（1）直接外分泌功能试验：系利用胰泌素和（或）胰酶泌素（CCK-PZ）直接刺激胰腺分泌，对慢性胰腺炎诊断的敏

感性为75%～90%，特异性为80%～90%。但轻度胰腺外分泌功能障碍时，试验结果正常，因此无助于慢性胰腺炎的早期诊断；同时由于其有创性等原因患者较难接受，影响临床广泛应用。

(2) 间接外分泌功能试验：有Lundh试餐试验、血、尿苯甲酰-酪氨酰-对氨基苯甲酸(BT-PABA)试验、胰月桂酸试验(PLT)、粪便试验(苏丹三染色、粪便脂肪定量测定和糜蛋白酶测定)及核素胰腺外分泌功能试验(^{131}I-甘油三酯/油酸吸收试验、双标记Schilling试验及^{13}C-呼气试验)等。目前用于临床上主要有尿BT-PABA试验、PLT和粪便苏丹三染色等。BT-PABA试验主要通过测量口服一些胰酶消化底物所生成的产物反映胰腺分泌糜蛋白酶的能力，是诊断中、重度胰腺外分泌功能不全敏感性较高的方法，但难以和小肠吸收障碍性疾病相区别。PLT则反映胰腺分泌芳香酯酶的能力，较BT-PABA试验可能更敏感和特异，但方法较复杂。^{13}C-呼气试验对判断胰腺外分泌功能有一定价值，其优点是非侵入性、简单易行、重复性好、结果稳定，但对轻度胰腺外分泌功能不全诊断的敏感性较差。

3. 胰腺内分泌功能测定　包括糖耐量异常、血中胰岛素、C肽及CCK减少和血糖升高。但只有晚期(胰腺功能损失90%以上)方出现变化。

(1) 血清CCK测定：正常为30～300pg/ml，慢性胰腺炎患者可高达8000pg/ml。这是因为胰腺外分泌功能减退，对CCK的反馈抑制作用减弱所致。

(2) 血浆胰多肽(PP)测定：PP主要由胰腺的PP细胞分泌，正常空腹血浓度为8～313pmol/L。餐后血浆PP浓度迅速升高，而慢性胰腺炎患者明显下降。

(3) 血浆胰岛素浓度测定：本病患者空腹血浆胰岛素水平大多正常，口服葡萄糖或甲苯磺丁脲(D860)、静脉注入胰高糖素后，血浆胰岛素不升高者，提示胰腺内胰岛素储备减少。

4. 其他实验室检查

(1) 血清淀粉酶：急性发作期可见升高。发生胰性腹水、胸水的患者，其腹水、胸水中的淀粉酶含量升高。

(2) 生物标志物：最常见升高的标志物为CA19-9，但通常升幅较小，如果明显升高，应该警惕合并胰腺癌的可能。

(二) 影像学检查

1. 腹部平片　腹部X线平片可发现部分患者胰腺区域的钙化灶、结石影，十二指肠低张造影可见十二指肠环扩大等，均对明确诊断提供了有价值的依据。

2. 超声及其相关技术　实时超声检查可见胰腺体积增大或萎缩，边缘不整，质地不匀；胰腺纤维化时，胰腺内部回声增强，胰管有不规则扩张及管壁回声增强；有结石或钙化时可见光团及声影；有囊肿时可见液性暗区。实时超声对慢性胰腺炎的敏感性为48%～96%；特异性为80%～90%。由于无创且较经济，可列为首选的检查方法，并可在随访中反复应用。

(1) 内镜超声(EUS)：避免了肠道气体和肠壁脂肪的干扰，克服了体外超声诊断胰腺疾病的不足，它不仅能显示主胰管异常、胰石和(或)钙化灶，而且对炎性假瘤也有很高的诊断符合率。EUS诊断慢性胰腺炎的敏感性和特异性均>85%，其阳性预测值(PPV)94%，阴性预测值(NPV)75%，经EUS行细针穿刺细胞学检查，不仅可提高其敏感性和特异性，而且PPV和NPV也提高为96%和100%。EUS除显示影像学特征外，同时可以进行胰腺活检和收集胰液做功能性检查。但EUS对慢性胰腺炎的早期诊断尚不敏感。

(2) 胰管内超声(IDUS)：是将超声探头经十二指肠乳头逆行插至主胰管中，对主胰管内有局灶性狭窄的病变进行鉴别诊断，对慢性胰腺炎有诊断价值。

3. 胰腺CT　胰腺失去正常结构，呈现弥漫性增大或萎缩，密度不均，有时可在胰头部见到局部肿块，表面有分叶；胰管扩张或粗细不匀，有时还可在胰管内见到结石或钙化征象。合并假性囊肿时，CT呈低密度占位病灶。对中、晚期诊断的准确性较高，早期、胰腺病理改变轻微的慢性胰腺炎，CT的诊断作用受到限制。

4. MRI　MRI对慢性胰腺炎的诊断价值与CT相似，但对钙化和结石显示不如CT清楚。

5. 胰胆管影像学检查　包括内镜逆行胰胆管造影术(ERCP)和磁共振胰胆管造影术(MRCP)，是诊断慢性胰腺炎的重要依据。主要表现为主胰管边缘不规则、胰管扩张、粗细不匀呈串珠状改变；部分有不规则狭窄或中断；有时可显示胰管内的结石或钙化影；还可发现有无副胰管。轻度慢性胰腺炎：胰管侧支扩张/阻塞(超过3支)，主胰管正常；中度慢性胰腺炎：主胰管狭窄或扩张。重度慢性胰腺炎：主胰管阻塞、狭窄、钙化，有假性囊肿形成。MRCP与ERCP相比，两者的符合率基本相符，但MRCP不能收集胰液，无法行胰管内造影及活检等，因此尚不能完全替代ERCP。

6. 胰管镜检查　胰管镜检查可直接观察胰管内病变，如狭窄、结石、阻塞等，并能明确病变部位。同时还能进行活检、收集胰液及细胞学刷检等，对不明原因的胰腺损害有鉴别诊断价值，特别是对胰管口径有改变而胰腺实质无损害的患者尤为适用。慢性胰腺炎的胰腺导管内壁充血水肿、扩张或瘢痕性狭窄，50%患者可见蛋白栓，10%患者可见结石，可以鉴别早期胰腺癌。

7. PET(正电子发射体层成像)　采用核素^{18}氟标记的氟脱氧葡萄糖(FDG)-PET对不明原因的胰腺肿块进行检查有助于与胰腺癌相鉴别，胰腺癌及其转移灶可表现为核素浓聚区，但在慢性胰腺炎合并急性炎症时可出现假阳性结果。

【诊断和鉴别诊断】

(一) 诊断　我国2005年慢性胰腺炎诊治指南提出，

在排除胰腺癌的基础上,建议将下述4项作为慢性胰腺炎的主要诊断依据:①典型的临床表现(腹痛、胰腺外分泌功能不全症状);②病理学检查;③影像学上有慢性胰腺炎的胰胆改变征象;④实验室检查有胰腺外分泌功能不全依据。其中第①项为诊断所必需,第②项阳性可确诊,①+③可基本确诊,①+④为疑似患者。

（二）鉴别诊断

1. 胰腺癌　鉴别甚为困难。可用的方法:①血清CA19-9、CA125、CA50、CA242,在胰腺癌中阳性率较高,有一定参考价值,但有假阳性;②胰液检查:通过ERCP获取胰液,病理检查如发现癌细胞,则诊断肯定;同时胰液CA19-9检查及*K-ras*基因检测有一定鉴别诊断价值;③实时超声及EUS导引下细针胰腺穿刺,如发现癌细胞,可确诊,但阴性不能否定诊断;④EUS、CT、MRI和PET有助于鉴别。

2. 消化性溃疡　十二指肠球部后壁穿透性溃疡可与胰腺粘连而引起顽固性疼痛。内镜检查可鉴别。

3. 原发性胰腺萎缩　多见于50岁以上的患者。无腹痛、脂肪泻、体重减轻、食欲缺乏和全身水肿等临床表现。超声及CT检查等一般能鉴别。

【治疗】

（一）治疗原则　①控制症状、改善生活质量;②去除病因和纠正存在的胰管梗阻因素、保护胰腺功能;③预防和治疗并发症,寻求胰腺内、外分泌功能替代治疗。

（二）内科治疗

1. 去除病因　戒酒和积极治疗胆道疾病,这是慢性胰腺炎的两大主因。如戒酒能使半数以上酒精性胰腺炎患者疼痛缓解,并可停止或延缓胰实质破坏的进展。甘油三酯增高[>5.7mmol/L(500mg/dl)]需以他汀类药物逐步控制(阿托伐他汀的起始剂量为10～20mg/d)。硫唑嘌呤等药物都能引起胰腺炎,故应注意清除这些可能的原因。

2. 止痛

(1) 胰酶制剂等非镇痛药物:慢性胰腺炎患者外分泌不足可使CCK对胰腺的刺激加重,使疼痛加剧。胰酶可抑制CCK的释放和胰酶分泌,使疼痛得到缓解。H_2受体阻断药或质子泵抑制药可降低胰液的分泌量,降低胰管内压以减轻疼痛,另外还能增加胰酶制剂的疗效,因为保持胰酶活性的最佳pH应>6.0。CCK受体阻断药(丙谷胺600mg/d)也有一定疗效。如经治疗,疼痛无改善甚至加重者,可试用生长抑素衍生物奥曲肽治疗,每次餐前100～200μg,皮下注射,症状减轻后改为中、晚餐前或仅在中餐前注射1次,以后再改为口服胰酶制剂。

(2) 镇痛药物:宜以对乙酰氨基酚和非甾体类抗炎药物开始,如果必要,可用曲马朵或丙氧酚类的镇痛药物。只有在使用上述药物疼痛不能缓解或加重、或有并发症、或出现胃瘫方可使用麻醉性镇痛药物。吗啡能使肝胰壶腹部括约肌痉挛,应避免使用。

(3) 腹腔神经丛麻醉或内脏神经切除:以上方法不能获得疼痛缓解者,可以使用CT或EUS介导的腹腔神经丛阻滞治疗。

3. 胰酶不足的替代治疗　胰酶制剂有助于改善消化吸收不良、脂肪泻。比较理想的胰酶制剂应是肠溶型、微粒型、高脂酶含量、不含胆酸。目前常用的有胰酶肠溶胶囊、复方消化酶胶囊、米曲菌酶肠溶胶囊等。

4. 内分泌不足的替代　主要是糖尿病的治疗。

5. 营养　营养不良者给予足够的热能、高蛋白、低脂饮食(脂肪摄入量限制在总热量的20%～50%以下,一般不超过50～75g/d),严重脂肪泻患者可静脉给予中长链三酰甘油(MCT/LCT)。少量多餐加上胰酶制剂。补充脂溶性维生素A、D、K及水溶性维生素B_{12}、叶酸等。有条件者可应用要素饮食或全肠外营养。

（三）内镜治疗　内镜下治疗简单、有效、微创、能重复应用,可作为大多数慢性胰腺炎的首选方法。内镜治疗主要用于慢性胰腺炎导致的Oddi括约肌狭窄(狭窄性十二指肠乳头炎)、胆总管下段狭窄和胰管开口狭窄和胰管结石。

1. 胆总管狭窄　胆总管狭窄的发生率约为10%～30%,可以首先考虑使用内镜支架治疗,但长期的疗效还不确定,但对年老和体弱的患者较为适用。

2. 胰管高压扩张　疼痛为主要症状的特发性、胰腺分裂性及其他原因的慢性胰腺炎是经内镜胰管支架治疗的适应证。近期疼痛缓解较好,长期的疗效还不确定。

3. Oddi括约肌功能不良和胰管结石　Oddi括约肌成形术治疗Oddi括约肌功能不良,短期止痛效果较好。胰管括约肌切开以利于胰管内结石排出。对有主胰管结石的患者,内镜网篮取石可以尝试。

4. 其他　在假性囊肿和肠腔间放置支架,使囊肿内液体流入肠道。胰瘘的治疗。超声内镜下腹腔神经丛阻滞,以缓解疼痛。

（四）外科治疗　手术的目的为解除胰管梗阻、缓解疼痛及保证胰液和胆汁流出的通畅。手术指征:①反复发作的顽固性疼痛;②胰腺假性囊肿或囊肿形成;③可能合并胰腺癌;④有胸膜瘘且经内科治疗无效;⑤胆总管受肿大胰腺压迫出现黄疸;⑥有脾静脉血栓形成和门脉高压引起出血。

【预后及预防】

慢性胰腺炎诊断后的20～25年内死亡率为50%,15%～20%的患者死于并发症,如严重营养不良、糖尿病,大约有4%患者发展为胰腺癌。积极治疗胆管疾病,不饮含酒精饮料,补充营养和使用胰酶制剂,控制糖尿病等对改善患者的生活质量及预后是有益的。

附：自身免疫性胰腺炎

自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis，AIP)是由自身免疫介导、以胰腺和主胰管结构改变(胰腺肿大和胰管不规则狭窄)为特征的一种特殊类型的慢性胰腺炎，好发于老年人，淋巴浆细胞浸润伴胰腺组织纤维化、免疫组织化学染色见有大量IgG4阳性细胞浸润为其特征性病理表现，其确切发病机制尚不明确。除胰腺病变外，部分患者尚可合并胆管炎、涎腺炎、淋巴结肿大、腹膜后纤维化、间质性肾炎、肺间质纤维化等多种胰外病变。

【发病机制】

有证据高度提示AIP的发病与机体免疫相关。IgG及IgG4水平升高、多种自身抗体阳性(包括抗碳酸酐酶抗体、抗乳铁蛋白抗体、抗核抗体、类风湿因子等)以及激素治疗有效也间接反映了AIP发病的免疫机制。

【临床表现】

AIP少见，它的发病率和种族差异仍不明。AIP患者年龄为20～70岁，60～70岁占大多数，男女比例约为2～7.5∶1。

临床表现无特异性，可表现为梗阻性黄疸、不同程度的腹痛、后背痛、乏力、体重下降等。以无痛性梗阻性黄疸最常见，而且可在几周内形成，因此常常被误诊为胰腺癌。许多患者有腹部不适和腹痛(数周至数月)，极少数有典型的急性胰腺炎发作，尚有约15%的患者无症状。40%～90%的AIP患者有胰腺外器官受累，最常见的是Sjogren综合征(干燥综合征)，尤以女性多见。其他包括炎症性肠病(尤其是克罗恩病)、胆管炎、纵隔或腹腔淋巴结肿大、间质性肾炎、腹膜后纤维化、肺间质纤维化、系统性红斑狼疮、甲状腺功能低下、肝脏假性瘤等。50%～70%的AIP患者合并糖尿病或糖耐量异常。胰腺外表现可与AIP同时发生，也可在其之前或之后出现。

【辅助检查】

1. 血清学　血清IgG4升高已成为诊断AIP最有价值的血清学指标，敏感度67%～94%，特异度89%～100%。但血清IgG4不能单独用于诊断AIP，其水平正常并不能排除AIP。临床上可用于监测病情。仅发现血清指标升高而无临床症状和影像学证据时，称为血清学复发。

2. 影像学　影像学表现在AIP的诊断中占有至关重要的位置。可采用的检查方法包括CT/MRI、MRCP及胰管内超声(IDUS)等。近年来，超声内镜在AIP诊断中的作用日显重要，它不仅能观察胰腺和胆管系统，还可观察胰周淋巴结，并进行活组织病理检查。

AIP的影像学特点为：①胰腺呈弥漫性、局限性或局灶性肿大，典型者为"腊肠样"改变，部分不典型病例可出现局部肿块，需要与胰腺癌相鉴别；通常AIP患者无胰腺钙化、结石和假性囊肿等。②主胰管弥漫性变细或局限性狭窄，病变累及胆总管下段时可造成局部呈陡然向心性狭窄，狭窄区往往较细长。③由于胰周积液、炎性反应或脂肪组织纤维化而出现胰周"鞘膜"征，CT检查可见造影剂增强时间均匀延迟，胰腺周围有低密度边晕，延迟期均匀强化。MRI检查示胰腺T_1减慢，T_2图像上胰腺信号增强。

3. 组织病理学　AIP的大体表现很像胰管癌，炎症主要局限在胰头部，被累及的组织呈灰至黄白色，并且丧失正常的小叶结构。增大的胰头可引起胰管和远端胆管的梗阻。

胰腺组织学变化的特点，是中等大小和大的叶间胰管周围有广泛的炎症细胞浸润。重症患者较小的胰管也可累及。炎症细胞主要是淋巴细胞和浆细胞，但有时也可有巨噬细胞，偶见中性粒细胞和嗜酸性粒细胞。淋巴细胞大多为$CD8^+$和$CD4^-$ T淋巴细胞，很少有B淋巴细胞。重症患者炎症累及腺泡的实质，另外还有胰管，以致引起胰管硬化，腺泡细胞或多或少的被炎症细胞和纤维化所替代，胰腺的小叶结构几乎损失。如果纤维化改变占据胰腺大部分，可形成炎性假瘤，同时，严重纤维化的区域常包含分散的富有B细胞的小淋巴滤泡，表现为闭塞性血管炎(常常累及静脉)。

根据胰腺组织学特点将AIP分为以淋巴浆细胞性硬化性胰腺炎(lymphoplasmacytic sclerosing pancreatitis，LPSP)为特征性表现的Ⅰ型和以特发性导管中心性胰腺炎(idiopathic duct centric pancreatitis，IDCP)为特征性表现的Ⅱ型。Ⅰ型AIP主要见于老年男性，多有血清IgG4水平升高，且多合并胰腺外器官病变，包括胆管、涎腺、淋巴结、肾脏、肺等。Ⅱ型AIP患者较Ⅰ型者年轻且无性别差异，血清IgG4水平多不升高，除炎症性肠病外，无其他胰腺外器官受累，只有通过病理学检查才能诊断。

【诊断】

主要有以下几点：①影像学表现胰腺弥漫性或局灶性肿大，主胰管节段性或弥漫性不规则狭窄；②实验室检查血清IgG4升高，或自身抗体阳性；③组织学检查见淋巴细胞、浆细胞浸润和胰腺组织纤维化；④并发其他自身免疫性疾病，或累及其他脏器；⑤皮质激素治疗有效。

【治疗】

大多数患者，皮质激素治疗有效。常用泼尼松治疗，可选择0.6mg/(kg·d)作为起始剂量，持续1～2个月后根据治疗反应酌情减量，以后每2～4周减少5mg，维持剂量为2.5～5mg/d。维持治疗时间尚无共识，可根据疾病活动程度及激素相关不良反应等情况选择维持1～3年时间。部分AIP患者激素减量或停用后可复发，再次应用仍可有

效。治疗后，AIP 的影像学表现（最早在用药 2～4 周后）可得到改善、肿大的胰腺缩小，主胰管不规则狭窄消失；临床症状也有相应改善；实验室检查如血清 IgG4 下降、自身抗体转阴等。年老体弱患者，若对糖皮质激素应用有顾虑则可对症处理，如针对梗阻性黄疸可行内镜下支架置入术等。对糖皮质激素治疗无效者应对诊断重新评估，并考虑手术探查。在诊断明确的情况下可予免疫抑制剂治疗，但疗效尚未见明确报道。

参考文献

1. 中华医学会外科学分会胰腺外科学组. 慢性胰腺炎诊治指南（讨论稿）. 中国实用外科杂志，2009，29（1）：1-4.

2. Kamisawa T，Kim MH，Liao WC，et al. Clinical characteristics of 327 Asian patients with autoimmune pancreatitis based on Asian diagnostic criteria. Pancreas，2011，40（2）：200-205.

3. Naitoh I，Nakazawa T，Ohara H，et al. Comparative evaluation of the Japanese diagnostic criteria for autoimmune pancreatitis. Pancreas，2010，39（8）：1173-1179.

4. Takuma K，Kamisawa T，Tabata T，et al. Short-term and long-term outcomes of autoimmune pancreatitis. Eur J Gastroenterology & Hepatology，2011，23（2）：146-152.

第三节　胰　腺　癌

钟良　邱冬妮　孙大裕

胰腺癌（pancreatic carcinoma）主要指胰外分泌腺腺癌，是胰腺恶性肿瘤中最常见的一种，占消化道恶性肿瘤的 8%～10%。近年来在世界范围内有明显增多趋势。胰腺癌早期症状隐匿，当出现典型症状时多已属晚期，治疗效果不理想，5 年生存率仅为 4%。是恶性程度高、进展迅速、严重危害人类健康的肿瘤之一。

【病因与发病机制】

胰腺癌的发病原因尚未完全阐明，一般认为是由于基因和环境多种因素共同作用的结果。

（一）吸烟因素　吸烟是目前唯一公认的胰腺癌的危险因素，19%的胰腺癌发生可归因于吸烟，目前吸烟者较非吸烟者胰腺癌死亡危险增加 1.2～3.1 倍，研究显示吸烟与胰腺癌原癌基因 *K-ras* 突变有关。

（二）饮食因素　目前认为大约有 35%的胰腺癌可归因于饮食因素，高热量摄入、高饱和脂肪酸、高胆固醇食品、富含亚硝胺的食品与胰腺癌发病率的增加有关，而膳食纤维、水果、蔬菜等对胰腺癌的发生起保护作用。

（三）职业暴露　多数学者认为长期接触某些化学物质可能对胰腺有致癌作用，有报道接触 β-萘酚胺、联苯胺、甲基胆蒽、N-亚硝基甲胺、乙酰氨基芴、烃化物等化学制剂者，胰腺癌的发病率明显增加。

（四）糖尿病　60%～81%胰腺癌患者合并有糖尿病，16%患者在确诊为胰腺癌前 2 年已诊断为糖尿病，因此糖尿病是胰腺癌的高危因素之一。也有认为年龄＞50 岁的初发糖尿病患者但无糖尿病家族史者罹患胰腺癌的危险性更高。

（五）遗传因素

1. 遗传综合征与胰腺癌易感性　目前已报道遗传综合征，如家族性胰腺癌、遗传性非结节性结肠癌、林岛综合征、家族性腺瘤样息肉病、遗传性胰腺炎等与胰腺癌的发生风险增加有关，但只占胰腺癌病例发生中的极少部分。

2. 基因多态性与胰腺癌易感性　①外源性致癌物代谢相关基因多态性：致癌物最终能否引起 DNA 损伤，在很大程度上取决于代谢酶Ⅰ相、Ⅱ相酶的活性及彼此的平衡关系；②叶酸代谢基因多态性：编码 MTH2FR C677T 及 TS 串联重复多态与胰腺癌发生风险之间存在显著关联，提示叶酸代谢酶基因的变异可能是决定胰腺癌遗传易感性的重要因素。

胰腺癌发病机制的研究显示，胰腺癌的发生是多步骤多基因突变的结果。已发现原癌基因（*K-ras*）激活、抑癌基因（*p16*、*p53*、DPC_4）失活及端粒酶及其亚单位异常激活与胰腺癌演变有关。

【病理】

（一）病变部位　胰腺癌可发生于胰腺的任何部位，但以胰头为多见，占 60%～70%，胰体尾部癌占 25%～30%；全胰癌约占 5%左右。

（二）大体病理　在切面上胰腺癌肿多呈灰白或淡黄白色，形态不规则，还可见有带棕色或棕红色的出血斑点或坏死灶。

（三）组织学改变　高分化者，形成较成熟的胰腺腺管状组织。分化不良者可形成各种形态甚至不形成腺管状结构，细胞大小和形态不一，核大染色深，无核仁。

（四）病理分类和分期　90%胰腺癌起源于导管上皮细胞，称导管细胞癌；少数可来自胰腺的小胰管上皮细胞。来自胰管的胰腺癌，因其质地坚硬，统称为硬癌。起源于胰腺泡细胞的胰腺癌称腺泡细胞癌，较少见，质地柔软，称肉质型。

胰腺癌的国际 TNM 分期法（1989）：T，原发肿瘤：T_0 未见原发肿瘤；T_1 肿瘤限于胰腺；T_{1a} 肿瘤最大径≤2cm；T_{1b} 肿瘤最大径＞2cm；T_2 肿瘤侵犯十二指肠、胆管或胰腺周围组织；T_3 肿瘤侵犯胃、脾、结肠或附近大血管。N，淋巴结：N_0 无局部淋巴结转移；N_1 有局部淋巴结转移。M，远处转移：M_0 无远处转移。M_1 有远处转移。

（五）转移方式

1. 直接蔓延　胰头癌可压迫并浸润邻近的脏器和组织，如胆总管末端、十二指肠、胃、横结肠及小肠。腹膜转移癌和癌性腹水在胰尾癌多见。

2. 淋巴转移　出现较早。胰头癌常转移至幽门下淋

巴结，也可累及胃、肝、肠系膜、主动脉周围，甚至纵隔及支气管周围淋巴结。癌肿可沿肝镰状韧带的淋巴结转移至锁骨上淋巴结。

3. 血行转移　经门静脉转移至肝为最常见。也可以转移到肺部、骨、肾、肾上腺等器官。

4. 沿神经鞘转移　胰头癌常侵犯邻近神经如十二指肠、胰腺和胆囊壁神经。胰体癌压迫和侵蚀腹腔神经丛，可引起剧烈的背痛。

【临床表现】

临床表现取决于癌肿的部位、病程早晚、胰腺破坏的程度、有无转移以及邻近器官累及的情况。其临床特点是整个病程短、病情发展快和迅速恶化。

（一）腹痛　约半数以上患者有腹痛，多数由轻逐渐加重。常呈中上腹部饱胀不适、隐痛或钝痛；范围较广，性质较模糊，不易定位。胰头癌疼痛常在右上腹，胰体尾部癌则偏左，腰背痛常见，进展期病变腰背痛更加剧烈，或限于双季肋部呈束带状，提示癌肿沿神经鞘向腹膜后神经丛转移。典型胰腺癌的腹痛常在仰卧时加重，坐起或屈膝位可减轻，可能是由于癌肿浸润压迫腹腔神经丛所致。

（二）体重减轻　胰腺癌造成的体重减轻突出。体重下降的原因是由于进食减少，或因进食后上腹部不适或诱发腹痛而不愿进食。此外，胰腺外分泌功能不良或胰液流出受阻，影响消化和吸收功能，也有一定的关系。

（三）黄疸　梗阻性黄疸是胰腺癌，特别是胰头癌侵犯或压迫胆总管下端的重要症状。黄疸为进行性加重，可以暂时减轻，但不可能完全消退。梗阻性黄疸伴有胆囊肿大而无压痛者称为 Courvoisier 征，对胰头癌有一定诊断意义。胰体尾癌在波及胰头时才出现黄疸。

（四）腹块　腹块多数属晚期体征。肿块形态不规则，大小不一，质坚固定，可有明显压痛。腹块相对多见于胰体尾部癌。

（五）其他消化道症状

1. 消化不良症状　胰腺癌时胰管及胆总管下端被肿瘤阻塞，胰液和胆汁不能进入十二指肠，从而引起消化不良。少数患者因肿瘤侵入或压迫十二指肠和胃，可出现梗阻性呕吐。脂肪泻为晚期的表现，是胰腺外分泌功能不良时特有的症状，但较罕见。

2. 上消化道出血　约占 10%。主要原因为邻近的空腔脏器如十二指肠或胃受侵犯，使其糜烂或溃疡所致。胰体、尾癌压迫脾静脉或门静脉或形成栓塞，继发门静脉高压症。

（六）症状性糖尿病　少数患者起病的最初表现为糖尿病的症状；也可表现为原有糖尿病的患者病情突然加重。因此，若糖尿病患者出现持续性腹痛，或老年人突然出现糖尿病，或原有糖尿病而近期突然病情加重时，应警惕胰腺癌可能。

（七）血管血栓性疾患　约 10%～20%的胰腺癌患者出现游走性或多发性血栓性静脉炎，并可以此为首发症状。胰体、尾癌发生血栓性静脉炎的机会较多，且多发生于下肢，在分化较好的腺癌中更易发生。动脉血栓多见于肺动脉。

（八）精神症状　部分胰腺癌患者可表现为焦虑、急躁、忧郁、个性改变等精神症状。其发生机制尚不明，可能由于胰腺癌患者多有顽固性腹痛、不能安睡以及不能进食等症状，容易对精神和情绪产生影响。

（九）急性胆囊炎或胆管炎　约 4%的胰腺癌患者以突然发作的右上腹绞痛伴发热、黄疸等急性胆囊炎或急性化脓性胆管炎为首发症状。可因肿瘤压迫致胆总管下端梗阻，或同时合并结石引起。

（十）腹部血管杂音　当癌肿压迫腹主动脉或脾动脉时，可在脐周或左上腹听到吹风样血管杂音，发生率约为 1%。

（十一）其他症状　患者常诉发热、明显乏力。部分患者尚可有小关节红、肿、热、痛、关节周围皮下脂肪坏死及原因不明的睾丸痛等。

【影像学检查】

（一）低张十二指肠造影　对胰腺癌诊断有一定价值，如十二指肠降段胰腺侧的“反 3 征”；十二指肠壁僵硬，黏膜破坏或肠腔狭窄、移位等。

（二）B 超及彩色多普勒血流显影（CDFI）　B 超广泛应用于胰腺肿瘤的普查和筛选，对肿瘤直径＞ 3cm 的准确率较高。

（三）CT 和 CTA（CT 血管造影）　薄层增强 CT 扫描已成为当前胰腺癌分期评估的首选检查方法，其检出率可达到 80%，对进展期胰腺癌诊断的敏感性为 95.13 %，特异性为 92.1 %。CTA 判断胰腺癌对血管侵犯的准确性可达到 95%。

胰腺 CT 灌注成像在显示形态学变化的同时反映胰腺内、外分泌功能及病理变化，达到形态诊断与功能诊断的有机结合，有助于胰腺癌早期诊断及鉴别诊断。

（四）MRI、MRCP（磁共振胰胆管显像）和 MRA（磁共振血管造影）　MRCP 可以清晰的显示类似 ERCP 的胰胆管影像学效果，对胰腺癌诊断正确性为 70%～100%。MRA 较 CT 和 EBCT 更为直观清晰，从而成为准确的评价肿瘤与周围血管关系分析评估的首选方法。

（五）ERCP（逆行胰胆管造影）　由于胰腺癌中 80%起源于导管上皮，因此 ERCP 对胰腺癌的诊断率可达 80%～90%，甚至可能发现＜1cm 的微小胰腺癌。

（六）超声内镜（EUS）、导管内超声（IDUS）　目前认为 EUS 诊断胰腺占位的敏感性为 95%～100%，准确率超过 90%。IDUS 主要用于检测导管内乳头状黏液性肿瘤，判断其范围及是否有浸润等，对微小胰腺病灶的检出率明显

优于 US、CT 和 ERCP 等。

（七）经口胰管镜检查　细胰管镜（直径 3.3～4.5mm）可行活检，但需行乳头肌切开术（EST）才能进入主胰管。超细胰管镜（直径 0.75～0.8mm）无须行 EST，但不能取活检。

（八）选择性动脉造影　单纯诊断性的动脉造影已较少应用，而更多的是结合经导管进行动脉化疗。

（九）腹腔镜检查和腹腔镜超声（LUS）检查　腹腔镜检查的主要价值在于可以发现 CT 不能发现的腹膜或肝脏表面的小转移灶，从而避免不必要的剖腹探查。LUS 检查对判断胰头癌能否切除的准确率为 91%。

（十）正电子发射断层扫描（PET）　对胰腺癌诊断的准确率及敏感性为 92%，特异性为 84%。具有较高的诊断和鉴别诊断胰腺癌的效能，在临床疑为胰腺癌的初诊患者中，可作为腹部 CT 的有效补充检查。

（十一）胰腺活检和细胞学检查　术前或术中细针穿刺胰腺活检（FNA）以诊断胰腺癌，获取胰腺细胞的方法。

【实验室检查】

目前用于胰腺癌诊断和随访的肿瘤标记物有 10 余种，但迄今为止尚未找到一种对胰腺癌诊断敏感性和特异性都十分满意的肿瘤标记物。因此各指标单独使用对胰腺癌早期诊断价值不大。

（一）血清学标记物

1. CA19-9、CA242、CA50、CA125　联合检测肿瘤标记物，再结合影像学检查，可增加敏感性和特异性，提高早期胰腺癌的发现率。CA19-9 是最有诊断价值且应用最广泛的肿瘤相关抗原。有研究表明 CA19-9 的水平与癌肿的大小呈正相关，并与癌肿分期有相关性。肿瘤切除后 CA19-9 明显下降至正常的预后较好。但是在肝、胆、胰良性疾病如肝硬化腹水、胆汁淤积、胰腺炎患者中，CA19-9、CA50、CA125 水平也可升高，而 CA242 水平却很低或仅轻度升高。另有研究报告血清 CA242 对胰腺癌的敏感性为 68%～85.7%，特异性为 87% 和 92.2%。以上结果提示在众多肿瘤标记物中，CA242 是诊断胰腺癌的一种较特异的指标。

2. 黏液素（MUC）　MUC_1 和 MUC_4 是与胰腺癌关系最密切的两种黏液素。MUC_1 在胰腺癌中表达提示侵袭性生物学行为，是重要的预后指标。MUC_4 是胰腺癌细胞特异性表达的，故可作为鉴别胰腺癌和慢性胰腺炎的诊断标志物。

3. CA494　血清临界值为 40kU/L，其诊断胰腺癌的敏感性为 90%，特异性 94%，优于 CA19-9，有助于区别胰腺癌和慢性胰腺炎。

4. CAM17.1　一种 IgM 抗体，对胰液中的黏蛋白有很高的特异性，在胰腺癌组织中过度表达。其诊断胰腺癌的敏感性为 86%，特异性 91%，是一种较有希望的肿瘤标志物。

（二）胰腺癌基因标志物　联合检测 *K-ras* 基因、*p53* 基因、*p16* 抑癌基因以及端粒酶活性可能有助于胰腺癌的早期诊断。

【诊断与鉴别诊断】

由于胰腺癌的临床表现无特异性，又缺乏比较准确的直接检查方法，因此早期诊断十分困难。因此，应重视下列胰腺癌的高危人群：①年龄＞40 岁，有上腹部非特异症状患者，伴有乏力和进行性消瘦；②上腹不适的部位较深，范围较广，定位不清，性质不明，与饮食的关系不密切；③有胰腺癌家族史者；④慢性胰腺炎患者；⑤家族性腺瘤息肉病患者；⑥突发糖尿病；⑦上腹痛或背痛伴多发性静脉血栓形成或血栓性静脉炎；⑧长期吸烟、酗酒及长期接触有害化学物质者。联合肿瘤标志物检测加上 MRCP、ERCP、螺旋 CT、PET/CT 等先进的影像学技术有助于诊断早期胰腺癌。

以下疾病应与胰腺癌作鉴别：

（一）慢性胰腺炎　以缓起的上腹部胀满不适、消化不良、腹泻、食欲缺乏、消瘦等为主要临床表现的慢性胰腺炎须与胰腺癌鉴别。慢性胰腺炎常呈慢性病程，有反复的急性发作史，腹泻（或脂肪泻）较著，而黄疸少见。如影像学检查发现胰腺部位的钙化点，则有助于慢性胰腺炎的诊断。有时鉴别仍较困难，即使在手术中慢性胰腺炎的胰腺亦可坚硬如石，或呈结节样改变。若剖腹探查鉴别仍有困难时，需作深部细针穿刺或胰腺活组织检查加以鉴别。

（二）肝胰壶腹癌和胆总管癌　胆总管、肝胰壶腹和胰头三者的解剖位置邻近，三者发生肿瘤的临床表现十分相似，但在外科手术疗效和预后方面，胆总管和壶腹癌比胰头癌好，故鉴别诊断十分必要。几种梗阻性黄疸的鉴别如表 18-9-2。

【预后】

胰腺癌死亡率很高，其 5 年生存率低于 5%，总中位生存期不到 20 个月，出现转移后的中位生存期则＜6 个月。由于临床确诊者大多属于肿瘤的中、晚期，手术切除率只有 10%～20%，术后 5 年生存率 5%～20%，术后平均生存 17.6 个月。

【治疗】

胰腺癌的治疗包括外科手术、化学治疗、放射治疗、介入治疗等。

（一）外科手术　手术治疗至今仍是唯一能治愈胰腺癌的方法。只要条件许可应力争根治性切除。

表 18-9-2　几种梗阻性黄疸疾病的鉴别

	胰头癌	胆总管结石	壶腹癌	胆总管癌
发病	不太少见	常见	少见	少见
年龄	老年、成年为主	中壮年较多	老年	老年
病程	短、数月	长、可数年	较短	较短
上腹饱胀、隐痛、腹痛不适等症状	有	常有，可反复出现	常仅在短期内有	常仅在短期内有
明显腹痛、绞痛	后期多见，可见绞痛，无反复发作	多伴有绞痛，常反复发作	可有绞痛。也可无或极少，有反复发作	可有绞痛。也可无或极少，有反复发作
梗阻性黄疸	黄疸进行性加重，可有波动，罕有完全消退	发作时迅速加深，间歇期可下降或完全消退	黄疸深，持续进行性加重，少有波动，更少退尽	黄疸深，持续进行性加重，少有波动，更少退尽
胆囊肿大	常肿大	常不肿大	常肿大	常肿大
腹块	后期多有	无	可见	少见
低张十二指肠造影	十二指肠降段内侧有压迹，双重边缘	无异常发现	十二指肠降段内侧黏膜改变，反"3"征，双重边缘或占位性病变阴影	无异常发现
ERCP	胰管中断，梗阻断端远侧突然变细呈鼠尾样，双管征	胆总管内有结石阴影	插管不易成功	可见胆总管梗阻和腔内充盈缺损
实时超声检查	胰腺不规则肿大，光点减弱，回声不规则	可见光点增强的结石阴影或光团	肿瘤回声区突向胆总管内，常呈杯状凹陷或呈弧状凸起	病变部呈低回声不规则边缘，胆囊一般增大，部分肝内胆管可扩张
上消化道出血	少见	无	多见	多见
转移	早	无	较晚	较晚
手术根治	常无法根治	有效	可能根治	可能根治
预后	甚差	好	较差	较差

（二）化学治疗　胰腺癌对化疗不敏感。单一药物治疗胰腺癌有效率＞10％者有 5-氟尿嘧啶（5-Fu）、丝裂霉素（MMC）、表柔比星（E-ADM）、吉西他滨（gemcitabine，健择）、紫杉醇（taxol，泰素）、多西他赛（taxotere）、卡培他滨（capecitabine）等。有报告经动脉局部灌注化疗疗效优于全身静脉化疗，其不仅能提高药物在肿瘤组织中的浓度，而且又能减少化疗药物的毒副作用。健择由于其毒性低、副作用小，而且以健择为基础的联合方案疗效优于单药治疗，在国外已成为治疗胰腺癌的一线药物，国内也已推广应用。

（三）放疗以及放疗加化疗　胰腺癌对放射不太敏感，但放疗可使 30％～50％患者腹痛和背痛得到缓解，并在一定程度上抑制肿瘤的发展。某些化疗药物如 5-Fu 及其衍生物、健择等有放射增敏作用，而放疗由于改变了血胰屏障增加了胰腺对化疗药物的通透性，因而又能增加化疗效果。

（四）介入治疗　随着内镜和微创外科的发展，介入治疗在胰腺癌、尤其是无法外科手术的晚期胰腺及其并发症的治疗中发挥越来越大的作用。

1. 解除梗阻性黄疸　内镜下鼻胆管引流术（ENBD）、内镜下胰胆管支架术（ERPD、ERBD）、对于 ERCP 插管失败的病例可行超声内镜引导下胰胆管造影（EGCP）及引流术或 PTCD 联合 ERCP 引流术。为减少支架堵塞，各种新材料塑料支架、覆膜金属支架和放射性金属支架均有报道。

2. 解除消化道梗阻　常用十二指肠支架置入术。采用自膨式金属支架用于解除恶性十二指肠梗阻无须对狭窄部位先行扩张术，为晚期胰腺癌患者提供了行之有效的姑息治疗。

3. 晚期胰腺癌镇痛　超声内镜引导下腹腔神经丛阻滞术（EUS-CPN）或毁损，是通过向腹腔动脉干根部两侧腹腔神经节注射化学药物从而起到阻滞神经或使神经坏死，以缓解各种原因所致腹痛，尤其适用于晚期胰腺癌患者。常用的药物有无水乙醇和（或）布比卡因（或利多卡因），酌情加用糖皮质激素。

4. 瘤内注射治疗　指在 B 超、CT 或 EUS 引导下将各种抗肿瘤药直接注射到瘤体内，通过化学、物理或生物效应杀灭肿瘤细胞，创伤小、全身毒副作用轻。目前临床上报道的注射药物有顺铂、无水乙醇、^{125}I 粒子、重组人 p53 腺病毒等。

5. 动脉插管化疗(transcatheter arterial chemotherapy, TAC) 区域性的动脉灌注化疗能使药物在靶器官区域达到高浓度分布,提高抗肿瘤效果而减少全身化疗的不良反应,还可能减少肿瘤耐药性。

6. 腔内近程放疗(intraluminal brachytherapy, ILBT) 将放射源置于空腔脏器腔内,在局部对肿瘤释放高剂量的射线而不累及周围器官,是一种安全可行的方法。常采用^{192}Ir作为放射源,可缓解胆胰管恶性狭窄引起的黄疸和梗阻性疼痛,但能否延长存活期尚需进一步研究。

(五) 支持治疗 支持治疗对晚期胰腺癌及术后患者均十分重要,可选用静脉高能营养和氨基酸液输注以改善营养状况;给予多种维生素及胰酶片等口服。中链脂肪酸的应用可减轻脂肪泻。

参考文献

1. Shi S, Yao W, Xu J, et al. Combinational therapy: New hope for pancreatic cancer? Cancer Lett, 2012, 317(2): 127-135.

2. Philip PA. Locally advanced pancreatic cancer: where should we go from here? J Clin Oncol, 2011, 29(31): 4066-4068.

3. Neoptolemos JP. Adjuvant treatment of pancreatic cancer. Eur J Cancer, 2011, 47 (Suppl 3): S378-S380.

4. Huggett MT, Pereira SP. Diagnosing and managing pancreatic cancer. Practitioner, 2011, 255(1742): 21-25.

第四节 胆 石 病

孙剑勇

胆石病(cholelithiasis)是指胆道系统(包括胆囊和胆管)的任何部位发生结石的疾病,结石的种类和成分不完全相同,临床表现取决于结石是否引起胆道感染、胆道梗阻及梗阻的部位和程度。

【胆结石类型】

(一) 按成分分类 ①胆固醇结石:单发者居多,结石内约含胆固醇98%,X线平片不显影。②胆色素结石:形状不定,质软易碎。结石由胆色素、钙盐、细菌、虫卵等组成。结石的大小不等,数目较多,常常随胆汁的排放流动,成为胆总管结石。③混合性结石:为胆色素胆固醇混合性胆石。X线平片常可显影。根据报道,我国的胆结石,混合性结石最多,胆色素结石次之,胆固醇结石最少。

(二) 按部位分类 ①胆囊结石:多为胆固醇和混合性结石。②总胆管结石:多为胆色素结石。可以原发于胆总管,也可以来自胆囊或肝内胆管。③肝内胆管结石:多为胆色素结石。由于胆石较小,呈泥沙样,容易往下流动,因此多数同时有胆总管结石。

【流行病学】

胆结石的发病率在不同国家、不同人种之间都存在差异。可能与遗传因素有关。不同国家间胆结石的类型也存在差异。在西方国家,75%以上的胆结石为胆固醇型,通常发生在胆囊内;在非洲和亚洲,以胆色素结石为主并多见于胆管内。生活方式如饮食习惯也是导致差异的原因之一。我国胆石症的发病率随年龄增加而上升,在同一年龄组中,女性的发病率高于男性。

【危险因素】

女性、多次生育、胆石症家族史与胆固醇结石的发生密切相关(表18-9-3)。肥胖,与代谢综合征相关的血脂异常(特别是以高甘油三酯血症和高密度脂蛋白低为主的高脂蛋白血症Ⅳ型),高胰岛素血症——胰岛素抵抗或Ⅱ型糖尿病等均是胆石症发生的危险因素。

表18-9-3 各种类型胆结石特征和主要危险因素

	胆固醇结石	褐色素结石	黑色素结石
发病率	80%~90%	5%~10%	<5%
主要成分	50%~90%胆固醇	≈50%胆红素	>50%胆红素
颜色	黄-灰色	褐色	深褐-黑色
病因	胆固醇过饱和	胆红素葡糖苷酸解离增加	胆道胆红素负荷增加
危险因素	年龄增加	胆道感染	溶血性贫血
	女性	胆道解剖学结构异常(Caroli综合征)	肝硬化
	家族史		无效红细胞生成
	肥胖		克罗恩病
	饮食:高热量饮食,超精细碳水化合物饮食,低纤维饮食		囊性纤维化
	激素:妊娠,避孕丸,雌激素替代疗法		
	血脂异常:高甘油三酯血症		
	生活方式:静坐,迅速体重减轻		
	药物:奥曲肽(贝特类药物)		

【病因与发病机制】

胆汁的形成对于脂质的消化非常重要，通过胆汁的直接排泌或转化为胆酸除去体内多余的胆固醇。胆汁由水分(90%)和三种脂质包括胆固醇(溶质重量的4%)、磷脂(24%)和胆盐(72%)组成。

1. 胆固醇结石　体内总胆固醇池的提供来源于乙酰辅酶A(acyl-CoA)的从头合成和饮食中的吸收。该池中的胆固醇大部分为可溶性的，未经修饰随胆汁分泌，或转变成胆汁酸。胆汁中的胆固醇约20%由肝脏新合成，其余部分来源于肝脏内已形成的胆固醇池。胆结石的形成与血清中HDL的降低和LDL的升高有关，但与血清总胆固醇水平的关系尚不明确。各种代谢缺陷可以破坏胆固醇池的调节平衡，导致胆道内胆固醇排泌的绝对增多，或胆汁酸相对排泌减少造成胆汁的超饱和，两种缺陷可以同时存在。表18-9-4罗列了多种与胆汁中胆固醇分泌有关的临床情况及其发病机制。表18-9-5则罗列了多种与胆酸分泌相对减少有关的临床情况及其发病机制。

表 18-9-4　与胆汁中胆固醇分泌增多有关的危险因素

临床情况	发病机制
肥胖、高脂蛋白血症	羟甲基戊二酸单酰辅酶A的活性增加导致甲羟戊酸和胆固醇的合成增加
黄体酮、口服避孕药、氯贝特(降血脂药)	肝脏酰基辅酶A、胆甾醇酰基转移酶活性受抑制导致胆固醇向胆甾烯酯的转换减少
雌激素	脂蛋白受体B和E增多导致肝脏对胆固醇摄取的增加；12α-羟化酶受抑制造成鹅脱氧胆酸的的增加；12α-羟化酶受抑制造成鹅脱氧胆酸的合成减少
某些非肥胖型日本人	肝脏细胞内胆固醇转运增加
某些非肥胖型高加索人	7α-羟化酶活性降低导致胆固醇向胆酸转化的缺陷；胆酸肠-肝循环的增多导致胆汁中去氧胆酸盐水平增高
年龄	与年龄有关的7α-羟化酶活性降低
大幅度的体重减少	阻止胆固醇的动员致胆汁中胆固醇增多而胆酸的肠肝循环减少

表 18-9-5　与胆酸分泌相对减少有关的危险因素

临床情况	发病机制
回肠疾患，分流或切除	胆酸吸收障碍或过度丢失
脑腱性黄瘤病	遗传性26α-羟化酶缺陷导致胆固醇侧链氧化不完全及胆酸产生减少
先天性12α-羟化酶缺陷	胆酸盐和脱氧胆酸盐合成
某些非肥胖型高加索人	胆酸合成的过度反馈抑制导致胆酸池、肝脏回流和分泌的减少
原发性胆汁性肝硬化	胆酸分泌减少
慢性淤胆	胆酸分泌减少

2. 胆色素结石　胆色素结石分黑色和褐色两种，在形态学、发病机制和临床相关表现方面均存在差异。黑色结石的形成并无明显的诱因，主要发生于胆囊且不伴感染。与黑色结石形成有关的因素包括慢性溶血(如镰状细胞病)、地中海贫血、心脏瓣膜修复术、年龄增长、长期的全胃肠外营养(TPN)及肝硬化。褐色结石常发生于胆道且与细菌和寄生虫感染有关。

【临床表现】

胆石症的临床表现与结石所在的部位、大小、性质、动态和并发症有关。胆石的常见部位见图18-9-2。理论上胆石症可分为4期。第1期("胆石生成期")尚未具体形成胆石。2期胆石业已形成，但尚无症状。3期是有症状胆石症(胆绞痛)。4期出现胆石并发症，如急性胆囊炎、急性化脓性胆管炎、慢性胆囊炎、胆总管结石梗阻、胆囊腺癌。流行病学研究显示，大多数胆石皆无症状，并可存在数十年之久。

(一) 无症状胆囊结石　所谓无症状性胆囊结石是指从未出现过症状的胆囊结石病，主要靠B超普查检出。

(二) 胆绞痛　胆绞痛是最常见的主诉，由于结石堵塞胆道造成强直性痉挛所致的内脏痛。典型的胆绞痛为突然发作的剧痛，常饱食后诱发。通常位于中上腹或右上腹，偶见左上腹、心前区及下腹。疼痛可放射至肩胛间区。在15分钟之内疼痛加剧至最高峰并可持续3小时，消退较慢。可伴有呕吐和冷汗。两次发作间隔时间并无规律。

(三) 急性胆囊炎　最常见的原因是结石堵塞胆囊管造成胆囊的急性炎症。可继发细菌感染，并可造成胆囊积

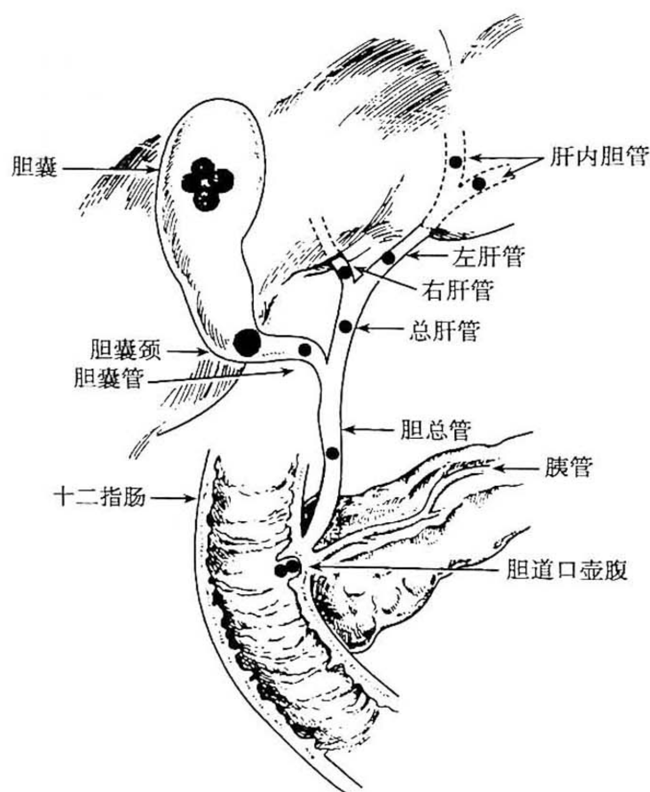


图 18-9-2　胆石在胆道内的部位

胀。典型的急性胆囊炎的疼痛持续 3 小时以上，3 小时以后疼痛部位从剑突下转移至右上腹，并出现局限性的触痛。常伴有呕吐、低中度发热。在年老的患者，症状和体征不明显。体检可发现 Murphy 征阳性。30%～40%的患者可触及包块，15%的急性胆囊炎患者可以有黄疸。

（四）慢性胆囊炎　慢性胆囊炎的患者多有急性胆囊炎和胆痛的反复发作史，通常伴有胆囊壁增厚、纤维化，一般不能触及胆囊。可有反复发作的胰腺炎、胆总管结石和胆管炎。

（五）胆总管结石和胆管炎　大部分的胆总管结石为继发性的，小部分为原发性，胆总管结石是梗阻性黄疸的常见原因之一，胆道梗阻可造成黄疸和皮肤瘙痒。由于胆道梗阻不完全，白陶土样便并不常见。肝内和肝外胆管的扩张是诊断胆总管梗阻的有价值的征象，长期的梗阻可造成肝实质的损害，形成继发性胆汁性肝硬化，平均时间为 5 年。胆总管内的淤泥可诱发急性胰腺炎。

胆总管结石常见的并发症是胆管炎。梗阻和胆汁淤积可造成细菌感染。胆管炎典型的临床表现是胆痛、黄疸和寒战，即 Charcot 三联征。临床体征没有特异性，可有轻度的肝大、触痛，偶尔可有反跳痛。随着病情的进展，可出现休克和神志改变(即 Reynold 五联征)，肝多发脓肿，或多脏器功能衰竭。血培养常阳性。最常见的病原菌为大肠杆菌、克雷伯杆菌属、假单胞菌属肠球菌。合并厌氧菌感染的发生率为 15%。

（六）肝内胆管结石　肝内胆管结石是指发生于左右肝管汇合部以上的结石。可以原发，也可因胆囊或胆总管内的结石迁移到肝内胆管形成继发性肝内胆管结石。它可广泛分布于两肝叶胆管的各分支内，亦可局限于一处，一般以左肝外叶或右叶最为多见。可以没有症状，也可反复发作腹痛，常伴有黄疸、寒战和发热。

【实验室检查】

急性胆囊炎常见白细胞增多和核左移。间歇性的胰管梗阻造成血清淀粉酶的增高。胆囊的炎症和水肿可压迫胆总管或胆总管炎症时转氨酶和碱性磷酸酶的增高。也可伴有胆红素的增高，增高的水平与梗阻的程度相平行。

【影像学检查】

1. 腹部平片　价值不大，只有 13%～17%的胆结石可以显影。若存在气肿性胆囊炎，可见到黏膜内气体勾勒出的胆囊外形。

2. 超声检查　诊断胆结石的特异性和敏感性均较很高，应作为首选检查。超声下结石表现为高振幅回声及声后阴影。此外还可见胆囊壁的增厚（ >2mm ），黏膜内气体及胆囊周围积液。肝内、肝外胆道扩张提示梗阻。

3. 超声内镜(endoscopic ultrasound，EUS)　诊断胆总管结石病的敏感性和特异性均较高。因其不依赖结石的大小和胆管的直径，因此对于无扩张的胆总管内的小结石的诊断尤其有价值。既往有过胃手术史的患者其诊断的可靠性较差。

4. CT 检查　CT 可显示胆管的扩张、结石和肿块，另外若高度怀疑肿瘤造成的胆总管梗阻，则可行 CT 检查。和超声检查相比，CT 对于胆结石的诊断并不具优势。

5. 胆管造影　内镜逆行胆胰管造影(ERCP)或经皮肝穿刺胆管造影(PTC)可较精确地显示胆道系统，ERCP 更适用于显示较低部位的梗阻，是诊断胆总管结石的"金标准"，而 PTC 显示较高部位或近端的梗阻。PTC 也是诊断肝内胆管结石较可靠的方法。

6. 磁共振胆管造影(MRCP)　是诊断肝内胆管结石较有价值的方法。为非侵入性检查，避免了 ERCP 和 PTC 所带来的风险。诊断胆管内疾病、胆管扩张和胆道狭窄的特异性和敏感性均较高。

【诊断与鉴别诊断】

诊断有赖于临床表现和影像学检查。典型的胆绞痛也应通过影像学的检查进一步证实。发现胆结石并不能排除其他能引起相似临床表现的疾病，应通过适当的诊断性检查排除其他内脏包括上消化道、结肠、肾脏和胰腺的疾病。一些腹腔外疾患如心绞痛、降主动脉瘤、脊髓神经痛、胸膜炎、心包炎及不常见的代谢性疾病如遗传性血管性水肿、急

性间歇性卟啉病也应注意鉴别。B超有助于鉴别低位胆囊和肝下的阑尾。急性胰腺炎可由胆结石引起，急性胆囊炎血清淀粉酶可轻度升高，B超和CT均有助于诊断。消化性溃疡的穿孔所致的疼痛更剧烈并伴有腹膜刺激征。腹部平片和CT扫描可发现腹腔内膈下游离气体。注意继发性胆汁性肝硬化和原发性胆汁性肝硬化、结石所致的胆管炎与硬化性胆管炎的鉴别。

【并发症】

胆石症最严重的并发症是不同严重程度的急性胆囊炎，包括坏疽性、气肿性胆囊炎，胆囊周围脓肿和穿孔等。慢性结石性胆囊炎也是胆囊结石常见的并发症。此外还有胰腺炎、肝脓肿、胆管炎、上行性肝炎、门静脉炎、Mirizzi综合征和胆囊癌等。

【治疗】

对无症状胆石症患者无须治疗。然而一旦症状或并发症出现，手术或药物治疗应充分考虑。对于糖尿病患者，胆石症发病率高，胆源性并发症常见，因并发症而急症手术的预后很差，因此对无症状糖尿病胆石症患者宜放宽择期胆囊切除术指征。有关处理见图18-9-3。

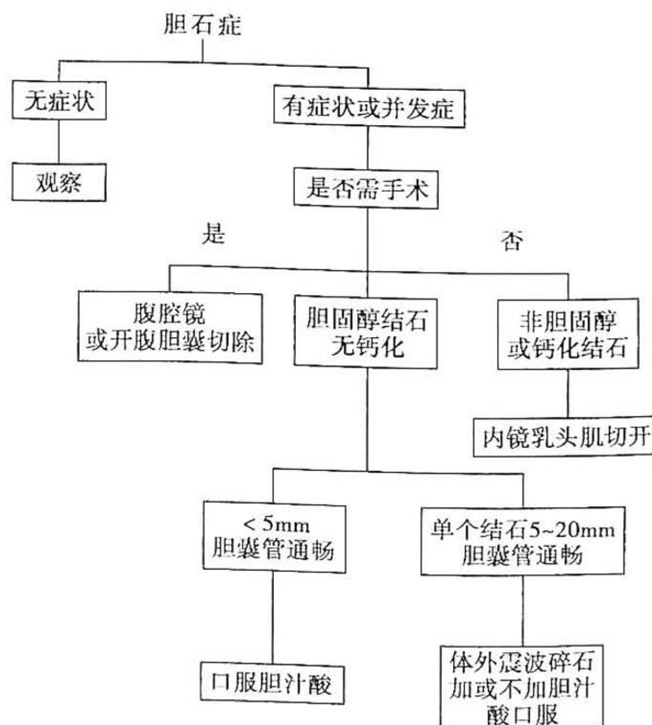


图18-9-3 胆石症的处理流程

(一) 手术治疗

1. 开腹胆囊切除术　开腹胆囊切除术适用于大部分有症状的胆结石患者，是有并发症患者的第一选择。胆总管结石患者应行胆囊切除术加胆总管探查和取石。肝内胆管结石伴局限性的肝硬化或肝内胆管狭窄者，首选肝叶切除术。

2. 腹腔镜胆囊切除术　腹腔镜胆囊切除术的适应证与开腹胆囊切除术相仿。绝对禁忌证为不能耐受全麻和无法控制的凝血障碍。相对禁忌证包括粘连或炎症，弥漫性腹膜炎等。目前普遍认为术中行胆管造影还是较安全的。若术中发现胆总管结石、解剖异常或手术视野无法充分暴露，可将手术转变为开腹方式并行胆总管探查。

3. 内窥镜治疗　对于无法耐受手术的胆总管结石患者可行经内镜十二指肠乳头切开(EST)，乳头切开后，直径<1cm的结石可自行排出，1～2cm的结石可经网篮取出，2cm以上的结石可经碎石网篮或激光、超声等器械碎石后排出。对于直径在1.5cm以上的结石，如初次行乳头切开后无法取出，可放置支架或鼻胆管引流预防急性胆管炎的发生。常见并发症有十二指肠穿孔、出血、急性胰腺炎和急性胆管炎。

(二) 药物溶石　目前口服胆酸溶石仅限于无法行腹腔镜或开腹手术的患者，但有限定条件，如小的非钙化性结石、富含胆固醇的结石、胆囊功能良好。熊去氧胆酸(ursodeoxycholic acid，UDCA)诱导肝脏不饱和胆酸的分泌，不增加胆酸的绝对分泌量，提高7α-羟化酶的活性增加胆酸的合成，减少肠道胆固醇的吸收和重吸收。剂量为8～12mg/(kg·d)。

(三) 体外震波碎石(extracorporeal shock wave lithotripsy，ESWL)　ESWL的适应证与口服胆酸溶石相仿。三维超声精确地定位结石，计算机控制能量波通过多个周期的压缩和减压集中到结石上，而不损伤周围组织。成功的ESWL可将结石粉碎成3mm以下的小碎片。这些小碎片自行排泌到十二指肠，或通过UDCA溶解。单一的胆固醇小结石的成功率为90%，大或多个结石的成功率为34%～71%。不良反应包括胆绞痛、胰腺炎。并发急性胆管炎、凝血功能障碍、长期服用抗凝药患者及孕妇均视为禁忌。对于经ERCP括约肌切开后未能清除的胆总管结石可考虑联合运用ESWL。

参考文献

1. Yamada T. Textbook of gastroenterology. 5th ed. UK: Blackwell Publishing, 2009: 1952-1973.

2. Marschall HU, Einarsson C. Gallstone disease. J Intern Med, 2007, 261(6): 529-542.

3. Sanders G, Kingsnorth AN. Gallstones. BMJ, 2007, 335(7614): 295-299.

4. Van Erpecum KJ. Pathogenesis of cholesterol and pigment gallstones: An update. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2011, 35(4): 281-287.

5. Shim CS. How Should Biliary Stones be Managed? Gut and Liver, 2010, 4(2): 161-172.

第五节　胆道系统肿瘤

钟良　邱冬妮　孙大裕

一、胆道系统良性肿瘤

【发病率】

胆道良性肿瘤少见。中年女性占70%～80%，其中30%～40%的患者伴有胆囊炎、胆石症。肝外胆管的良性肿瘤罕见，多见于中老年，男女的发病率几乎相等；部位依次为胆总管、Vater壶腹、胆囊管、肝总管。

【类型】

胆囊病变表现为突入胆囊腔内的局限性肿块，包括多种良性病变和早期的恶性病变，按其病变性质可分为5类：

1. 胆囊腺瘤　腺瘤是胆囊肿瘤中最常见者，为黏膜上皮增生形成的良性肿瘤，多为单发。胆囊黏膜上皮慢性炎症可导致上皮细胞异型增生。腺瘤有明显的恶变倾向，恶变率为25%～30%，腺瘤大小与恶变有一定相关性，直径>10mm多为恶性，是一种重要的癌前病变。

2. 胆囊腺肌瘤　由黏膜上皮增生和平滑肌增生形成，有20%的恶变率，也是重要的胆囊癌前病变。

3. 胆固醇性息肉　占胆囊息肉样病变的60%，为胆固醇沉着经巨噬细胞吞噬后形成泡沫细胞的堆积，刺激上皮增生形成，不会癌变。

4. 炎性息肉　为慢性炎症所致肉芽肿，不会癌变。

5. 增生性息肉　是一种非炎症性又非肿瘤性的增生性病变。

【病理】

胆囊以腺瘤和乳头状瘤多见，上皮源性肿瘤恶变为胆囊原位癌的发生率为6%～22%，特别是瘤体直径>1cm时更具有恶变倾向。胆管以源于上皮的乳头状瘤最多见，其次为腺瘤，常为单发。

间质来源：血管瘤、脂肪瘤、平滑肌瘤、肌母细胞瘤等，很少见。

【临床表现】

胆囊良性肿瘤多无症状，常在B超检查时被发现。有症状者都与慢性胆囊炎、胆石症相似，主要表现为上腹部不适、疼痛。

胆管良性肿瘤主要表现为胆道梗阻症状，约有90%患者出现梗阻性黄疸，有腹痛或绞痛病史者占80%。由于梗阻而常伴有继发性感染，表现为寒战、发热、恶心、呕吐，患者常有胃纳减退，亦有发生胆道出血者。

【诊断】

B超、肝功能检查为首选的初步检查，B超和CT检查可显示胆囊内肿块或扩张的胆管腔内占位，增强后有强化。ERCP和PTC对胆道梗阻部位有定位诊断价值，但仅靠影像学检查难以与胆管癌区别，需要依赖病理检查。

【治疗】

手术切除是胆道良性肿瘤的主要治疗方法，如肿瘤不能切除，可采用胆道转流手术和胆道内支架等。

胆囊良性肿瘤的唯一治疗方法是胆囊切除。对于胆囊息肉样病变，其病变大小与良恶性有一定的关系，直径在10mm以下者多为良性病变，11～15mm者为良恶性病变均可，15mm以上者多为恶性病变，因此对直径>10mm以上者的息肉应积极予以手术治疗。但也有小息肉发生癌变的。其他需要考虑的因素有：有临床症状，年龄>50岁，合并胆囊结石，随访中息肉逐渐增大，息肉为多发，符合这些条件之一者应手术治疗。对切除的胆囊标本一旦证实为癌，选用相关术式。

胆管良性肿瘤的常用手术治疗方法是胆管局部切除和胆管断端对端吻合术，外加“T”管支架，也可根据具体情况行胆管空肠Roux-Y吻合术或胆管十二指肠吻合术、切开Oddi括约肌行肿瘤局部切除术、胰十二指肠切除术等术式。

胆管良性肿瘤局部切除后的复发率较高；另外胆管乳头状瘤和腺瘤有癌变倾向，因此对胆管良性肿瘤应采取积极的态度。

二、胆道系统恶性肿瘤

【发病率】

胆囊癌（gallbladder carcinoma）是胆系恶性肿瘤中最常见的肿瘤，近年来其发病率上升较快。好发于中老年，据统计50岁以上的发病率为5%～8%，多见于女性，男∶女为1∶2～5。

胆管癌是指来源于肝内外胆管的恶性肿瘤。分为肝内胆管癌和肝外胆管癌，但一般所指的胆管癌为肝外胆管癌，是指从左右肝管至胆总管下端的癌肿。胆管癌多见于50～70岁中老年人，男∶女为1.3～1.5∶1。

【病因】

1. 慢性胆囊炎、胆石症的长期刺激　胆囊癌患者伴胆石病者占50%～75%，胆石病患者中患胆囊癌者占1.5%～6.3%。胆结石者患胆囊癌的危险性是无结石者的6～15倍，结石直径>3cm者发展为胆囊癌的概率是结石直径<1cm者的10倍。推测结石的机械性刺激和胆囊慢

性炎症使黏膜上皮在反复损伤修复过程中出现上皮腺体异型增生，进而癌变。

2. 胆囊腺瘤癌变　遵循腺瘤—异型增生—原位癌—浸润癌的发展过程。

3. 特殊类型胆囊病变　如胆囊腺肌增生、胆囊壁钙化（瓷胆囊）。

4. 其他　如淤积胆汁中的致癌因子、胆酸代谢失常、遗传因素、性激素、X线照射等。

胆管癌的发生亦与胆结石关系密切。有报道慢性溃疡性结肠炎及肝华支睾吸虫感染与胆管癌的发生有关。先天性胆总管囊肿约有18%的患者可发生胆管癌。原发性硬化性胆管炎与胆管癌的关系尚有争议。

【病理】

胆囊癌大体形态观察所见可分四型：①浸润型：最多见，约占60%～70%；②乳头状：约占20%；③胶质型：约占8%，肿瘤细胞呈胶冻样，胆囊壁常有广泛浸润；④混合型：较少见。病理组织类型以腺癌为主，约占80%～90%；鳞癌及鳞腺癌约5%～10%；小细胞癌约10%，又称未分化癌，恶性程度最高。各组织类型中未分化癌及黏液腺癌恶性最高，发生转移快。乳头状腺癌恶性度最低，较少发生转移，预后好。

胆囊癌的分期是基于肿瘤局部浸润和淋巴转移的病理特征。其中最常见的是Nevin分期。Ⅰ期：癌组织仅位于黏膜内即黏膜内癌或原位癌；Ⅱ期：癌组织仅位于黏膜及肌层内；Ⅲ期：癌组织累及胆囊壁全层——黏膜层、肌层及浆膜层；Ⅳ期：癌组织累及胆囊壁全层并有胆囊淋巴结转移；Ⅴ期：癌组织累及邻近的脏器或远处转移。

肝门胆管癌分为4型：Ⅰ型肿瘤限于胆管汇合处的下方；Ⅱ型累及上方，影响左右胆管系统的沟通；Ⅲa和Ⅲb型分别为发展至右（左）肝管的肝段分支。Ⅳ型肿瘤则为左、右肝管的肝段分支皆已受累。肝外胆管癌的组织学分类与胆囊癌并无区别。但与胆囊癌相比，肝外胆管癌中高分化腺癌所占的比例较高，大约占全部腺癌的80%左右。

【临床表现】

胆囊癌起病隐匿，早期大多无症状。临床上主要表现为上腹痛（90%以上）、右上腹块（50%）、黄疸（40%）。腹痛无特异性。出现腹块和进行性黄疸往往提示病程已进入晚期。并发症有胆囊感染、穿孔，以及肝脓肿、膈下脓肿、胃肠瘘等。

进行性梗阻性黄疸为胆管癌的主要症状，常伴有皮肤瘙痒、红茶样尿或陶土便。患者常伴有上腹部疼痛、食欲缺乏、体重减轻，有时可出现急性胆管炎症状如寒战、发热等，癌肿位于胆总管时，患者常有胆囊肿大，癌肿位于胆囊管以上者则常无胆囊肿大，但肝脏总因胆汁淤积而肿大，后期可出现脾肿大和腹水等门脉高压症状。

【辅助检查】

实验室检查呈梗阻性黄疸的表现，血清胆红素以直接胆红素增高为主，γ-GT及碱性磷酸酶增高。可有继发性肝功能损害和粪便隐血试验阳性。血清和胆汁中CEA，以及CA19-9、CA50、CA242在胆管癌中有一定阳性率，可用于辅助诊断和术后随访。

胆道系统肿瘤行实时B超检查对确定胆管梗阻的部位及程度正确率高，对胆管扩张的检出率可达95%以上，可作为首选检查。超声导引下细针穿刺抽吸细胞学检查是一种简便、安全、有效的方法。内镜超声（EUS）可更清晰地观察胆道情况。管腔内超声（intraductal ultrasonography，IDUS）利用微型超声探头经PTC窦道或ERCP途径直接进入胆道扫描，较EUS更为清晰。IDUS能探查到胆管微小癌，对胆管癌浸润深度的判断准确率为73%，对胰十二指肠是否受累的判断准确率达100%。用管腔内彩色多普勒超声技术（ECDUS）判断肝动脉和门静脉是否被侵犯的准确率达100%。

CT仍是常规的胆道检查方法，可以显示肝内外胆管、胆囊以及周围组织器官受累情况，为判断病变分期和手术切除的可能性提供依据。螺旋CT血管造影（SCTA）及三维血管重建技术可为了解肿瘤与血管关系提供重要信息。

磁共振胰胆管造影（MRCP）优于PTC和ERCP的是可同时显示梗阻近端和远端的胆管。

胆管造影分为：①经皮穿肝胆道造影（PTC）：适用于肝内胆管有扩张的患者，确诊率达90%以上，术后可行胆汁引流（PTCD）。②内镜下逆行胰胆管造影（ERCP）：适用于胆管未完全阻塞的病例，可从胆管远端显示梗阻部位、判断病变范围，术后也可行胆汁引流（ENBD/ERBD）。PTC与ERCP联合应用，可明显提高胆管癌的诊断率。引流的胆汁还可行肿瘤标记物检测和细胞学检测。③超声内镜引导下胰胆管造影（EGCP）：适用于MRCP显示不满意、ERCP插管失败的病例。

经口胆道子母镜（PCS）以及胆道镜可直视胆管内病变并钳取组织活检或细胞刷检。

【治疗】

（一）手术治疗

1. 胆囊癌的手术方式包括以下几种：

（1）单纯胆囊切除术：适用于NevinⅠ、Ⅱ期，其5年生存率为50%～100%。

（2）根治性胆囊切除术：适用于NevinⅢ、Ⅳ期胆囊癌患者。据报告未超过浆膜下的胆囊癌，行根治性胆囊切除，5年生存率为100%，若侵犯至浆膜外，其3年生存率仅17%。

（3）胆囊癌扩大根治切除术：适用于NevinⅤ期患者。

扩大的根治性胆囊切除术并发症和死亡率均较高，预后差，5年生存率仅7.5%。应严格掌握适应证，仅限于年龄<75岁，营养状况良好者。

（4）姑息性手术：包括三个部位：①肿瘤的姑息性切除；②胆道转流手术：各种肝管空肠吻合术、穿刺置管引流术、支架置入术；③消化道转流术：肿瘤侵犯十二指肠引起梗阻时可行胃空肠吻合术。

18

2. 胆管癌的治疗　腹部CT、血管造影、MRCP或胆管造影确定病变分期及能否切除。手术禁忌证包括：两侧二级根段受累、肝动脉或门静脉受困或封闭，以及肺、肝或腹膜转移等。完全切除后，再行单独放疗或联合化疗以防局部复发。由于50%～90%病例就诊时肿瘤已不能切除，姑息疗法侧重于缓解疼痛、瘙痒和黄疸，改善生命质量。手术分流相关并发症及死亡率较高，因此内镜胆管引流和经ERCP或CT的内镜置管（endoprosthesis insertion）可能更为适宜。无淋巴结转移和肝内外大血管侵犯的胆道肿瘤患者可行肝移植，少数研究中，肝移植后的5年生存率超过53%。

（二）放射治疗　由于胆管周围复杂的解剖关系，即使是达到根治性切除标准，切除范围也有限。放射治疗，可减少局部复发率。适应证为：肿瘤不能切除、切缘阳性、姑息性切除者、减黄术后和肿瘤复发的患者。

胆囊癌手术根治切除率较低，术后复发率较高，是导致死亡的主要原因，故主张手术合并放射治疗。胆囊癌对放疗有一定敏感性，手术加放疗可延长生命，改善生活质量。放疗适合根治术后、姑息切除术后、手术不能切除者。总量为30～50Gy，共3～4周进行。照射范围为肿瘤原发部位和肝门附近。肝门胆管癌切除术后行肝门部补充放疗，可减少局部复发。γ刀放疗亦是近年来逐渐兴起的新方法，据报道损伤更小。也可采用术中放疗和经PTCD或ERCP、T形管、U型管进行内照射治疗。

（三）化学治疗　胆道肿瘤对化疗药物的敏感性低，可试用于部分患者。用于胆道肿瘤的化疗药物有：尿嘧啶类（5-Fu、卡培他滨、S-1），吉西他滨，铂类（顺铂、奥沙利铂），VP-16，MMC，ADM等，联合方案通常以尿嘧啶类或吉西他滨为基础。

胆道肿瘤术后复发率高，但术后辅助化疗的价值与指征仍不明确。晚期胆道肿瘤的化疗疗效有限。

参考文献

1. Hezel AF, Zhu AX. Systemic therapy for biliary tract cancers. Oncologist, 2008, 13 (4): 415-423.

2. Stern N, Sturgess R. Endoscopic therapy in the management of malignant biliary obstruction. Eur J Surg Oncol, 2008, 34(3): 313-317.

3. Miyakawa S, Ishihara S, Takada T, et al. Flowcharts for the management of biliary tract and ampullary carcinomas. J Hepatobiliary Pancreat Surg, 2008, 15(1): 7-14.

4. Miller G, Jarnagin WR. Gallbladder carcinoma. Eur J Surg Oncol, 2008, 34(3): 306-312.

第十章　其他消化系统疾病

孙旭　刘厚钰

一、巨　结　肠

巨结肠（megacolon）系先天性胚胎发育异常或后天获得性因素所引起的结肠扩张，远端结肠及直肠肠管呈痉挛性狭窄、近端肠管扩张、肥厚，临床表现为腹部高度膨隆、腹胀、长期便秘、有低位肠梗阻表现。

先天性巨结肠症是一种常见的消化道先天性畸形，发病率仅次于肛门直肠畸形，有家族性发生倾向。先天性巨结肠的基本病理改变是位于扩张远端的狭窄肠管肌黏膜下和肠壁肌间神经丛内缺乏神经节细胞，由于神经冲动得不到调节，病变肠管与其余结肠间运动不协调，失去推进性和节律性运动；并缺乏正常的间歇性松弛，可造成蠕动中断；久之，形成功能性肠梗阻，其近端结肠因长期粪便淤积，逐渐扩张、肥厚形成巨结肠。临床表现为出生后不排胎便或胎便排出延迟，伴有腹胀、腹痛、呕吐，甚至发生急性肠梗阻，常见的体征是肠型、肠蠕动波和腹部包块，治疗选择手术治疗。

后天获得性巨结肠包括某些全身性疾病所致肠平滑肌病变引起的巨结肠、特发性炎症性肠病或严重感染性肠炎

所致中毒性巨结肠，以及特发性巨结肠。获得性巨结肠病因诸多，发病机制尚未完全阐明，可能与环境、饮食、炎症、创伤、某些寄生虫及病毒感染、精神心理因素等有关。

【临床表现】

表现为腹胀、便秘和反复发生的肠梗阻，因继发于其他疾病，故有潜在的或基本的病因可循，根据典型病史、体征、X线方面的表现和测压等，可作出诊断。

【治疗】

治疗目的是排出大便，消除梗阻。治疗方法包括非手术疗法和手术疗法，前者主要是调节饮食，保持肠道润滑，促进通便，还可配合灌肠及扩肛治疗。经内科保守治疗失败后的病例应行外科手术。

二、肝淀粉样变性

肝淀粉样变性（hepatic amyloidosis）不是一个独立的疾病，而是全身性淀粉样变性的肝脏表现。是一种细胞外淀粉样物质主要为多糖蛋白沉着于血管壁和组织中引起的疾病。约17%～90%可累及肝脏。

【病理分型】

1. 肝小叶内浸润型　占25%，肝细胞受挤压或扭曲，仅剩少量肝细胞。

2. 汇管区和血管周围浸润型　肝实质不受侵犯，占40%以上。

3. 混合型　兼有上述二型，占20%。

【临床表现】

1. 50%患者有肝大，脾大者占8%，ALP升高者占60%，少数患者有黄疸、门脉高压症状。

2. 预后极差，主要由严重肾损害引起而非肝脏病变。

【诊断】

需进行肝活检。

【治疗】

治疗首先是针对原发病而防止淀粉样变性产生，淀粉样变性本身是对症治疗，肾淀粉样变性的患者可进行肾移植，存活期较其他肾病长，但早期的死亡率较高，淀粉样变性最终会在供体肾内复发，但有些移植者可存活10年。原发性淀粉样变性的常用治疗计划包括激素和免疫抑制剂。应用转变的转甲状腺素，肝移植切除突变蛋白的合成部位对遗传性淀粉样变性进行治疗已取得一定的疗效。

三、肝脏结节病

肝脏结节病（hepatic sarcoidosis）为原因不明的多器官、多系统的肉芽肿性疾病，50%～60%侵犯到肝脏，进程缓慢，多见于30～40岁女性。肝穿刺活检见汇管区周围非干酪性肉芽肿病灶。治疗采用激素、免疫抑制剂等。

四、肠道气囊肿症

肠道气囊肿症（intestinal pneumatosis cystoids）指在肠道黏膜下或浆膜上存在很多气囊的一种少见疾病。气囊肿最多见于小肠，特别是回肠，其次是结肠以及身体其他部位。该病较少见，临床上很少能单独作出诊断。该病的发病原因尚不清楚，肠道气囊肿如与消化性溃疡和幽门梗阻有关，则气囊肿位于空、回肠；如与肺部疾病有关，除肠系膜肝胃韧带外，则主要聚于回盲区，如在结肠镜后发生者则集中于结肠部位。

【临床表现】

本病可发生在任何年龄，以30～50岁之间较多见。男性多于女性，约为女性的3倍。85%肠气囊肿是继发于溃疡合并幽门梗阻、炎症性肠病、胃肠道肿瘤以及慢性肠梗阻等，其症状则主要为原发疾病的表现。少数不伴其他胃肠疾病者称作"原发性"肠气囊肿症，在疾病某一时期大多出现胃肠症状，如发作性腹泻持续几日或几周，大便稀含有很多黏液和气泡，腹痛伴便秘或大便变细，便血也不少见。如肠气肿位于小肠而广泛，可发生吸收不良综合征，而发生小肠麻痹、肠套叠或肠扭转，气囊肿有时自行破裂引起气腹而不伴有腹膜炎表现，偶尔本病可引起腹膜粘连、黏膜下囊肿堵塞肠腔而导致肠梗阻。

【诊断】

1. 腹部平片　采取卧位及直立位平片，摄片前宜清洁灌肠。当气囊小、数量又少时，多无特征性表现，若气囊大而多，尤其位于浆膜下，充气肠曲的边缘可见聚簇或波浪状的连续囊状透光区，大小不等，自粟粒至葡萄大小，直径通常1～2cm。

2. X线钡餐　可进一步明确平片的发现和肯定气囊肿的分布部位及范围，常有下列表现：在充钡肠腔边缘有大小不等的囊状透光区，如气囊在浆膜下，透光区常位于充钡肠腔轮廓之外缘。

3. 内镜检查　可见黏膜下有大小不等的圆形隆起，黏膜表面光滑完整，基底较宽，无茎蒂。以镜身压挤肿物时可改变其形状，取活体组织检查多为正常黏膜，当囊肿被钳破后，肿物可消失。

【治疗】

本身无特殊治疗方法，如无明显症状，可进行临床观察，无须特殊治疗，有时囊肿可自行消失。如有明显的腹部不适、腹胀、腹泻等临床症状时，可行氧吸入治疗，有报告用高压氧吸入，2.5个大气压，每日1次，每次2小时，2～3次后即可取得气囊肿消失和症状缓解的效果。如病变广泛则应以缓解梗阻为主。如肠气囊肿伴随其他疾病如幽门梗阻、炎症性肠道疾病、消化道恶性肿瘤等，则应针对这些原发疾病进行治疗。

五、显微镜下结肠炎

显微镜下结肠炎(microscopic colitis，MC)是一组以慢性腹泻为主要表现而肠镜及钡剂灌肠检查正常或无特异性改变，只有结肠组织活检在显微镜下才能诊断的疾病。一般包括2个疾病：胶原性结肠炎(collagenous colitis，CC)和淋巴细胞性结肠炎(lymphocytic colitis，LC)，分别于1976年及1989年被描述为独立的疾病。因为两者有共同的临床表现、相似的实验室检查结果和药物疗效，在近年被认为是同一疾病，称为显微镜下结肠炎。

MC以中老年患者尤其是女性多见，以慢性或间断性水样腹泻为特点，可有夜间腹泻。腹泻程度与肠黏膜的炎症程度相关。多数患者可伴有腹痛、腹胀和轻度体重减轻，极少出现脱水。无发热、呕吐或便血，如果出现应考虑其他诊断。大便常规化验检查可见有白细胞，红细胞沉降率加快，抗核抗体阳性。内镜检查黏膜正常或仅见红斑、水肿等表现。激光共聚焦显微内镜，是近年来发展的一项新技术。其将激光共聚焦显微镜和内镜结合在一起，可以在活体得到类似于常规活检的放大1000倍的图像，观察到黏膜表面下250Lm的显微结构，为MC的诊断提供了新的方法。

MC治疗首先应停止服用非甾体类抗炎药、咖啡、酒、奶制品及其他可以加重腹泻的药物或食物。非特异性抗腹泻药物如洛哌丁胺、地芬诺酯为第一线药物；无效可口服次水杨酸铋；5-氨基水杨酸和柳氮磺胺吡啶也有效。皮质类固醇如布地奈得可用于5-氨基水杨酸治疗无效且排除其他疾病的患者。布地奈得疗效可靠，患者耐受性好，但停药后容易复发。激素无效或依赖者可用免疫调节剂如硫唑嘌呤、氨甲蝶呤、环孢素。抗生素对部分患者有效，但停药后亦容易复发。

六、小肠淋巴管扩张症

小肠淋巴管扩张症(primary enteric lymphangiectasis)可以是原发或继发，继发性小肠淋巴管扩张症的原因很多，包括广泛的腹部肿瘤或腹膜后淋巴瘤、腹膜后纤维化、慢性胰腺炎、肠系膜结核或结节病、克罗恩病，甚至缩窄性心包炎和慢性充血性心力衰竭。原发性小肠淋巴管扩张症也称Milroy病，是因淋巴管的发育畸形所引起，常同时累及身体其他部位的淋巴管。

【临床表现】

1. 水肿　水肿开始是间歇性，以后转为持续性，少数病例的水肿为非对称性，不对称水肿从婴儿或儿童期开始者，多属先天性Milroy病，由于患者有大量蛋白质丢失，引起严重的低蛋白血症，后期水肿转为对称。黄斑水肿可引起失明。

2. 腹泻　大多数患者有轻度脂肪泻和吸收不良综合征，如在10岁内出现，会有发育迟缓，多数患者有腹泻，约半数患者粪便中含有乳糜液，脂肪泻使维生素D丢失，严重脂肪泻可引起低钙性抽搐。

3. 在发病过程中，约半数会出现腹腔或胸腔乳糜积液，其低胆固醇血症可与肾病综合征的腹水相区别。

【辅助检查】

1. 免疫学检查　免疫球蛋白的丢失，使血中IgA、IgM和IgG显著降低，只有正常人的50%，但患者对抗原的应答仍完好，能产生相应的抗体。

2. 血常规　淋巴细胞的溢漏可引起外周血淋巴细胞减少，这是一种特征性的临床表现，淋巴细胞的丢失主要是T细胞，可严重影响细胞免疫功能，虽然免疫功能低，机会菌感染却少见。

3. 肝功能　低蛋白血症表现，肠道蛋白质的丢失，可用^{131}I或^{51}Cr-清蛋白来检测。

4. 小肠X线检查　小肠X线检查常异常，能显示黏膜水肿和吸收不良的改善，淋巴造影可见末梢与内脏淋巴管发育不全以及腹膜后淋巴结缺如，空肠黏膜的活检特征有固有膜和黏膜下层淋巴管扩张，因为扩张淋巴管的明显潴留使绒毛呈棒状。

5. 小肠黏膜活检　病理上见到肠绒毛结构严重扭曲，绒毛的中央乳糜小管明显扩张，其中含有充满脂质的巨噬细胞，电镜下可见肠细胞之间和固有层细胞外间隙中有乳糜微粒。

【诊断】

1. 年轻患者有水肿，特别是非对称性、有低蛋白血症、不能用肝病或肾病解释者应怀疑是本症。

2. 如同时有免疫球蛋白的降低和外周血中淋巴细胞减少，则更有可能。

3. 本病的确诊有赖于小肠黏膜活检。

【治疗】

主要是低脂饮食和补充中链脂肪。①饮食治疗：低脂

饮食(每天脂肪限5g以下),或用不经淋巴管输送的中链三酰甘油替代食物中的脂肪,从而降低淋巴管的负荷,使淋巴管压力降低,减少蛋白质丢失。②药物治疗:利尿药对淋巴水肿有益。如水肿的肢体破损感染,应及时用抗生素治疗。补充维生素D有助于预防骨软化。补充白蛋白,生长抑素等。③手术治疗:如能明确本病淋巴管扩张仅限于一小段小肠,则可将该肠段切除。

七、先天性肝内胆管扩张症

先天性肝内胆管扩张症又称Caroli病,属于先天性肝脏囊性纤维性病变,系常染色体隐性遗传,以男性多见,好发于30～50岁,也可幼儿期发病。其病因可能是由于先天性的胆管壁薄弱、胆管腔内压增高,扩大形成囊肿;也可能是由于交感神经缺如所引起。扩张的囊状管壁内层柱状上皮常因炎症、淤胆和压迫而被破坏。远端胆管梗阻较易引起癌变,癌变率较正常人高出10～20倍。

【病理】

该病具有特征性胆管上皮增生和囊性扩张,上皮增生无异形性,在增生胆管可见厚壁血管、神经和淋巴滤泡等以及炎细胞浸润和纤维组织细胞增生反应。

【临床表现】

该病可发生于任何年龄,其中儿童及青少年多发,男性多于女性。比例约为2∶1。临床表现多种多样,无特异性,典型者可表现有腹痛、黄疸和腹部肿块三联征。

常因胆汁淤滞而导致反复发作的持续性胆管炎,继发感染者有发热。病变压迫十二指肠可引起食欲缺乏、恶心、呕吐等消化道症状。儿童可有胆汁样便,偶可致肝脓肿,严重者可发生败血症,常伴发多囊肾。

【诊断】

该病在临床表现上缺乏特异性,故诊断主要依靠影像学资料作出。

B超检查是常规的诊断方法之一,可见肝内多发性囊肿群,常呈簇状分布,若发现囊肿内合并结石,可提高诊断率,但B超检查存在一定的局限性,对于囊肿内未并发结石者及其他类型的肝内囊性病变往往难以鉴别。

CT检查优于超声,可明确显示病变部位及性质,如条状或小分支状的低密度影,以肝右叶为主,肝门区及中心胆管区无扩张,囊肿与扩张的管状结构相连通,中心点征常可以提供准确的诊断依据,同时可以显示肝脏、门脉、脾脏及双肾病变情况。

MRCP可显示扩张的囊腔与胆管相通。

【治疗】

1. 手术治疗　目前是Caroli病的主要治疗方法,术式选择依据患者病情而定,原位肝移植可取得较好预后。手术治疗的适应证为:①有明显临床症状;②囊肿群限于一叶或段,能以手术彻底切除;③合并有感染,肝内、外胆管结石;④合并胆总管囊状扩张;⑤疑有恶性变而尚可手术切者。

2. 传统的非手术治疗　主要以保肝为主,辅以对症治疗。非手术治疗主要适用于:①无明显临床症状者;②无严重并发症者;③无可疑恶变者;④肝纤维化晚期及肝功能不全者;⑤癌变晚期。此外,多发性病变不易手术切除者可仅作姑息性治疗及相应对症处理而不手术。

参考文献

1. 于皆平,沈志祥,罗和生.实用消化病学.北京:北京科学出版社,2007.

2. Wen J, Tang Q, Wu J, et al. Primary intestinal lymphangiectasia: four case reports and a review of the literature. Dig Dis Sci, 2010, 55(12): 3466-3472.

3. Yen EF, Pardi DS. Review of the microscopic colitides. Curr Gastroenterol Rep, 2011, 13(5): 458-464.

4. Pardi DS, Kelly CP. Microscopic colitis. Gastroenterology, 2011, 140(4): 1155-1165.

第十九篇　泌尿系统疾病

19

第一章　总　　论

顾勇　林善锬

肾脏是维持内环境相对恒定的重要器官之一，负责酸碱度、渗透压、电解质浓度以及氧分压、二氧化碳分压等的正常维持，从而确保机体新陈代谢所需。该作用主要通过三个方面来完成：排泄新陈代谢产物，特别是含氮产物、有机酸等代谢废物；调节水、电解质、酸碱平衡，保证体液容量、渗透压、离子浓度等恒定；内分泌功能，产生作用于肾内、肾外的不同激素和生物活性物质，同时作为靶器官接受来自全身的众多神经内分泌的调节。前两者最终以形成尿液的形式完成。

尿液的变化直接反映肾脏生理功能。尿液量反映了体内容量，尿液的渗透压高低反映了自由水重吸收情况，尿液的酸碱度也同样反映肾脏的酸化功能。尿液中许多其他成分，比如钠、钾、钙、镁等的改变实际反映肾脏生理功能调节的结果。因此，尿液检查对了解整体体液平衡、代谢状态十分重要。

肾单位是完成肾脏基本功能的主要结构，包括肾小球和肾小管两个部分，前者主要起滤过功能，而后者则负责重吸收和分泌功能。此外，肾间质和肾血管也参与肾脏基本功能。肾间质支持肾单位参与众多内分泌功能；肾间质还通过感受压力、血管活性物质等变化，影响肾小球及部分肾小管功能。例如肾间质压力升高，可以通过压力排钠曲线的变化而影响肾小球滤过；通过参与对尿素浓度梯度的维持，保证了正常肾脏的稀释浓缩功能等。肾血管除供应肾脏血流以外，还参与肾脏血流动力学的调节，对肾功能的正常维持起重要作用。肾脏神经可以通过感受全身各个部分的变化，影响肾小球和肾小管功能的调节。

肾脏的独特结构特点，肾单位各个部分间的相互作用，以及对应全身体液情况的变化而进行相应调节，为肾脏基本功能的完成奠定了基础。

一、肾脏结构特点和生理功能

（一）肾脏的正常结构　正常人体有两个肾脏。中国成年人肾的长、宽、厚分别约为10.5～11.5cm、5.0～7.2cm、2.0～3.0cm。男性肾脏重量约为100～140g，女性肾脏重量略轻。肾外由被膜包裹，肾实质分皮、髓质两部分。皮质由肾小体及部分肾小管组成，髓质包含8～18个肾锥体，其中除少数肾小体外，主要是肾小管及肾血管等。肾锥体底较大并稍向外凸，与外周的皮质相连，顶部圆钝，又称肾乳头。每一肾乳头顶上有10～25个小孔，肾脏所产生的尿液则由此流入肾小盏。几个较大的肾小盏相聚形成肾盂，后者直接与输尿管相通，将尿液引流至膀胱，经前尿道排出体外。

肾由肾单位、近血管球复合体以及肾间质、血管、神经等组成。肾单位是制造尿液的主要场所，每肾各有肾单位约100万个，每个肾单位由肾小体及肾小管组成。肾小体内部为肾小球毛细血管丛，由入球小动脉与出球小动脉相互联结，外面为肾小囊，又称鲍曼囊（Bowman囊），其囊壁壁层由平行上皮组成，该上皮返折而包被于肾小球毛细血管丛外，壁、脏层之间空隙称为鲍曼囊腔。血液经入球小动脉进入毛细血管丛时超滤液被滤出而进入该囊腔，称之为原尿，通过尿极进入与其相连的肾小管管腔，未滤出部分则通过出球小动脉离开肾小球毛细血管袢。肾小管是一系列由单层上皮细胞组成的连续性小管，肾小球滤过的超滤液在此经过加工、处理，最后成为终尿。根据肾小管各段解剖形态以及功能不同又可把肾小管分为近端肾小管、远端肾小管以及集合管三大部分。近端小管起始的弯曲部和与其相连的直部，主要负责重吸收肾小球超滤液中各种成分。

进入到肾髓质内层后的近端肾小管形细而薄，称为亨利袢(Henle袢)下降支，以后返折上升，其开始部分仍薄而细，称之为亨利袢上升支薄段。以后管壁转为粗而厚，称为亨利袢厚段，后者也是远端肾小管起始部分。亨利袢厚段上升到皮质表面时呈横行且弯曲走行，该部则称为远曲肾小管，而后相邻的几个远曲肾小管通过联结段相汇而进入皮质部集合管，后者再度向肾脏深部走行成为髓质部集合管，最后与肾盏相通。

人类及哺乳类动物的肾单位有两种，一种位于皮质浅部称为皮质部肾单位，占多数，它们的亨利袢较短，下降支在髓质浅部即开始返折；另一种位于皮髓交界处，又称近髓部肾单位，其亨利袢降支较长，大多可达髓质深部，少部分可达肾乳头部。

（二）肾小球和肾小管的结构特点 肾小球结构的特点主要表现为以下几个方面：①数量多：众多的肾小球，提供了充足的滤过面积，保证了每天滤出约180L超滤液。②两重动脉分支：肾小球由入球小动脉、毛细血管丛、出球小动脉组成，离开毛细血管丛后还是小动脉。肾小球毛细血管对小分子物质滤过，但对大分子物质如蛋白则有明显阻滞作用。从入球小动脉进入肾小球后，小分子物质快速滤过，而血浆蛋白等大分子物质停留在毛细血管内，导致出球小动脉处血浆胶体渗透压非常高，当流经肾小管旁毛细血管时，可以把从肾小球滤过的大量滤过液快速而有效的重吸收回血液循环。③精细的血流动力学调节：肾小球入/出球小动脉的血管壁上有很多感受器和能感受多种血管活性物质的受体，可以精确感受到血压、血流以及全身循环的变化，通过调节入/出球小动脉的不同程度的收缩和舒张，控制肾小球的滤过压。④特殊的选择滤过：肾小球滤过过程呈高度选择性，对不同血浆中的物质并不是同等程度的滤过，包括对不同分子量、不同电荷、不同分子形态等的滤过不同。一般情况下，肾小球对蛋白不能滤过，对带负电荷的物质要较带正电荷的物质更不易滤过，使得肾小球在大量液体滤过时，仅仅把需要滤出的物质排出，而对白蛋白以上的中大分子物质予以保留在体内。一旦这种选择滤过的特殊结构被破坏，可以产生蛋白尿等临床表现。

内皮细胞、基底膜、上皮细胞三层结构的完整性决定了上述的滤过特点。内皮细胞间有较大间隙，小分子物质可以很快通过。基底膜由于分子形态的原因，可阻挡较大分子的通过，由于负电荷的缘故，可阻挡带负电荷的物质滤过。足细胞的足突与基底膜紧密相接，足突与足突之间有裂隙，裂隙中有一些特殊结构称之为裂隙隔膜(slit diaphragm，SD)，在滤过屏障中发挥重要作用。

肾小球的选择滤过机制十分复杂，至今尚未完全清楚。目前比较明确的是：内皮细胞和足突上皮裂隙蛋白的完整最为关键。内皮细胞表面有一层胶状的物质，称作内皮细胞表面膜结构(endothelial cell surface layer，ESL)，ESL主要由内皮细胞分泌的蛋白多糖，如perlecan和versican以及糖胺多糖(GAGs)、吸收的血浆蛋白（如白蛋白、类黏蛋白）共同组成。膜结合蛋白多糖诸如syndecan和glypican，能携带硫酸软骨素和（或）硫酸肝素侧链从而形成多糖-蛋白质复合物，并与某些血浆蛋白质相互作用，形成一种具有分子及电荷选择特性的胶样物质。ESL受足细胞产生的血管内皮生长因子(VEGF)和血管生成素1(Ang1)调节，当足细胞功能改变时，VEGF和Ang1通过旁分泌作用于内皮细胞上的血管生成素1型受体——Tie2以及VEGF受体——VEGFR1与VEGFR2，影响ESL的结构，导致肾小球滤过屏障的功能障碍。

上皮细胞足突之间的裂隙隔膜由多种蛋白组成，这种蛋白复合物构成一种类似拉链样结构，通过改变该结构，可以调整裂孔间隙的宽度（孔径）。裂孔膜蛋白复合物中最重要的是nephrin，它是由1241个氨基酸所组成的跨膜糖蛋白，在SD中发挥着黏附分子和信号蛋白的作用。各种细胞外的刺激通过nephrin这种信号蛋白传导到足突所特有的"脂筏"结构，进而影响一系列形成正常足突结构的蛋白，包括ZO-1、podocalyxin、P-cadherin、CD_2AP。

病理状态下，由于各种损伤信号产生多种因子，影响nephrin的表达，改变整个足细胞裂孔膜蛋白复合物的完整性和通透性而损伤足细胞，影响血浆成分如白蛋白的滤过，导致蛋白尿的发生。在众多损伤因子中，比较常见的是高糖、氧化应激、机械牵拉等，使上皮足突融合、脱落，以致蛋白尿的发生、肾小球硬化的形成等等。临床上把主要影响足细胞结构和功能的疾病也称之为足细胞病。

肾小管是肾单位中的另一重要结构，其结构特点为：①充足的长度，能保证在不同节段对滤过液体的处理；②纵形排列，有利于不同节段对液体进行选择处理；③横形相邻，能对不同物质进行横行交换，这在浓缩稀释功能中特别重要；④与血管是交叉排列的，能保证血液流过时仍然可以保持各部分的溶质梯度。除上述结构特点外，肾小管各部分的通透性不同，有利于对溶质的分别处理，如近端小管对许多物质重吸收能力强，能快速地把许多滤过的物质重吸收，而亨利袢上升支对钠离子则需要特殊的泵才能转运；集合管，尤其是髓质部的集合管往往需要特殊的激素作用才能进行转运。肾小管上皮细胞具有极性，这种极性与小管上皮细胞所负担的功能是相呼应的，例如近端小管对葡萄糖的重吸收，需要葡萄糖-钠协同转运子来完成；肾小管基底侧的钠泵利用ATP为能量，将钠离子泵出，钾离子泵入，造成细胞内钠离子浓度较低，为钠离子从管腔侧进入胞内创造出浓度梯度，随着钠离子的进入，葡萄糖同时进入细胞内。正是由于这种管腔侧和基底侧结构的不同才能保证它们的重吸收。

肾小管各段对同一物质重吸收也不同，以对氯化钠代谢为例：每天从肾小球滤过的氯化钠为25 500mmol，其中的65%由近端肾小管重吸收，25%经亨利袢上升支重吸收，此后的肾小管又吸收了7%，因此到达皮髓质交界处集

合管的氯化钠仅有3%。该现象可以通过不同的能量消耗来反映。Na^+-K^+-ATP酶是重吸收钠离子的重要能量基础。近端小管曲部该酶活力很高，说明该段能重吸收大量氯化钠，到近端小管直部活性已有减弱，说明该段氯化钠重吸收比较少，因此实际上肾小球滤过的氯化钠有65%在不到近端小管直部的位置就已被重吸收。在亨利袢髓质上升支部位Na^+-K^+-ATP酶活性也非常高，保证了氯化钠在该段的主动重吸收，此为髓质高渗透压能够维持的重要基础。到了远端集合管，Na^+-K^+-ATP酶活性又出现了一个高峰，由于该处存在着上皮钠通道，可以受醛固酮和许多激素的作用，在不同激素特异性作用下有效启动。此后各段肾小管一直到外髓集合管，Na^+-K^+-ATP酶活性虽有所下降，但始终还保持一定活性。从各段酶的活性就可以判断出不同节段的不同功能。肾小管各段对其他一些物质重吸收或分泌，也可从不同段有关的Ca^{2+}-ATP酶、H^+-ATP酶等的活性得到反映。

19

总结各段肾小管的不同离子转运和生理功能：近端小管最重要的作用是重吸收，而这种重吸收的选择性较差；此外还分泌有机酸和尿酸等物质。髓袢与浓缩稀释功能密切相关。远端小管因为有大量离子通道因而可以进一步精细处理钠、氯、钙等物质的重吸收。集合管则能对滤过的液体进行最后处理，从而精确控制终尿量及各种成分。更为重要的是能制造出某物质非常高的浓度梯度，如氢离子：尿液的pH，可以从4.5至6.5甚至7.0，氢离子浓度因而变化了1000倍，这都与集合管的精密调控密切相关。

（三）肾小球和肾小管相互协调　肾小球和肾小管之间相互协调、相互作用，是两者功能相互影响、相互调节的重要基础。这种作用又被称为肾小球血流动力学的自我调节。正常情况下，尽管有全身血压的经常变化，由于存在自我调节，肾小球的滤过在相当范围内依然相对恒定，对于调节体液平衡、保护肾小球免受压力损害等都具有非常重要的意义。该机制主要通过肌源性，其次是肾小管-肾小球反馈（管-球反馈TGF）来实现。

肌源性机制（myogenic mechanism）：入球小动脉压力增加时，启动入球小动脉平滑肌上的L-型钙通道开放，钙离子内流，与钙调蛋白结合，进而磷酸化，与平滑肌肌球蛋白轻链激酶（MLCK）形成复合物，最终使平滑肌收缩。相反，入球小动脉压力减少的结果是导致去磷酸化，使平滑肌舒张。肌源性机制在肾小球血流改变的急性期发挥重要作用。

肾小管-肾小球反馈（tubulo-glomerular feedback，TGF）在肾小球血流动力学自我调控中也发挥了重要作用。从肾小球滤过的滤液流经肾小管致密斑处，该处的离子通道、主要为钠-钾-氯协同转运子2（NKCC2），通过感受滤液氯离子浓度的改变，产生环氧化酶2（COX_2），与EP4受体结合，激活致密斑产生血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）以及腺苷酸等，调节入球及出球小动脉舒缩改变，从而稳定肾小球的血流和滤过。

（四）肾脏功能应对全身体液平衡情况改变的反应

细胞外液容量和渗透压的改变可以通过多种途径由肾脏进行调节。容量扩张时近端肾小管重吸收减少，到达远端肾小管中的滤过液增加，从而排出水分增加，降低容量；容量减少则GFR降低，滤过减少，另外还可以通过刺激肾素-血管紧张素Ⅱ促进水钠重吸收。除肾脏本身之外，还可通过全身，比如压力改变，通过对颈动脉窦的压力感受器、心房利钠肽分泌等，作用于肾脏。这些机制中中枢神经系统许多神经核也参加，如通过AVP的释放，以达到精密调节的作用。

（五）肾脏的内分泌功能

1. 肾素　由入球小动脉壁上颗粒细胞所分泌。传统上认为：肾素作用于由肝脏产生的血管紧张素原，使其转变为血管紧张素Ⅰ，后者再经过肺的血管紧张素转换酶转化为血管紧张素Ⅱ。AngⅡ为最有活力的成分，通过与其不同受体，主要为1型受体结合，引起众多的生物效应。

入球小动脉颗粒细胞的压力下降，交感神经兴奋（通过β受体）以及通过致密斑刺激前列腺素为调节肾素分泌的主要机制。在上述刺激下，内质网肾素的mRNA表达，产生前前肾素（pre-pro-renin），pre-pro-renin是无活性的，再进入细胞核经过处理后进入高尔基体中进行糖基化作用，产生可调节部分的结构，糖基化颗粒有两种，一种颗粒很快可以被灭活，另外一种颗粒可先变成prorenin（前肾素），经过加工再通过多种机制转变成真正有活性的肾素。细胞内钙离子浓度、cAMP产生以及蛋白激酶A（PKA）是肾素分泌的关键。

AngⅡ与1型受体（AT_1R）相结合后，可以收缩血管平滑肌，兴奋中枢交感神经，以及通过刺激肾上腺分泌醛固酮，再作用于肾脏，促进水钠重吸收，达到提高血压、维持容量等作用。除对循环系统作用以外，对局部组织的肾素血管紧张素系统（RAS）的激活更应该受到重视，其作用包括：促进局部组织细胞增生、肥大、凋亡以及促炎症、改变代谢、氧化应激等。这些作用与许多病理背景下，例如高血压、糖尿病、动脉粥样硬化所造成脏器结构重塑有重要关系。除与AT_1R结合以外，AngⅡ还可以和AT_2R、AT_4R等受体结合而发挥作用。

近来对RAS系统的研究越来越深入，该系统本身存在ACE-AⅡ-AT_1R的对抗轴，即ACE2-Ang（1-7）-MARS，激活后者可拮抗AngⅡ的许多不良病理生理作用，是治疗肾脏病的潜在干预靶点。

肾素的分泌受许多临床因素影响，肾灌注压下降、限盐摄入、失盐为刺激肾素分泌的最主要刺激。交感神经兴奋是刺激肾素分泌的另一重要因素，该作用是通过作用于颗粒细胞表面的β肾上腺素能受体，从而使细胞内cAMP含量上升而致。本机制是在运动、体位改变、寒冷刺激及应用

周围血管阻断药时引起肾素分泌的最主要机制。

许多体液因子可通过内分泌或旁分泌的作用方式调节肾素分泌。如前列腺素、心钠素、一氧化氮或内皮血管舒张因子可以抑制肾素分泌；内皮素、血管加压素、腺苷可直接作用于球旁细胞而刺激肾素分泌。其他体液因子包括组胺、甲状旁腺激素、胰高血糖素、多巴胺等也刺激其分泌，其机制是通过 cAMP 合成。

2. 促红素　主要在低氧状态下表达。促红素最重要的作用是刺激骨髓造血，使红细胞不断产生并成熟。很多因素可以影响到低氧状态诱发的促红素的产生，包括：细胞因子、缺氧诱导因子（HIF）、反应性氧代谢物质、交感神经系统过度兴奋、RAS 系统过度兴奋等等。现在认为促红素不仅作用于骨髓的造血红细胞，还可以作用于许多器官，如脑、肾脏、心脏等，参与很多与缺血、低氧有关的功能保护。

3. 活性维生素 D　是另一个非常重要的肾脏内分泌激素，肾小管上皮细胞有 1α 羟化酶，可以将肝脏生成的 25-$(OH)D_3$变成有高度活性的 1,25-$(OH)_2D_3$。1,25-$(OH)_2D_3$产生后与血中的一种特殊受体蛋白相结合，而后被携带到各组织，进而与维生素 D 的受体相结合，后者为分子量 50～60kDa 的酸性蛋白质，其 DNA 结合部位与类固醇类激素受体相似，均含有两个锌指结构。

1,25-$(OH)_2D_3$作用于胃肠道促进钙的重吸收，除 Ca^{2+} 以外，本激素也可促进磷在肠道吸收。在骨骼，除促进骨骼矿物盐沉着外，还可以促进破骨细胞的活性从而使骨质吸收。甲状旁腺激素与活性维生素 D 交互作用以维持 Ca^{2+} 代谢的平衡。前者可以刺激肾脏 1α-羟化酶的活力，而 1,25-$(OH)_2D_3$则又可抑制甲状旁腺素的合成。此外，活性维生素 D 还与胰岛素分泌的调节、皮肤角化形成及肌肉的发育等有关系。不少实验还提示其对造血组织、免疫系统等也有调节作用。

4. 前列腺素（PGs）　由花生四烯酸经过环氧化酶 1（COX_1）、环氧化酶 2（COX_2）等作用而生成。前列腺素分为舒血管和扩血管两大类，包括前列腺素 PGE_1、PGE_2、PGA_2、PGI_2、$PGF_{2\alpha}$和血栓氧丙烷 A_2（TXA_2）等。环氧化酶在肾脏主要存在于动脉性内皮细胞内，包括肾小球入球和出球小动脉。在肾小球，系膜细胞可以合成 PGE_2、PGI_2、$PGF_{2\alpha}$和 TXA_2。肾小管合成前列腺素主要部位在集合管，特别是髓质部集合管，主要产生 PGE_2，后者还可由肾髓质间质细胞所合成。

前列腺素对肾脏的作用主要是对抗其他一些收缩血管情况（如血管紧张素作用过强）下的作用。由系膜细胞合成及释放的 PGE_2、PGI_2 可以对抗由 AngⅡ、去甲肾上腺素及 AVP 所诱致的系膜细胞收缩作用，也对由上述激素引起的入球小动脉的收缩作用有对抗性影响。PGs 还可以对抗由丝裂原刺激所诱发的系膜细胞增生，PGI_2 参与由多巴胺所诱致的肾血管扩张作用，同时还在由蛋白饮食导致的肾脏血流动力学改变中起一定作用。在肾脏髓质，COX_2 对于维持肾髓质血液循环有重要作用。部分前列腺素族代谢产物可以直接作用于肾小管上皮细胞而影响水钠代谢，其中又以 PGE_2 对集合管上皮细胞作用为主，可以抑制 Na^+ 在该处重吸收使排钠增加。PGE_2 还能抑制细胞对由 AVP 所诱发的水通透性增高的反应，参与了尿液稀释和浓缩过程。

5. 缓激肽　由血管舒缓素（kallikrein）作用于血管舒缓素原而生成。缓激肽对肾脏作用主要也与扩张血管、促进钠排泄等有关。血管舒缓素在肾脏许多部位可以合成，应用免疫组化方法在集合管主细胞附近、皮质邻近入球小动脉附近等都可检测到血管舒缓素或激肽原的 mRNA 表达，提示这些部位的间质细胞在刺激下可能产生激肽从而参与肾脏血流动力学及水钠代谢的改变。虽然尿中可以测得激肽，但由于其半衰期甚短，因此真正生理作用可能仍是局部性的。激肽受体有 BK_1、BK_2 及 BK_3 三种，其中 BK_2 与激肽的主要生理功能有关。肾乳头部为血管舒缓素-激肽系统主要的作用部位，作用结果也主要包括扩张肾脏血管以及促使水、钠排泄。血管紧张素转换酶同时可降解激肽，因此肾素-血管紧张素系统参与了本系统的调节。除此以外本系统还与心房利钠多肽、前列腺素系统以及一氧化氮等系统起交叉作用。

二、肾脏病的病因

免疫异常是肾脏疾病重要病因之一。这是由于肾脏是一个很大的过滤器，全身 1/5 的血流通过肾脏，同时肾脏又是一个屏障性滤过器，一些抗原或抗原抗体复合物容易在滤过过程中停留在肾脏中。此外，肾脏组织中很多结构如基底膜，一旦损伤同时被暴露在血液背景下，可以具有抗原性，进一步原位生成抗原抗体复合物，以致免疫机制激发。也正因此，肾脏病的病理改变大多是弥漫性的。肾脏又是一个非常重要的代谢器官，需要消耗大量氧气，糖代谢过程非常旺盛，所以在糖尿病时由于糖代谢不充分可以在肾脏产生大量超氧化物，很容易损伤肾脏。肾脏内血管分布密集，一些病理情况在造成全身病变的同时可造成肾脏损伤，如肾脏淀粉样变、结缔组织病等。另外，一些血流动力学改变造成肾脏低灌注，也可产生肾脏损害，大多为急性肾损伤（AKI）。近端肾小管为一些重金属，如汞、镉等排泄的主要部位，可产生糖尿等近端小管损伤的临床表现。中药马兜铃酸可以在肾间质排泄，因此长期使用，可以造成严重间质炎症，最后发生肾衰竭。其他包括先天或遗传性疾病（多囊肾、遗传性肾炎）、代谢异常（尿酸性肾病等）、肾血管病变（如肾动脉硬化病、肾硬化、肾动脉栓塞、肾血管性高血压和肾静脉血栓形成等）以及药物和毒物等都是重要的致肾脏损伤的原因。

三、肾脏疾病的基本临床表现

主要是蛋白尿、血尿、水肿、肾功能改变。伴随的临床表现有:高血压、贫血、钙磷紊乱、营养不良等。蛋白尿根据不同的量,分为微量和大量蛋白尿两类;由于肾脏有滤过屏障的功能,蛋白尿又可分为选择性和非选择性,可选用尿常规、24小时尿蛋白(白蛋白)定量及尿白蛋白/尿肌酐比值(A/C)来检测。血尿可分为镜下和肉眼血尿,根据尿红细胞形态及有无红细胞管型可分为小球性和非小球性,是鉴别肾性和非肾性血尿的重要依据。水肿主要是由于肾脏对钠排泄调节障碍和蛋白排泄有关,当肾脏损害出现蛋白尿伴对钠盐调节异常,可以表现为明显水肿,典型的为肾病综合征。

肾脏疾病根据不同临床表现组合,可分为相应临床综合征群,包括:急性肾炎综合征、急性肾(衰)损伤综合征、肾病综合征、急慢性小管间质病、肾血管性疾病、肾乳头坏死性疾病、慢性肾脏病(CKD)[包括终末期肾衰竭(ESRD)]。

四、慢性肾脏病及进展机制

CKD的临床特点是进展性,目前广泛引用美国肾脏病基金会-肾脏疾病生存质量临床实践指南(National Kidney Foundation-Kidney Disease Outcomes Quality Initiative, NKF-K/DOQI)的定义:出现肾脏损伤的标志持续超过3个月,或肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)低于60mL/min·$1.73m^2$持续超过3个月。肾脏损伤的标志包括肾脏病理学检查异常、肾脏影像学检查异常、尿检异常以及有关肾脏疾病的血液检查异常。根据不同的GFR,CKD分为五期。由于蛋白尿本身作为肾脏病标志,对肾脏疾病进展及心血管危险因素的重要意义,在用GFR作评估时,同时加用蛋白尿作为评估指标。

大多数慢性肾脏病都呈进展性,表现为:肾小球滤过率随时间而降低、血肌酐缓慢增高、糖尿病肾病患者蛋白尿加重。

CKD进展机制(图19-1-1)除基础原发疾病未能免除或控制外,更重要的是与肾脏自我持续损害有关。自我持续损害与基础肾脏病无关,是各类肾脏病最终进入到终末期尿毒症的共同途径。其实质是致炎因素、致纤维化因素交替作用下的肾小球硬化、肾小管间质纤维化。当起始的致病因素引起肾小球损伤后,部分肾小球发生硬化,导致肾单位数目减少,健存的肾小球逐渐出现肾小球高压、肾小球肥大,进而出现肾小球损伤,并逐渐发生硬化,健存的肾小球数目继续减少,如此循环最终肾小球完全消失。另一方面健存的肾小管发生高代谢改变,并在蛋白尿、炎症等因素作用下发生小管间质纤维化。肾小管的纤维化催生出无小管的肾小球,这种小球没有滤过功能,受到管周毛细血管进行性闭塞的影响,最终也将出现硬化改变。这种由小管损伤介导的健存肾单位丢失是慢性肾脏病进展过程中的又一个恶性循环。肾小球硬化、肾小管间质纤维化相互交织、相互作用,最终导致肾脏不可逆的完全纤维化。

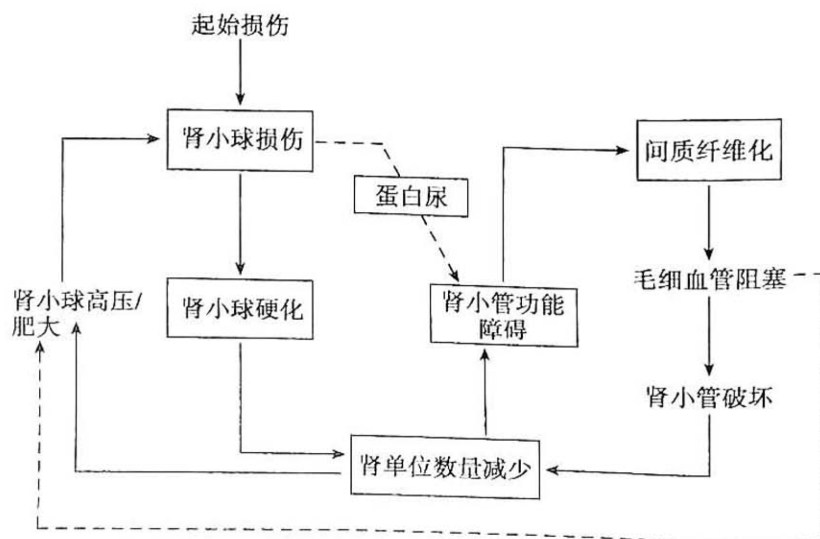


图19-1-1 慢性肾脏病进展的机制

在CKD的进展过程中,有许多机制参与其中,主要有血流动力学改变、代谢性改变、氧化应激和各种细胞因子的产生等。肾脏血流动力学改变引起肾小球毛细血管内压力过高可造成AngⅡ、内皮素等分泌过多,致纤维化因子TGF β增加,激活氧化应激,最终导致肾小球肥大、系膜细胞增生和细胞外基质增多,在葡萄糖代谢异常时这些反应过程会被放大。入球小动脉机械压力刺激可导致系膜细胞或足突细胞局部RAS兴奋、AngⅡ和葡萄糖转运子-1表达增加,并导致VEGF表达增加、炎症通路开放,使炎症趋化因子、黏附因子等表达上调,最终导致细胞外基质积聚、

CKD进展。另外，NADPH氧化酶也是其中一个重要的关键因素，它可被AngⅡ，并通过PIP3的活化启动氧化应激过程。超氧化物与其受体结合可以激活NF-κB，在细胞核内活化的NF-κB与p63等结合可促使细胞外基质的转录，同时可产生很多致纤维化因子、炎症趋化因子、黏附因子，促进成纤维细胞的增生分化，最终参与肾脏纤维化的进程。

由于肾脏具有代偿功能，所以临床表现比较隐匿。同时，由于肾脏病的基本病因难以根除、自身免疫机制持续进行和最终结构重塑的产生，导致肾脏病具有反复发作性。CKD的另一重要特点是全身相关性，在CKD的中后期，会出现一系列的临床并发症，特别是心脑血管问题。许多患者常常在肾功能尚未进展至终末期，就因为心脑血管事件的发生而死亡。因此临床上必须重视CKD患者的全身问题，特别是心血管疾病(CVD)的治疗。

五、CKD与CVD

慢性肾脏病患者发生心血管病的危险远高于普通人群。在接受血透或腹透的患者中，冠状动脉病变的患病率达40%，左室肥厚的患病率更是高达75%。透析患者心血管病的年死亡率近9%，在矫正年龄、性别、种族、糖尿病等因素后，透析患者心血管病的死亡率是普通人群的10～20倍。充血性心力衰竭在慢性肾脏病患者中要比在普通人群中更常见，是这类患者死亡的独立预测因素。

慢性肾脏病患者心血管病的危险因素有两类，传统因素如：高龄、高血压、高血脂、胰岛素抵抗、吸烟、不良的生活方式等，与普通人群相似；肾脏疾病本身特有因素如：蛋白尿、细胞外液容量高、电解质紊乱、贫血、甲状旁腺功能亢进、血管钙化、高同型半胱氨酸血症等。一些新的危险因素也渐为人所知，如炎症、氧化应激、终末糖基化产物、不对称性二甲精氨酸、内皮细胞功能不全(NO合成障碍、血管平滑肌细胞增生方式改变、血管生成作用减低、活化凝血、增加细胞黏附到血管壁)等。此外，透析本身的问题如：动静脉内瘘、透析不充分、透析材料的生物不相容、感染等也是独特的重要危险因素。

在慢性肾脏病的进程中，心肾交互作用，肾衰竭加重了心衰，而心衰加速了慢性肾脏病的进展。在肾大切模型中，健存肾单位肥大，若同时合并心梗而诱发心衰，这种肥大程度将加重，从而预示着慢性肾脏病的加速进展。而心衰的根本机制在于肾脏不能排出过多的水钠。心衰患者的存活率随着肾小球滤过率的降低而降低。

心肾交互的典型即心肾综合征(cardiorenal syndrome)，是在失代偿心衰时出现的肾小球滤过率的降低，目前尚未有统一的定义。有人认为由肾血管收缩引起尿素氮升高、血肌酐上升超过0.3mg/dl，就能诊断心肾综合征，其他的特征还包括利尿药抵抗的水钠潴留以及大多数人收缩压不低于160mmHg，以有别于心源性休克。心肾综合征的发病机制主要有三个方面：神经体液调节异常(水钠代谢的调节激素失衡)、血流动力学异常(包括全身性血流动力学异常及肾内血流动力学异常)以及前两者引起的肾脏低氧与炎性机制。

六、肾脏病的诊断

包括病因诊断、病理诊断和疾病分期诊断。在病因诊断时要注重既往肾脏病史、全身疾病史、药物使用史等；在病理上除了明确基本病理类型外，还需要评估活动性指标；病期诊断主要是CKD的分期诊断。

根据患者的病史、症状及体征，并辅以实验室检查和特殊检查，可以作出正确诊断。要注意的是，症状的严重程度不一定与肾功能损害程度相符，如在微小病变(类脂质肾病)中，水肿、蛋白尿明显而肾功能可基本正常；反之在肾硬化时，患者可无明显症状而肾功能已受严重损害。

在肾脏病的临床检查中，尿液检查有重要意义，可以判断蛋白尿、血尿的有无、明确类型、性质以及定量。对早期肾脏病的筛查、鉴别诊断、疗效判断、危险因素评估及预后等起重要作用。

临床上常用的肾功能测定如下：

(一) 清除率测定 系指肾脏在单位时间内清除血浆中某一物质的能力，推算出肾脏每分钟能清除多少毫升血浆中的该物质，并以标准体表面积纠正，用于测定肾小球滤过率。菊粉清除率比较准确，可作为金标准，但操作较繁，有时可应用放射核素如^{99}锝DTPA、^{51}铬EDTA、^{125}碘油影酸钠(^{125}I-Na-io-thalamate)等方法。除常规检测血肌酐、BUN、内生肌酐清除率外，临床越来越多采用估计的肾小球滤过率(eGFR)公式来评估，如MDRD、C-G、MDRD-EPI等，这些公式在中国人群中的适用性也在不断地得到验证。

(二) 肾血流量测定 临床上常应用对氨马尿酸法，肾血流中对氨马尿酸除自肾小球滤出外，其余几乎全部可被近曲小管分泌，由于用化学法测定较烦琐，目前多以^{125}I-邻碘马尿酸测定肾血浆流量，正常值为600～800ml/min。

其他测定肾血流量方法有：应用其他放射核素(如锝)注射以后从体外测定肾区脉冲数后计算而得、应用多普勒超声扫描法以及PET方法等。

(三) 稀释浓缩试验 最简单的是用测定尿比重方法。测定尿中渗透浓度可更好地反映肾脏稀释浓缩功能。在尿中不含过多蛋白、葡萄糖，以及外源性溶质包括甘露醇、造影剂等时，尿比重与尿渗透压比例极为固定。一般尿比重在1.000～1.001之间时，尿渗透压为50mOsm/(kg·H_2O)，此值为肾脏可能达到的最大稀释能力；尿比重在

1.010时，尿渗透压为300mOsm/(kg·H_2O)，该值与正常血渗透压浓度较相近；尿比重1.020时，尿渗透压为800mOsm/(kg·H_2O)，常表示肾脏已能对尿液进行充分浓缩。

临床上通常测定自由水廓清(free water clearance，CH_2O)值来反映肾脏对水负荷的处理能力即稀释功能，常用下列公式来表示：

$$CH_2O = V - C_{OSM} = V - \frac{U_{OSM} \times V}{P_{OSM}}$$

其中V为单位时间内尿量，U_{OSM}为尿中渗透压，Posm即血渗透压。CH_2O越高表示稀释功能越好。

(四) 尿酸化功能检查　最简单为测定尿pH。在有酸中毒时尿pH>5.5者常表示肾脏有酸化功能障碍。

尿总酸排泄包括可滴定酸、氨的排出总量与尿中排出HCO_3^-之差，在肾脏疾病时决定总酸排泄的各成分可以排泄不正常。除测定上述三成分值以外，测定尿阴离子间隙(urine anion gap)可以有助诊断。

(五) 其他辅助检查　为进一步明确泌尿系统疾病的诊断，可以根据需要作尿液培养、尿路平片、静脉及逆行肾盂造影、膀胱镜检查等。对于器械操作，要注意避免继发泌尿系统感染。放射性核素肾图及肾脏扫描，对分侧肾排泄功能测定和诊断肾脏肿瘤、梗死及尿路梗阻等均有帮助。超声波检查在诊断肾脏囊肿、肿瘤、泌尿道畸形以及鉴别急、慢性肾衰竭有效，应用日益广泛，且可在不宜应用造影剂者中施行。目前电子计算机断层扫描(CT)在国内大城市中应用颇多，可以取得肾脏在不同层次的横断面影像，对肾脏肿块、癌肿、肾周病变等有较高的分辨率。磁共振显像(magnetic resonance imaging，MRI)综合了超声和CT技术的无电离、无损伤优点，不需要造影剂，显像清晰、分辨率高，但价格昂贵。

(六) 肾脏活组织检查　目前已广泛开展，提高了肾实质疾患诊断的正确性，并有利于选择合适的治疗方案及预后的评估。随着免疫学发展以及分子生物学技术的进步，除对肾脏免疫性疾病发病机制有更深入的了解外，对肾小球肾炎的诊断及治疗亦有明显提高。目前除继续开展各种新指标检测、在基层更广泛普及肾活检外，统一的标准化阅片和病理报告尤显重要。

七、肾脏病的治疗

肾脏病的治疗首要为对因治疗。对于急慢性肾脏病要分别予以不同原则，前者以挽救患者生命、恢复肾功能为主要目标；后者以延缓肾脏病进展、控制并发症为主要内容。在疾病的不同阶段，治疗的重点也有所不同。

对于各种原因所致的CKD，治疗为一体化，包括：降压治疗，因为血压与肾脏病进展密切相关，特别是糖尿病CKD患者；降蛋白尿治疗，现在认为蛋白尿在被肾小管重吸收后可通过一系列反应导致小管间质纤维化；强调RAS阻断的重要性，因为在CKD发病机制过程中存在RAS激活，但在临床应用过程中应注意肾小球滤过率下降和血钾升高。其他包括纠正水、电解质和酸碱平衡失调；纠正贫血和继发性甲状旁腺功能亢进；降脂、降尿酸；饮食蛋白的控制；营养不良的纠正等。在CKD的各个阶段，中医药治疗有其独特地位，但要注意中药的肾脏不良作用。对于已进入ESRD患者要适时选择合理的肾脏替代治疗方式。

八、肾脏病展望

肾脏病学在最近二、三十年发展迅速，对肾脏病病因的认识、发病机制的了解以及随之而来的新诊断和治疗方法等都取得很大进展。到目前为止，针对终末期肾衰竭的肾脏替代疗法仍然是所有器官替代疗法中最成功的治疗，使尿毒症患者的生存与生活质量有了根本的变化。

随着糖尿病、高血压等发病率的增加，所导致的肾损害人群的数量也在上升，目前中国CKD人群的患病率已与世界水平相当。由于整个CKD人群的不断增加，进入到终末期的CKD患者数量剧增。在欧美等发达国家，糖尿病、高血压已成为终末期肾衰竭的最主要原因，国内目前虽然还是以IgA肾病为代表的肾小球疾病占首位，但有限的透析登记数据告诉我们，糖尿病、高血压所致的ESRD每年在上升。更为严重的是，国内对此的知晓率非常低，全社会重视程度还远远不够。

得益于材料和技术的进步，血液净化领域的进展非常快，连续性肾脏替代治疗(CRRT)的应用，使一些有严重血流动力学障碍的患者(包括各种多脏器功能衰竭)也得到了有效治疗，目前已广泛开展。血浆净化在临床应用的领域也越来越广泛，所治疗疾病的病种数和患者数都在增加。维持性血液透析的趋势可能是向家庭化的方向发展。腹膜透析的推广应该更符合中国的国情。

肾脏病病因和发病机制的研究，仍然有许多尚未了解。通过对明确的遗传性肾炎家系的研究，对某些基因变异所致蛋白缺陷导致肾炎有了明确的认识；也发现足细胞上M-型磷脂酶A_2受体作为抗原是膜性肾病的可能发病原因；但对大多数所谓的原发性肾小球肾炎的发病机制和病因尚未有突破性进展，比如IgA肾病。因此缺乏病因学的针对性治疗。

在延缓肾脏病进展方面，虽然现在有很多治疗手段包括降压、降蛋白尿、降脂等，也取得了一定的疗效，但仍有相当一部分CKD患者进展至终末期，需要我们今后开展更多的工作，包括机制的探讨、严格的高质量的临床验证等。CKD的许多并发症，如贫血、代谢性骨病、CVD等的预防和治疗也取得相当成绩。如新型红细胞生成刺激剂(ESA)

的研制和应用、新型无钙降磷药物的开发应用、新型维生素D拟似剂、新型降压、降糖药物等，为CKD各种合并症的治疗提供了更多的手段和选择，但仍有大量问题有待解决。AKI常常发生在全身严重病变背景下，如弥散性血管内凝血等，肾脏替代治疗虽有进展但还是存在很多问题，需要我们对生物人工肾等做更深入的研究。

近年来，在肾脏病及其相关领域，国际肾脏病学界依据大量循证医学证据，提出了许多指南，内容涵盖：慢性肾脏病-矿物质和骨异常(CKD-MBD)、肾性贫血、AKI、CKD、透析(血透及腹透)及肾移植等。这些不同的指南为我们临床实践提供了有价值的参考，但大多数指南的循证依据缺乏国人的资料和经验，指南所提出的诊断、分期标准、评价依据、生物标志物的应用、推荐的治疗方法等是否完全适合国人，有待验证。更重要的是，中国肾脏病学界应该利用我们自己丰富的临床资料，按照循证医学的要求，积极开展大规模、多中心、前瞻性的各种临床研究。期望在不远的将来，国际新指南的制定或现有指南的完善、更新中有我们国人的资料，甚至提出中国人自己的各种指南。

中国的透析登记开始有十多年，但仅在少数几个地方得到了坚持，目前刚起步的全国性透析登记工作有划时代的意义，质量和坚持是该项工作的生命力。

总而言之，肾脏疾病已成为当前严重的医学和社会问题，重视对它的认识、不断的研究和探讨不仅是医学界义不容辞的责任，也是对全社会应尽的义务。

参考文献

1. 林善锬.当代肾脏病学.上海：上海科学教育出版社，2001.
2. Kirsten M, Madsen Søren Nielsen C, Craig Tisher. Anatomy of the kidney//B M Brenner. the Kidney. 8th ed. W B Saunders, 2007.
3. Abboud H, Henrich WL. Stage IV chronic kidney disease. N Engl J Med, 2010, 362(1): 56-65.
4. James MT, Hemmelgarn BR, Tonelli M. Early recognition and prevention of chronic kidney disease. Lancet, 2010, 375(9722): 1296-1309.
5. Poff JA, Hecht EM, Ramchandani P. Renal imaging in patients with renal impairment. Curr Urol Rep, 2011, 12(1): 24-33.
6. Tonelli M, Muntner P, Lloyd A, et al. Using proteinuria and estimated glomerular filtration rate to classify risk in patients with chronic kidney disease: a cohort study. Ann Intern Med, 2011, 154(1): 12-21.

19

第二章　急性肾损伤

第一节　急性肾损伤

滕杰　丁小强

急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)是由各种病因引起短时间内肾功能快速减退而导致的临床综合征，表现为肾小球滤过率(glomerular filtration rate, GFR)下降，同时伴有氮质产物如肌酐、尿素氮等潴留，水、电解质和酸碱平衡紊乱，重者出现多系统并发症。AKI是涉及临床各科的常见危重病症，其发病率在综合性医院为3%～10%，在重症监护病房为30%～60%，危重AKI患者死亡率高达30%～80%，存活患者约50%遗留永久性肾功能减退，部分需要终身透析，防治形势十分严峻。

AKI以往称为急性肾衰竭，近年来研究证实轻度肾功能急性减退即可导致患者病死率明显增加，故将急性肾衰竭改称为AKI，期望能在疾病早期识别，并进行有效干预。

【病因】

AKI有广义和狭义之分，广义AKI可分为肾前性、肾性和肾后性三类。狭义AKI仅指急性肾小管坏死(acute tubular necrosis, ATN)，是AKI最常见类型，约占全部AKI的75%～80%，通常由缺血或肾毒性因素所致。

(一) 肾前性AKI病因　肾前性AKI又称肾前性氮质血症，指各种原因引起的肾脏血流灌注降低所致的缺血性肾损伤，约占AKI的55%，是ATN最常见病因。缺血性肾损伤分为四个阶段：起始期、进展期、持续期及恢复期。常见病因包括有效血容量不足、心排血量降低、全身血管扩张、肾血管收缩和肾自主调节反应障碍等五大类。见表19-2-1。

表 19-2-1　肾前性急性肾损伤主要病因

分　类	常见病因
有效血容量不足	①出血：外伤、手术、产后、出血性疾病；②胃肠道体液丢失：呕吐、腹泻、引流；③肾脏液体丢失：利尿药应用过度、尿崩症、肾上腺皮质功能不全；④皮肤黏膜体液丢失：烧伤、高热；⑤向细胞外液转移：胰腺炎、挤压综合征、低白蛋白血症
心排血量降低	①心脏疾病：心肌病、瓣膜病、心包炎、心律失常；②肺动脉高压、肺栓塞；③正压机械通气
全身血管扩张	①药物：降压药、麻醉药；②脓毒血症；③肝硬化失代偿期（肝肾综合征）；④过敏反应
肾血管收缩	①药物：肾上腺素、去甲肾上腺素、麦角胺；②高钙血症；③脓毒血症
肾血流自主调节反应障碍	血管紧张素转换酶抑制药、血管紧张素Ⅱ受体拮抗药、非甾体类抗炎药、环孢素等

（二）肾性 AKI 病因　肾性 AKI 由各种原因导致的肾单位和间质、血管损伤所致。以肾缺血和肾毒性物质导致肾小管上皮细胞损伤（如 ATN）最为常见，其他还包括急性间质性肾炎、肾小球疾病、血管疾病和肾移植排异反应等五大类，约占 AKI 的 40%。见表 19-2-2。

肾毒性 ATN 由各种肾毒性物质引起，包括外源性及内源性毒素。肾脏血供丰富，且可通过逆流倍增机制及特殊转运子使肾髓质间质和小管腔内毒性物质浓度增高数十倍，小管上皮细胞的代谢作用还可使某些毒素转化为毒性更强的代谢物，均易造成小管上皮细胞损伤。肾毒性 ATN 发生机制主要与直接小管损伤、肾内血管收缩、肾小管梗阻等有关。外源性肾毒素以药物最为常见，近年来一些新型抗生素和抗肿瘤药物引起的肾毒性 ATN 日益增多，其次为重金属、化学毒物、生物毒素及微生物感染等。见表 19-2-3、表 19-2-4。

表 19-2-2　肾性急性肾损伤主要病因

分　类	常见病因
肾血管疾病	①肾动脉：血栓形成、粥样硬化斑块、主动脉夹层、大动脉炎；②肾静脉：血栓形成、静脉受压
肾小球疾病和肾脏微血管疾病	①炎症：急性或急进性肾小球肾炎、慢性肾小球肾炎急性发作、狼疮性肾炎等；②微血管病：溶血性尿毒症综合征、血栓性血小板减少性紫癜、弥散性血管内凝血；③血管痉挛：恶性高血压、先兆子痫、高钙血症、硬皮病
急性间质性炎症	①过敏性间质性肾炎：如药物、食物、有毒物质等；②感染：细菌、病毒、真菌等；③肿瘤浸润：淋巴瘤、白血病、类肉瘤等
急性肾小管坏死	①缺血性：肾前性 AKI 持续发展；②外源性毒素；③内源性毒素
肾移植排异反应	

表 19-2-3　引起急性肾小管坏死的主要外源性肾毒性物质

分　类	常见肾毒性物质
肾毒性药物	①抗菌药物：a. 氨基糖苷类抗生素；b. 糖肽类抗生素：黏菌素、多黏菌素、万古霉素、第一代头孢菌素等；c. 两性霉素 B；d. 磺胺类药：磺胺嘧啶等；②对比剂（造影剂）；③肿瘤化疗药物：顺铂、甲氨蝶呤、丝裂霉素等；④免疫抑制剂：环孢素、他克莫司、青霉胺；⑤利尿药：汞利尿药；⑥其他药物：非甾体类解热镇痛药、麻醉药（氨氟醚、加卤乙醚等）、右旋糖酐、大剂量甘露醇、甘油注射液、安非他明、海洛因、甲氧咪胺等
工业毒物	①重金属：汞、镉、砷、铀、铬、锂、锑、铋、钡、铅、铂等；②化合物：氰化物、四氯化碳、甲醇、甲苯、乙烯二醇、氯仿等；③杀菌消毒剂：甲酚、间苯二酚、甲醛等；④杀虫剂及除草剂：有机磷、百草枯、毒鼠强等
生物毒素	蛇毒、蝎毒、黑蜘蛛毒、青鱼胆毒、蜂毒及毒蕈等
微生物毒素及其代谢产物	严重细菌感染、金葡菌脓毒症、革兰阴性杆菌脓毒症、军团菌感染、真菌感染、重症病毒感染如流行性出血热、钩端螺旋体病等

表 19-2-4　引起急性肾小管坏死的主要内源性肾毒性物质

肾毒性物质及病因分类	常见临床疾病及诱因
肌红蛋白	
肌肉损伤	创伤、电休克、低温、高热等
肌肉运动过度	癫痫、谵妄状态、体育运动等
肌肉缺血	长时间压迫(如昏迷)、大血管损伤(血栓栓塞、动脉夹层)
代谢性疾病	低钾血症、低磷血症、低钠血症、高钠血症、糖尿病酮症酸中毒、高渗状态
感染	流感、感染性单核细胞增多症、军团菌病、破伤风
毒素	乙醇、异丙醇、乙二醇、甲苯、蛇毒、虫毒
药物	可卡因、3-羟基-3 甲基戊二酸辅酶 A(HMG CoA)-还原酶抑制剂、苯丙胺、苯环己哌啶、麦角酸二乙酰胺、二醋吗啡(海洛因)、美沙酮、大剂量水杨酸、琥珀酰胆碱
免疫性疾病	多发性肌炎、皮肌炎
遗传性疾病	肌磷酸化酶缺乏、磷酸果糖激酶缺乏、肉碱十六烷基转移酶缺乏、肌腺苷酸脱氨酶缺乏
血红蛋白尿	
免疫性	输血反应
感染及毒素	疟疾、毒蛇咬伤、梭状芽胞杆菌感染(破伤风)、毒蜘蛛咬伤
药物及化学物质	苯胺、砷化三氢、蚕豆、肼苯达嗪、奎尼丁、甲基多巴、苯酚、甲酚、丙三醇
遗传性疾病	葡萄糖-6-磷酸酶缺乏、阵发性睡眠性血红蛋白尿、行军性血红蛋白尿
机械性损伤	机械瓣膜、体外循环、微血管病性溶血性贫血、蒸馏水综合征(静脉注射、经尿道前列腺切除术)
高尿酸血症伴高尿酸尿	
原发性尿酸生成增多	次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶缺乏
继发性尿酸生成增多	恶性肿瘤化疗(特别是淋巴增殖性疾病和骨髓增生性疾病)
混合性因素	骨髓瘤轻链、草酸盐(如乙二醇毒性)、肿瘤溶解产物

此外,感染性疾病如肾出血热综合征、钩端螺旋体病和大肠杆菌感染引起的溶血尿毒症综合征等也可引起 AKI。

(三)肾后性 AKI 病因　肾后性 AKI 是指急性尿路梗阻,双侧尿路梗阻或孤立肾单侧尿路梗阻均可致肾后性 AKI,约占 AKI 的 5%。梗阻可发生在从肾盂到尿道的尿路任何部位。常见原因包括结石、肿瘤、前列腺肥大、肾乳头坏死、血凝块以及腹膜后疾病等,腹膜后疾病后者包括腹膜后纤维化、结肠癌、淋巴瘤等。尿路功能性梗阻主要是指神经源性膀胱。尿酸盐、草酸盐、阿昔洛韦、磺胺类、甲氨蝶呤及骨髓瘤轻链等可在肾小管内形成结晶,导致肾小管梗阻。

【发病机制】

不同病因 AKI 的发病机制不同。肾前性 AKI 是肾灌注减少导致血流动力学介导的 GFR 降低,如果肾灌注减少能在 6 小时内纠正,则血流动力学所致损伤可以逆转,肾功能也可迅速恢复。若低灌注持续,则小管上皮细胞明显损伤,继而发展为 ATN。不同病因、不同病理损害类型 ATN 可以有不同的始动机制和持续发展因素,但均涉及 GFR 下降及小管上皮细胞损伤两个方面。毒性物质所致 ATN,大多发生在多因素综合作用基础上,如老年、合并糖尿病等,常有缺血性因素参与。

(一)缺血性肾损伤

1. GFR 下降机制　ATN 患者 GRF 显著降低的主要原因是肾小管损伤、血流动力学异常及炎症。肾脏灌注减少和炎症均可加重小管损伤,小管损伤引起小球滤过液反漏和小管内阻塞。肾内血管收缩降低肾小球内毛细血管静水压和血浆流量,从而直接导致 GFR 下降。

(1)肾小管阻塞学说:指坏死小管上皮细胞及微绒毛碎屑、细胞管型或血红蛋白、肌红蛋白等阻塞肾小管,导致阻塞部位近端小管腔内压升高,继而使肾小球囊内压升高,引起肾小球滤过停止。

(2)反漏学说:指小管上皮受损后坏死、脱落,肾小管管壁出现缺损和剥脱区,管腔与肾间质直接相通,致使小管腔中原尿液反流至肾间质,引起肾间质水肿,压迫肾单位,加重肾缺血,使 GFR 进一步降低。

(3)管-球反馈机制:缺血、肾毒素等因素引起急性肾小管损伤,致使该段肾小管重吸收钠、氯等明显减少,管腔内钠、氯浓度增加,经远端小管致密斑感应引起入球小动脉分泌肾素增多,继之血管紧张素Ⅰ、Ⅱ增加,使入球小动脉和肾血管收缩,肾血管阻力增加,GFR 下降。肾小管血供显著减少,则使 GFR 进一步降低。

(4)肾血流动力学改变:严重血容量不足时,肾血流量明显减少,入球小动脉收缩,使肾灌注压明显降低,引起肾

皮质缺血和ATN。此时即使迅速扩容使肾血流量增加，GFR仍不能恢复，提示在ATN早期，就存在肾内血流动力学改变和肾血流分布异常。缺血后肾血流动力学紊乱发生机制尚不清楚，可能与肾交感神经活性增强引起肾血管收缩、肾组织内肾素-血管紧张素系统激活、肾内前列腺素系统失衡、内皮损伤使内皮素产生增多及一氧化氮产生减少等有关。生理状况下，肾脏外髓氧分压较低，缺血再灌注后肾皮质和乳头部位氧分压有所改善，但外髓氧分压仍较低，故缺血性肾损伤以外髓部位最为严重。髓质淤血缺氧首先影响袢升支粗段肾小管细胞血供，由于袢升支粗段是高耗能区，对缺氧异常敏感。袢升支粗段损伤可使T-H糖蛋白易在粗段中沉积，引起远端小管腔阻塞及管腔液外溢，故髓质淤血可能也是缺血性ATN重要发病机制之一。

迄今尚难用一个学说来解释ATN的全部现象，各学说之间是相互联系和交错发生的。

2. 缺血性肾损伤的细胞生物学改变　缺氧是导致小管上皮细胞功能异常的根本原因。缺血首先引起细胞ATP储存减少，并继发一系列生化改变，如ATP消耗、细胞内游离钙离子增加、大量氧自由基生成、细胞内酸中毒、多种磷脂酶激活、细胞骨架损伤等。缺血性或中毒性ATN恢复期，随着坏死小管上皮细胞被清除、小管细胞再生及小管完整性逐渐修复，肾功能逐步恢复。小管上皮细胞的再生和修复受许多因素影响，如表皮生长因子、转化生长因子-α、胰岛素样生长因子和肝细胞生长因子等。在缺血性或中毒性ATN动物模型中发现，给予上述生长因子，可促进细胞再生，加快肾功能恢复。

（二）急性肾毒性损伤　肾毒性物质可引起肾小管直接及间接损伤。老年、糖尿病、低血压及有效血容量不足（如充血性心力衰竭、肝硬化、低白蛋白血症）、原先存在慢性肾脏病、同时合用其他毒性药物患者对肾毒性药物更为敏感。

造影剂、环孢素、他克莫司、非甾体类抗炎药等可引起肾内血管收缩导致缺血性肾损伤。表现为肾血流量及GFR快速下降，严重者小管细胞坏死。造影剂还可通过产生活性氧和高渗刺激，直接损伤小管上皮细胞。

抗生素和抗肿瘤药物大多通过小管上皮细胞直接毒性作用和（或）小管内梗阻引起ATN。氨基糖苷类抗生素可蓄积在小管上皮细胞内，引起局部氧化应激及细胞损伤，最终引起ATN。两性霉素B可直接损伤近端肾小管上皮细胞及引起肾内血管收缩导致剂量依赖性AKI。顺铂、卡铂等可蓄积在近端肾小管引起AKI，常伴有低钾、低镁血症，潜伏期7～10天。异环磷酰胺可引起出血性膀胱炎、血尿及急、慢性肾功能减退。阿昔洛韦、磺胺类药物等可在小管内形成结晶，导致小管内梗阻。

内源性肾毒性物质包括钙、肌红蛋白、血红蛋白、尿酸盐、草酸盐、骨髓瘤轻链等。高钙血症可通过肾内血管收缩、强制利尿致使有效血容量不足等机制导致GFR下降。肌红蛋白、血红蛋白可引起肾内氧化应激，损伤小管上皮细胞，并形成小管内管型；还可抑制一氧化氮，引起肾内血管收缩导致缺血。低容量或酸中毒可促进小管内管型形成。某些化合物，如乙二醇（草酸钙代谢物）、甲氨蝶呤及多发性骨髓瘤轻链等，其原形或代谢产物可以凝结，造成小管内梗阻。

（三）急性肾间质损伤　主要见于急性间质性肾炎（acute interstitial nephritis，AIN）。主要病因有三大类，包括药物（青霉素类、头孢菌素类、磺胺类及非甾体类抗炎药等）、感染（细菌或病毒感染等）和自身免疫性疾病（系统性红斑狼疮、干燥综合征、冷球蛋白血症及原发性胆汁性肝硬化等）。药物所致AIN发病机制主要为Ⅳ型变态反应。

（四）肾后性AKI发病机制　尿路发生梗阻时，尿路内反向压力首先传导至肾小球囊腔，由于肾小球入球小动脉代偿性扩张，早期GRF尚能暂时维持正常。如果短时间内梗阻无法解除，GFR将逐渐下降。当梗阻持续12～24小时，肾血流量、GFR、肾小管内压力均降低，肾皮质大量区域出现无灌注或低灌注状态。

【病理】

由于病因及病变严重程度不同，病理改变可有显著差异。肉眼见肾增大而质软，剖面可见髓质呈暗红色，皮质肿胀，因缺血而呈苍白色。典型缺血性AKI光镜检查见肾小管上皮细胞片状和灶性坏死，从基膜上脱落，小管腔管型堵塞。管型由未受损或变性上皮细胞、细胞碎片、Tamm-Horsfall黏蛋白和色素组成。缺血性肾损伤时近端小管S_3段坏死最为严重，其次为亨利袢升支粗段髓质部分，基底膜常遭破坏。如基底膜完整性存在，则小管上皮细胞可迅速再生，否则上皮不能再生。肾毒性AKI形态学变化最明显部位在近端肾小管曲部和直部，小管细胞坏死不如缺血性明显。AIN病理特征是间质炎症细胞浸润，包括T淋巴细胞和单核细胞，偶尔有浆细胞及嗜酸性粒细胞。嗜酸性粒细胞浸润是药物所致AIN的重要病理学特征。

【临床表现】

AKI的临床表现差异很大，与病因和所处病程不同阶段有关，包括原发疾病、AKI所致代谢紊乱以及并发症三个方面。

ATN是肾性AKI最常见类型，其临床病程可分为三期：

1. 起始期　患者遭受缺血或毒性物质等打击，但尚未发生明显肾实质损伤。在此阶段，如能及时采取有效措施，常可阻止病情进展，一般持续数小时到数天，患者常无明显临床症状。

2. 维持期　此阶段肾实质损伤已经形成，GFR降至5～10ml/min以下，一般持续1～2周，也可长达数月。

多数患者由于GFR降低引起进行性尿量减少伴氮质

血症。尿量<400ml/d称为少尿，<100ml/d称为无尿，但也有患者可无少尿，氮质血症期内尿量在500ml/d以上，称为非少尿型AKI。血肌酐和尿素氮进行性升高，其升高速度与体内蛋白分解状态有关。不论尿量是否减少，随着肾功能减退，临床上出现一系列尿毒症表现，主要是尿毒症毒素潴留和水、电解质及酸碱平衡紊乱所致。AKI全身表现包括消化系统症状，如食欲缺乏、恶心、呕吐、腹胀、腹泻等，严重者可发生消化道出血；呼吸系统表现主要是容量过多导致的急性肺水肿和感染；循环系统多由于尿少及水钠潴留，出现高血压及心力衰竭、肺水肿表现，因毒素滞留、电解质紊乱、贫血及酸中毒引起心律失常及心肌病变；神经系统受累可出现意识障碍、躁动、谵妄、抽搐、昏迷等尿毒症脑病症状；血液系统受累可有出血倾向及贫血。感染是AKI常见而严重的并发症。在AKI同时或在疾病发展过程中还可合并多个脏器功能衰竭，死亡率高。

水、电解质和酸碱平衡紊乱主要表现为水过多、代谢性酸中毒、高钾血症、低钠血症、低钙和高磷血症等。水过多常见于水分控制不严格，摄入量或补液量过多，出水量如呕吐、出汗、伤口渗液量等估计不准确以及液体补充时忽略计算内生水。在少尿期因尿液排钾减少，若同时存在高分解状态，可使细胞内钾大量释放，加之酸中毒使细胞内钾转移至细胞外，可在数小时内发生严重高钾血症。高钾血症可无特征性临床表现，严重者出现房室传导阻滞、窦性静止、室内传导阻滞甚至心室颤动。高钾血症的心电图改变可先于高钾临床表现出现，故心电图监护甚为重要。当同时存在低钠、低钙血症或酸中毒时，高钾血症心电图表现更为显著。AKI时由于肾小管泌酸和重吸收碳酸氢根下降，酸性代谢产物排出减少，致使阴离子间隙增高，血浆碳酸氢根浓度逐日下降，在高分解状态时降低更多更快。

3. 恢复期　此阶段小管细胞再生、修复，肾小管完整性恢复，GFR逐渐恢复正常或接近正常范围。进行性尿量增多是肾功能开始恢复的标志，达2.5L或以上称多尿。血肌酐逐渐下降，但血肌酐下降比尿量增多滞后数天。多尿期早期，肾脏仍不能充分排出血中氮质代谢产物、钾和磷，故此时仍可发生高钾血症，持续多尿则可发生低钾血症、失水和低钠血症。

根据病因、病情轻重程度、多尿期持续时间、并发症和年龄等因素，AKI患者在恢复时间可有较大差异。与GFR相比，肾小管上皮细胞功能（溶质和水重吸收）的恢复相对延迟，常需数月后才能恢复。部分患者最终遗留不同程度的肾脏结构和功能损害。

【辅助检查】

（一）尿液检查　不同病因所致AKI的尿检异常表现不同。肾前性AKI时无蛋白尿和血尿，可见少量透明管型。ATN时可见少量尿蛋白，以小分子蛋白为主；尿沉渣检查可见肾小管上皮细胞、上皮细胞管型和颗粒管型及少许红、白细胞等，但在重金属中毒时常有大量蛋白尿和肉眼血尿。新鲜尿液镜检有助于发现一些具有重要诊断意义的细胞成分，如管型、嗜酸性粒细胞等。因肾小管重吸收功能损害，尿比重降低且较固定，多在1.015以下，尿渗透浓度<350mOsm/L，尿与血渗透浓度之比<1.1；尿钠含量增高；滤过钠排泄分数（FE_{Na}）常>1%。应注意尿液诊断指标的检查须在输液、使用利尿药前进行，否则影响结果。肾小球肾炎所致AKI常可见明显蛋白尿和（或）血尿，以变形红细胞为主，FE_{Na}<1%。ATN时可有少量蛋白尿，且以小分子蛋白为主；血尿较少，为非畸形红细胞；可有轻度白细胞尿，药物所致者可见少量嗜酸性粒细胞，当尿液嗜酸性粒细胞占总白细胞比例大于5%时，称为嗜酸细胞尿；可有明显肾小管功能障碍的表现，FE_{Na}>1%。肾后性AKI尿检异常多不明显，可有轻度蛋白尿、血尿，合并感染时可出现白细胞尿，FE_{Na}<1%。AKI时尿检常见异常见表19-2-5。

表19-2-5　急性肾损伤时常见的尿液镜检异常

病因	尿液检查
肾前性	正常或透明管型
肾性	
小管细胞损伤	棕色颗粒管型、上皮细胞管型
间质性肾炎	脓尿、血尿、轻度蛋白尿、颗粒管型、上皮细胞管型、嗜酸性粒细胞
肾小球肾炎	血尿、显性蛋白尿、红细胞管型、颗粒管型
肾血管性疾病	正常或血尿、轻度蛋白尿
肾后性	正常或血尿、颗粒管型、脓尿

（二）血液检查　可有轻度贫血；血肌酐和尿素氮进行性升高，高分解代谢者升高速度较快，横纹肌溶解引起的血肌酐升高更快；血清钾浓度常升高；血pH值和碳酸氢根离子浓度降低；血清钠浓度正常或偏低；血钙降低，血磷升高。

（三）尿路影像学检查　有助于急、慢性肾功能减退鉴别，并了解AKI病因，以超声显像为首选。超声显像或X线平片发现固缩肾或皮质变薄提示慢性肾功能减退，肾脏增大则提示AKI以及急性炎症、浸润性病变和梗阻。双肾体积明显不对称应考虑肾大血管疾病。静脉尿路造影在AKI时易加重肾损害且显影效果差，应慎用。逆行性造影有助于进一步明确有无尿路梗阻，但并发症较多，应严格掌握适应证。疑有肾动脉栓塞、肾动脉或肾静脉血栓者，可行肾动静脉彩色超声显像、放射性核素检查、CT或MRI肾血管成像，仍不能明确者可行肾血管造影。

（四）肾活检　肾活检是AKI鉴别诊断的重要手段。在排除肾前性及肾后性病因后，拟诊肾性AKI但不能明确病因时，若无禁忌证，应尽早进行肾活检，以便及早实施针对性治疗，但需注意AKI患者即使无全身出血倾向，肾穿

刺后仍可发生出血及动静脉瘘等并发症。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　根据原发病因、肾功能急性减退（血肌酐和尿量），结合相应临床表现、实验室与影像学检查，一般不难作出诊断。首先判断患者是否存在肾损伤及其严重程度，是否存在需要紧急处理的严重并发症；其次评估肾损伤发生时间，是否为急性发生及有无基础慢性肾脏病；最后查明 AKI 病因，应仔细甄别每一种可能的 AKI 病因。

既往有关 AKI 诊断标准并不统一。近年来较多采用的是 2002 年美国急性透析质量组（Acute dialysis quality initiative group，ADQI）制定的 RIFLE 标准和 2005 年 AKI 网络制定的 AKIN 标准。2012 年，改善全球肾脏病预后组织（Kidney Disease：Improving Global Outcomes，KDIGO）制定的 AKI 临床实践指南，提出 AKI 临床诊断标准为：48 小时内血肌酐升高≥0.3mg/dl（≥26.5μmol/L），或者 7 天内血肌酐较基础值升高≥50%，或者尿量减少[尿量<0.5ml/(kg·h)，持续时间≥6 小时]。见表 19-2-6。

表 19-2-6　急性肾损伤的分期标准

分期	血肌酐标准	尿量标准
1 期	绝对升高≥26.5μmol/L(≥0.3mg/dl) 或相对升高≥50%，但<1 倍	<0.5ml/(kg·h)（持续时间≥6h，但<12h）
2 期	相对升高≥1 倍，但<2 倍	<0.5ml/(kg·h)（持续时间≥12h，但<24h）
3 期	升高至≥354μmol/L(≥4.0mg/dl) 或相对升高≥2 倍 或开始肾脏替代治疗 或<18 岁患者 eGFR 下降至<35ml/(min·1.73m²)	<0.3ml/(kg·h)（持续时间≥24h） 或无尿≥12h

需注意单独用尿量改变作为诊断与分期标准时，必须考虑到影响尿量的一些因素如尿路梗阻、血容量状态、使用利尿药等。而影响血肌酐的因素众多，且敏感性较差，并非最佳肾损伤标志物。现已发现血液和尿液中一些分子可作为 AKI 早期诊断的生物学标志物，如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）、肾损伤分子-1（KIM-1）、血胱抑素 C（cystatin C）和白介素 18（IL-18）等在早期诊断 AKI 中的价值已获得认可。但上述标志物的敏感性和特异性以及临床推广可行性等方面仍有待于进一步验证。

由于目前临床上诊断 AKI 及判断其分期的常用指标血肌酐、尿量和 GFR 等只有在肾功能严重减退时才出现异常，不利于早期诊断。因此，所有 AKI 高危患者尤其是伴有大手术、暴露于肾毒性药物等潜在 AKI 病因时均应密切监测肾功能变化，以及早发现并诊断 AKI。

（二）鉴别诊断　详细询问病史及体格检查有助于寻找 AKI 可能的病因。先筛查肾前性和肾后性因素，再评估可能的肾性 AKI 病因，确定为肾性 AKI 后，尚应鉴别是肾小球、肾血管抑或肾间质病变引起。不同病因、不同病理改变所致的 AKI 其早期治疗存在很大差异。系统筛查 AKI 肾前性、肾性、肾后性病因有助于尽早准确诊断及针对性治疗。注意识别慢性肾功能减退基础上的 AKI。

1. 是否存在肾功能减退　对 AKI 高危患者应密切监测尿量及血肌酐。

2. 是否存在需要紧急处理的严重并发症　肾功能减退常引起内环境紊乱，严重者可发生猝死，需及时识别。部分患者临床表现隐匿，故对于近期未行生化检查的少尿或无尿患者，初诊需常规进行心脏听诊、心电图及血电解质生化检查，快速评估其是否存在需要紧急处理的并发症如严重高钾血症等。

3. 是否为 AKI　肾功能减退患者应明确是急性或慢性，慢性肾脏病各个阶段都可出现各种病因导致的急性加重，通过详细病史询问、体格检查和相关实验室及影像学检查可资鉴别。见表 19-2-7。

4. 与肾前性少尿鉴别　肾前性氮质血症是 AKI 最常见病因，应详细询问病程中有无引起容量绝对不足或相对不足的原因，包括呕吐、腹泻、食欲缺乏、严重充血性心力衰竭、利尿药使用不当等。此外，还要注意询问近期有无血管紧张素转换酶抑制药、血管紧张素Ⅱ受体拮抗药、非甾体类抗炎药等药物应用史。体检时应注意有无容量不足的常见体征，包括心动过速、全身性或体位性低血压、黏膜干燥、皮肤弹性差等。肾前性 AKI 时，实验室检查可见血肌酐和尿素氮升高，但氮质血症程度一般不严重。尿沉渣常无异常改变，尿液浓缩伴尿钠下降，肾衰指数常<1，尿钠排泄分数（FE_{Na}）常<1%。见表 19-2-8。肾衰指数及 FE_{Na} 计算公式如下：

$$\text{肾衰指数}=\frac{\text{尿钠}}{\text{尿肌酐/血肌酐}}$$

$$FE_{Na}=\frac{\text{尿钠/血钠}}{\text{尿肌酐/血肌酐}}\times 100\%$$

FE_{Na} 有助于判断 AKI 病因。在碱中毒伴尿液中碳酸氢钠含量升高导致尿钠排泄增加时，可采用尿氯排泄分数（FE_{Cl}）。服用利尿药的肾前性 AKI 患者，受利尿药利钠作用影响，FE_{Na} 也可>1%，此时可改用尿尿素排泄分数（FE_{urea}），计算方法与尿钠排泄分数类似，FE_{urea}<35%提示

表 19-2-7 急性与慢性肾功能减退的鉴别诊断

	急性肾损伤	慢性肾功能减退
病史		
病因线索	有引起急性肾损伤的病史，如导致有效血容量不足的各种疾病和血容量不足表现（体位性低血压、低血压等）、肾毒性药物或毒物接触史、泌尿系梗阻等	①存在慢性肾脏病的病因，如有引起慢性肾脏病的疾病（系统性红斑狼疮等）或长期应用肾毒性药物； ②慢性肾脏病的表现，如较长时间水肿、腰酸、尿泡沫增多、蛋白尿和血尿史
肾功能减退病程	肾功能快速减退表现，如短时间内出现进行性加重的尿量减少、胃肠道症状甚至血肌酐进行性升高	较长时间的夜尿增多、乏力、食欲缺乏和面色苍白等
体检	由血容量不足所致者可见皮肤干燥、弹性差，脉搏加快，低血压或脉压缩小；由药物所致者可见皮疹；严重肾后性梗阻可见腹部肿块。因尿量减少出现水钠潴留时，可见水肿，甚至肺部湿啰音	贫血貌、头发干枯等
实验室及影像学检查		
肾脏大小	正常或增大	缩小*
贫血	病程较短时不明显**	明显
肾性骨病	无	可有

注：*糖尿病肾病、多囊肾、肾淀粉样变和多发性骨髓瘤等所致慢性肾功能减退时，肾脏不缩小

**急性肾损伤患者肾功能长时间不恢复，原有慢性贫血或导致贫血病因（如严重感染、出血、溶血等）时，也可出现贫血

表 19-2-8 急性肾损伤时的尿液诊断指标

尿液检查	肾前性氮质血症	缺血性急性肾损伤
尿比重	>1.018	<1.012
尿渗透压[mOsm/(kg·H_2O)]	>500	<250
尿钠(mmol/L)	<10	>20
尿肌酐/血肌酐	>40	<20
血尿素氮(mg/dl)/血肌酐(mg/dl)	>20	<10～15
钠排泄分数	<1%	>1%
肾衰指数	<1	>1
尿沉渣	透明管型	棕色颗粒管型

肾前性 AKI。此外，当尿液中出现过量碳酸氢钠、葡萄糖、甘露醇等无法重吸收溶质时，FE_{Na}也常>1%。慢性肾病、ATN、梗阻性肾病晚期，FE_{Na}、FE_{urea}也均不可靠。肾前性AKI时，血尿素氮（mg/dl）/血肌酐（mg/dl）比值常大于20∶1，也有助于鉴别诊断。正常成人或无并发症的慢性肾功能减退者其比值为10∶1。肾后性AKI时由于肾小管功能未受损，低尿流速率导致小管重吸收尿素增加，使肾后性少尿时血尿素氮/血肌酐不成比例增加，可超过10～15∶1，甚至更高。血尿素氮/血肌酐比值增加还需排除胃肠道出血、其他应激伴有的尿素产生增多及肾功能不全蛋白质摄入过多。

对无尿标本者，可行中心静脉压测定，ATN者一般正常或偏高，而肾前性者偏低。精确的容量监测技术目前尚有待完善，临床上怀疑肾前性少尿，可在早期谨慎试用补液试验，即输液（5%葡萄糖200～250ml）并静脉缓慢注射利尿药（呋塞米40～100mg），以观察输液后循环系统负荷情况。如果补足血容量后血压恢复正常，尿量增加，则支持肾前性少尿的诊断。低血压时间过长，特别是老年患者伴心功能低下时，如补液后无尿量增多，则应怀疑过长时间的肾前性氮质血症已过渡为ATN。

5. 与肾后性 AKI 鉴别　及时发现和解除梗阻可使肾功能迅速得到改善，长期梗阻则可造成不可逆性肾损伤。对于有泌尿系结石、盆腔脏器肿瘤或手术史、突然完全性无尿或间歇性无尿、肾绞痛病史者，更应警惕肾后性AKI。膀胱导尿兼有诊断和治疗作用。超声显像、X线摄片等泌尿系统影像学检查可资鉴别，但使用造影剂可加重肾损伤。

6. 与肾小球或肾微小血管疾病鉴别　主要依据肾小球疾病病史，临床常表现为AKI伴肾炎综合征或肾病综合征，部分患者可有相应的肾外表现（如光过敏、咯血、免疫学指标异常等），蛋白尿常较严重，多>1.5g/d，血尿及管型尿显著，肾功能减退相对缓慢，常需数周，很少完全无尿。常见于重症感染后肾炎、新月体肾炎、重症IgA肾炎及其他

继发性肾小球疾病，如狼疮性肾炎、ANCA 相关性小血管炎、过敏性紫癜、亚急性感染性心内膜炎等。诊断困难者，应尽早进行肾活组织检查。

7. 与急性肾间质病变鉴别　主要依据为引起 AIN 的病因，如药物过敏或感染史或一些化学品接触史。药物引起者尚有发热、皮疹、关节疼痛、血和尿嗜酸性粒细胞增多等。本病与 ATN 鉴别有时困难，应尽早行肾活组织检查。

8. 与双侧急性肾静脉血栓形成和双侧肾动脉栓塞鉴别　若患者原有慢性肾脏病或孤立肾者，则一侧肾脏大血管闭塞也可引起 AKI。急性肾动脉闭塞常见于动脉栓塞、血栓、主动脉夹层分离，偶由大血管炎所致。动脉栓塞常由于动脉造影、血管成形术或主动脉手术过程中主动脉粥样斑块脱落所致。胆固醇栓塞堵塞肾脏中小动脉，引起血管内膜增生、血管壁巨噬细胞浸润和纤维化及血管腔不可逆性闭塞；见于动脉粥样硬化患者接受血管腔内手术、介入、抗凝治疗后，临床表现除 AKI 外尚有皮肤网状青斑、嗜酸性粒细胞升高等，预后较差。心房颤动或心脏附壁血栓也是引起血栓栓塞常见原因，可导致急性肾梗死。急性肾静脉血栓罕见，常发生于成人肾病综合征、肾细胞癌、肾外伤或严重脱水的肾病患者，多伴有下腔静脉血栓形成，常出现下腔静脉阻塞综合征、严重腰痛和血尿。由肾动脉、静脉栓塞或血栓引起的 AKI 患者可完全无尿，有腰痛和腰部压痛，多同时有肺、脑等脏器栓塞，常有发热和外周血白细胞计数升高，可有蛋白尿和血尿，肾血管影像学检查有助于确立诊断。

【治疗】

AKI 的治疗原则是：尽早识别并纠正可逆病因，及时采取干预措施避免肾脏受到进一步损伤，维持水、电解质和酸碱平衡，积极防治并发症，适时进行血液净化治疗。充足补液对于肾前性和造影剂肾损伤的防治作用已获肯定，其他药物（如小剂量多巴胺、袢利尿药、甘露醇、心房钠尿肽、非诺多泮、重组人胰岛素样生长因子等）对 AKI 的预防作用未获循证医学证据支持，故目前不推荐应用。所有 AKI 患者均应卧床休息。AKI 少尿期常因急性肺水肿、高钾血症、上消化道出血和并发感染等导致死亡，故治疗重点为调节水、电解质和酸碱平衡，控制氮质潴留，供给适当营养，防治并发症和治疗原发病，并根据肾功能调整药物剂量、用法、剂型或监测药物浓度。肾脏替代疗法（renal replacement therapy，RRT）是 AKI 治疗重要组成部分。

1. 尽早纠正可逆病因　对于各种严重外伤、心力衰竭、急性失血等都应进行治疗，包括扩容、处理血容量不足及感染性休克等。肾前性 AKI 早期需积极恢复有效血容量，包括静脉补充生理盐水、降低后负荷以改善心输出量、调节外周血管阻力至正常范围。确保容量充分是任何治疗策略的基础。但 AKI 时如何确定最佳补液量较困难。既往有充血性心力衰竭史者，容量复苏时更需注意补液速度。及时停用影响肾血流灌注或肾毒性的药物。前列腺肥大引起的肾后性 AKI 应及时通过膀胱留置导尿予以纠正。

2. 早期干预治疗　在 AKI 起始期及时干预治疗能最大限度地减轻肾脏损伤，促进肾功能恢复。临床上怀疑 AKI 时，应尽早请肾科医师会诊，以获得及时、妥当的处理。肾前性 AKI 必须尽快纠正肾前性因素。存在尿路梗阻时，则需请泌尿外科医师会诊，及时采取措施解除梗阻。肾性 AKI 常病情复杂，治疗困难。肾小球肾炎或小血管炎所致 AKI，常需使用糖皮质激素和（或）免疫抑制剂治疗。临床上怀疑 AIN 患者必须尽早明确并停用可疑药物，确诊为药物所致者，应及时给予糖皮质激素治疗，起始剂量为 1mg/(kg · d)，3 天后逐渐减量，总疗程 1～4 个月。

3. 饮食及营养支持　维持机体营养状况和正常代谢，有助于损伤细胞的修复和再生，提高存活率。优先通过胃肠道提供营养，重症 AKI 患者常有明显胃肠道症状，可先从胃肠道补充部分营养让患者胃肠道适应，然后逐渐增加热量。酌情限制水分、钠盐和钾盐摄入。AKI 任何阶段的总能量摄入应为 20～30kcal/(kg · d)，能量供给包括碳水化合物 3～5g（最高 7g）/kg、脂肪 0.8～1.0g/kg。无须仅为了避免或延迟开始 RRT 而限制蛋白质摄入，非高分解代谢、无须 RRT 的 AKI 患者蛋白质或氨基酸摄入量 0.8～1.0g/(kg · d)，接受 RRT 者蛋白质或氨基酸摄入量 1.0～1.5g/(kg · d)，接受连续性肾脏替代疗法（continuous renal replacement therapy，CRRT）及高分解代谢患者蛋白质或氨基酸摄入量最高可达 1.7g/(kg · d)。氨基酸的补充应包括必需和非必需氨基酸。静脉补充脂肪乳剂以中、长链混合液为宜。无高分解代谢状态患者，治疗数日后常见血钾、血磷降低，应适当补充。长时间肠外营养支持者需适时使用含谷氨酰胺的肠内营养剂。营养支持总量与成分要根据临床情况增减，以争取最佳治疗效果。危重病患者的胰岛素治疗靶目标为血浆葡萄糖 6.1～8.3mmol/L（110～149mg/dl）。

4. 并发症治疗

（1）容量过负荷：对 AKI 预后产生不良影响。少尿期患者应严密观察每日出、入液量及体重变化。每日补液量应为显性失液量加上非显性失液量减去内生水量。非显性失液量和内生水量估计有困难时，每日大致进液量，可按前一日尿量加 500ml 计算，但需注意有无血容量不足。肾脏替代治疗时补液量适当放宽。发热患者只要体重不增加可适当增加入液量。观察补液量合适的指标包括：①皮下无脱水或水肿现象。②每日体重不增加。若增加超过 0.5kg 或以上，提示体液过多。③血清钠浓度正常。若偏低，无失盐基础，提示体液潴留可能。④中心静脉压在 6～10cmH_2O 之间，若高于 12cmH_2O，提示容量过多。⑤胸部 X 片心血管影正常。若显示肺充血征象，提示体液潴留。⑥心率快、血压升高、呼吸频速，若无感染征象，应怀疑体液过多。ATN 少尿患者在病程早期且合并容量过负荷时，可以谨慎

短期试用利尿药，以连续静脉滴注或缓慢推注为宜，呋塞米剂量以40～200mg为妥。利尿无反应且有透析指征时应早期透析。甘露醇作为渗透性利尿药可用于挤压伤病例强迫性利尿，但对确诊为ATN的少尿或无尿患者应停用甘露醇，以免血容量过多，诱发心力衰竭和肺水肿。

（2）高钾血症：是临床危急情况，血钾超过6.5mmol/L，心电图表现为QRS波增宽等明显异常时，应予以紧急处理，以血液透析或腹膜透析最为有效，其他包括：①伴代谢性酸中毒者可予5%碳酸氢钠250ml静脉滴注；②10%葡萄糖酸钙10ml静脉注射，以拮抗钾离子对心肌毒性作用；③50%葡萄糖液50～100ml加常规胰岛素6～12U静脉注射，可促使葡萄糖和钾离子转移至细胞内合成糖原；④钠型离子交换树脂15～20g口服，每日3～4次。由于离子交换树脂作用较慢，故不能作为紧急降低血钾的治疗措施，对预防和治疗轻度高钾血症有效。此外，还应限制饮食中含钾高的食物，纠正酸中毒，避免输库存血，清除体内坏死组织。

（3）代谢性酸中毒：高分解代谢患者代谢性酸中毒发生早，程度严重，可加重高钾血症，应及时治疗。当血浆实际碳酸氢根低于15mmol/L，应予5%碳酸氢钠100～250ml静脉滴注，根据心功能控制滴速，并动态监测血气分析。严重酸中毒，如HCO_3^-＜12mmol/L或动脉血pH＜7.15～7.2时，应立即开始透析。

（4）急性左心衰竭：AKI并发心力衰竭时，利尿药和洋地黄制剂疗效差，加之肾脏排泄减少及合并电解质紊乱，易发生洋地黄中毒。通过透析清除水分，治疗容量过负荷所致心力衰竭最为有效。药物治疗以扩血管为主，用减轻心脏后负荷的药物。

（5）感染：是AKI常见并发症及少尿期的主要死因。多为肺部、尿路、胆道等部位感染和败血症，应尽早根据细菌培养和药物敏感试验合理选用对肾脏无毒性作用的抗生素治疗，并注意调整药物剂量。

5. 肾脏替代疗法　AKI时由于肾功能在短时间内快速减退，机体无法产生足够代偿反应，因此RRT指征与终末期肾病时有很大区别。例如，在严重创伤、多器官功能障碍复苏时，常通过大量补液维持循环稳定，复苏成功后则常需要应用RRT来清除过多液体，而此时患者体内尿素氮可能并没有明显升高。又如，在全身性炎症反应综合征、急性呼吸窘迫综合征、多脏器功能障碍综合征时，机体内有大量炎症物质，一方面引起各脏器损害，另一方面引起病情的恶性循环和不断加重。此时一些新的RRT技术可以部分清除炎症介质，对病情控制有一定的帮助。从这个角度看，RRT的目的不是传统意义上的“肾脏代替”，而是一种“肾脏支持”。

（1）指征：①“肾脏支持”指征：营养支持；充血性心力衰竭时清除过多体液；脓毒血症时清除炎症介质；肿瘤化疗时清除由于肿瘤细胞坏死产生的大量代谢产物；急性呼吸窘迫综合征时减轻肺水肿和清除部分炎症介质；多脏器功能障碍综合征时容量控制和清除炎症介质；纠正严重钠失衡（Na^+＞160mmol/L或＜115mmol/L）；持续高热，T＞39.5℃或持续低温时控制体温；药物过量，且药物可被透析清除。“肾脏支持”主要用于那些原发病重，估计肾功能下降较快且短时间内不能恢复的患者。②“肾脏替代”指征：当出现威胁生命的严重并发症时应紧急透析，如严重高钾血症，K^+＞6.5mmol/L或已经出现严重心律失常；急性肺水肿且利尿效果不满意；严重代谢性酸中毒，动脉血pH＜7.2，且由于急性左心衰和体液容量过多而不能给予足量碱剂时。

（2）模式：AKI时的RRT主要包括借助体外循环的血液透析或血液滤过等，以及无须体外循环的腹膜透析（peritoneal dialysis，PD）。前者根据单次治疗的持续时间分为间歇性肾脏替代治疗（intermittent renal replacement therapy，IRRT）、CRRT以及介于两者之间的延长的RRT。方法的选择应综合考虑患者病情、医护人员对技术的掌握程度和当地医疗资源等多方面因素，以安全、有效、简便、经济为原则。

与血液透析相比，PD的优点是具有更好的安全性和易操作性，但对水和溶质清除可能不足，还可导致严重高糖血症和蛋白质丢失。由于价格较便宜，且不需要使用抗凝药，所以在发展中国家和地区，PD仍是治疗AKI的常用方法。此外，在某些临床情况下，选用PD治疗有一定优势，如心、胸、血管等手术后并发AKI，患者常有低血压等血流动力学不稳定情况，且术后早期不宜全身抗凝，施行IRRT和CRRT均有一定困难，可首选PD或先施行PD作为过渡，条件成熟时转为IRRT或CRRT治疗。

（3）剂量：由于一些大规模临床研究均未发现高剂量的强化肾脏支持疗法较低剂量肾脏替代治疗更具优势，因此2012年KDIGO制定的AKI临床实践指南建议，AKI患者接受间断或延长RRT时每周单室尿素清除指数（spKt/V）应达到3.9，接受CRRT时透析液＋滤出液的总量应达到20～25ml/（kg·h）。考虑到处方剂量与实际剂量差异，RRT处方剂量可增加25%，以30～35ml/（kg·h）为妥。对于严重感染、高分解代谢状态的患者，可考虑适当增加剂量。

目前，关于危重AKI时RRT的时机、剂量、模式等问题，仍存在较多争议。预计AKI病情将进行性加重，应适当提早开始RRT，AKI不同临床分期均只是RRT开始的相对指征，是否开始RRT还需综合考虑下列因素，包括基础肾功能、AKI基础病因的严重程度及持续时间、AKI病情进展速度及可能的发展趋势、基础疾病严重程度、合并症及并发症严重程度、容量负荷及血流动力学状态、出血及其他RRT相关风险等。另外，目前尚无足够证据提示IRRT和CRRT哪种治疗模式更好，应根据临床实际情况选择治疗模式，并根据患者病情变化及时调整治疗模式。CRRT

的优势是血流动力学的稳定性，故血流动力学严重不稳定，同时合并急性肝损伤、急性脑损伤的 AKI 患者，可选择 CRRT。IRRT 主要优势是治疗灵活性、安全性、可操作性及经济性，尤其适用于需要快速平稳纠正的危急情况如严重高钾血症等。而延长的 IRRT(如持续低效每日透析等)兼具 CRRT 和 IRRT 两者优点，近年来临床应用日益增多。

由于 AKI 是涉及多种病因的临床综合征，不同亚型 AKI 及不同临床状况可能对 RRT 的要求不同，所需的 RRT 时机、剂量及模式也不尽相同。因此，对危重 AKI 患者的肾脏替代治疗应该采取早期目标导向的个体化肾脏替代疗法理念，即针对不同 AKI 病因、不同并发症、合并症和其他临床具体情况，首先明确患者治疗需求，确定 RRT 具体治疗靶目标，然后根据治疗靶目标决定 RRT 的时机、剂量、模式及抗凝方案，并在治疗期间依据疗效进行动态调整，实行个体化的早期目标导向 RRT。

6. 恢复期治疗　在 AKI 恢复期早期，威胁生命的并发症依然存在。治疗重点仍为维持水、电解质和酸碱平衡，控制氮质血症，治疗原发病和防止各种并发症。恢复期早期即使尿量每日超过 2500ml，尿素氮仍可继续上升。故已施行 RRT 者，仍应继续 RRT，直至血肌酐稳定降至 265μmol/L 以下。临床一般情况明显改善者可暂停 RRT 观察，病情稳定后停止 RRT。部分 ATN 病例多尿期持续较长，补液量应逐渐减少(比出量每天少 500～1000ml)，尽量经胃肠道补充，以缩短多尿期。不能起床的患者，尤应注意防止肺部感染和尿路感染。对 AKI 存活患者需按照慢性肾脏病相关诊治指南要求长期随访治疗。

【预后】

AKI 预后与原发病、合并症、年龄、肾功能损害严重程度、诊断治疗是否及时、有无多脏器功能障碍和并发症等有关。随着 RRT 广泛开展，直接死于肾衰竭的病例显著减少，而主要死于原发病和并发症，尤其是肾外脏器功能衰竭，多见于严重创伤、大面积烧伤，大手术等外科病因和脓毒症所致 AKI 患者。存活患者约 50%遗留永久性肾功能减退，主要见于原发病严重、原有慢性肾脏疾病、高龄、病情重笃或诊断治疗不及时者，部分需要终身透析。

【预防】

AKI 发病率及死亡率居高不下，预防极为重要。积极治疗原发病，及时发现导致 AKI 的危险因素并加以去除，是 AKI 预防的关键。AKI 防治应遵循分期处理原则：高危患者即将或已伴有潜在 AKI 病因时，应酌情采取针对性预防措施，并需动态监测肾功能变化，AKI 早期应及时纠正病因并予对症支持治疗，预计 AKI 病情将进行性加重，则权衡利弊适当提早开始 RRT。

AKI 发病高危因素包括既往有慢性肾脏病史、老年人、糖尿病、高血压、肾病综合征、冠心病、周围血管疾病、存在绝对或相对有效血容量不足、同时存在多种肾损伤病因等。高危患者需根据临床具体情况，酌情采取下列预防措施：①及时维持血流动力学稳定：每日评估患者容量及血流动力学状态，及时纠正有效血容量不足以避免肾脏低灌注；出血性休克扩容治疗首选补充等张晶体溶液而非胶体溶液，血管源性休克在扩容同时适当使用缩血管升压药物；高危患者在围手术期或发生脓毒性休克期间应设定血流动力学及氧合参数的靶目标值。②药物肾毒性的防治：仔细评估高危患者暴露于肾毒性药物或诊断、治疗性操作的必要性，尽量避免使用氨基糖苷类药物、非甾体类抗炎药物、造影剂等肾毒性药物。必须使用上述药物时，在保证疗效的同时应注意降低肾毒性，如氨基糖苷类药物采用每日单次给药代替每日多次给药，或局部用药代替静脉用药，应用两性霉素 B 的脂质制剂、唑类或棘白菌素抗真菌药物代替两性霉素 B 传统剂型等；尽可能使用最低剂量、等渗或低渗的造影剂，或改用其他影像学检查方法。充足补液对于肾前性和造影剂肾损伤防治作用已获肯定。N-乙酰半胱氨酸、还原型谷胱甘肽、静脉输注碳酸氢盐溶液等可能对造影剂肾病有预防作用。高危患者在使用造影剂当天可静脉予以水化(生理盐水 500ml)＋碱化(5%碳酸氢钠溶液 250ml)＋还原型谷胱甘肽(1.2g)以预防造影剂肾病。③围产期重度缺氧的高危新生儿，可予单剂量茶碱(1～5mg/kg)以预防 AKI。

参考文献

1. Fang Y, Ding X, Zhong Y, et al. Acute kidney injury in a Chinese hospitalized population. Blood Purif, 2010, 30(2): 120-126.

2. Improving Global Outcomes(KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. Kidney Disease: KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney Int, Suppl, 2012, 2: 1

3. 丁小强. 急性肾损伤//王吉耀. 内科学. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，2010.

4. Goldman. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2011.

5. Brenner, BM. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphi: Saunders, 2012.

第二节　灾难事件中的急性肾损伤

滕杰　丁小强

在发生自然灾害(如地震、山体滑坡、泥石流、龙卷风等)和人为灾害(如战争、矿难、恐怖袭击、交通事故等)时，严重创伤损毁重要脏器可以导致伤者立即死亡，而迟发性死亡主要归因于挤压伤引起的横纹肌溶解，尤其是挤压综合征(crush syndromes, CS)相关的急性肾损伤(acute kidney injury, AKI)。CS 相关 AKI 主要是指四肢或躯干肌肉丰富

部位长时间受到重物挤压，受压部分组织坏死和横纹肌溶解，出现以肢体肿胀、肌红蛋白尿、高血钾为特点的 AKI 综合征，如果诊治不及时或救援不当，被解救伤者将面临新的死亡危险，是仅次于外伤直接致死的第二大死亡原因，必须得到高度重视。

CS 常继发于各种灾难性事件，而强烈地震可使成千上万灾民受伤，导致短时间内大量伤者发生 CS。资料显示，地震可造成 3%～20%的挤压伤，但这一比例在近年来有下降趋势。2008 年汶川地震挤压伤发生率为 2.1%；2009 年意大利地震导致 308 人死亡，1500 余例患者受伤，其中仅 10 例患者需要肾脏替代治疗（renal replacement therapy，RRT）；2010 年海地地震死亡人数超过 20 万，伤员 30 万，仅 19 例患者发生需要 RRT 的 CS 相关 AKI。由于我国大陆地区位于地震高烈度区的部分较多，因此在强烈地震早期救护中，防治 AKI 十分重要。

（一）挤压综合征所致 AKI 的发病机制　挤压伤所致 AKI 是多因素综合作用所致。挤压伤早期，由于肢体受压造成受压部位肌肉损伤，肌膜通透性增加，水、钠等快速进入肌组织，引起肌细胞肿胀、肌内压增高和血容量急骤减少等。广泛肌群挤压数小时即可使相当于全部细胞外液量的体液进入受损肌肉而引起低血容量性休克。因此，早期积极扩容对于预防休克和 AKI 发生十分重要。当肢体解除压力后，又可造成受压肢体乃至全身的缺血再灌注损伤，坏死或受损伤肌肉还可释放大量钾、肌红蛋白、磷和尿酸等进入细胞外液，肌红蛋白沉积于肾小管，造成肾小管阻塞，肾小管腔内液反流入肾间质造成间质水肿，故在容量恢复、血流动力学稳定后即应充分进行渗透性利尿以冲洗沉积于小管腔内的肌红蛋白，消除肾间质水肿，缓解、减轻受压肢体水肿。创伤后数分钟内损伤的肌肉内压可超过动脉压，某些肌群如前臂、小腿等肌群的肌纤维鞘紧，顺应性差，腔内压可急骤升高，当肌肉内压达到或超过小动脉灌注压，可使受损肌肉血液循环停顿，尤其在伴有低血压时，更易引起肌填塞及肌神经缺血性损伤。

（二）创伤性横纹肌裂解所致休克的早期处理及 AKI 预防

1. 早期液体复苏　CS 所致 AKI 的发生机制是肾血流灌流不足及肌红蛋白和尿酸引起肾小管阻塞。早期液体复苏对防止 AKI 发生甚为关键，通过早期充分的“水化”与“碱化”治疗，可以预防或减轻肌红蛋白在肾小管内的沉积。如果无法补液，可考虑在受累肢体上短期使用止血带，避免钾、肌红蛋白等有害物质大量进入血液循环，导致严重并发症。但也有学者不主张使用止血带，希望能增加保留受挤压肢体的机会。

（1）及时充分“水化”和“碱化”：在救援人员将患者从废墟中挖出（移开重物）前，即应快速静脉补液。先给予等渗盐水，补液速度一般为 1～1.5L/h。从废墟中救出后，立即输注低渗盐水，在第 2 或第 3 升低渗盐水中加入 50mmol/L 碳酸氢钠溶液，第 1 天一般给予碳酸氢钠 200～300mmol/L 溶液，保持尿液 pH 值＞6.5，以预防肌红蛋白和尿酸在肾小管内沉积。

（2）渗透性利尿药：如尿量超过 20ml/h，则在每升液体中再加入 20%甘露醇 50ml，每小时输入 5g，滴注甘露醇可降低筋膜腔室压力。

最好根据中心静脉压调整补液量及补液速度，以防容量过多。不具备监测条件者，每天补液量一般不应超过 6L。已经住院的患者，如果补液后尿量增加，应加大补液量，使尿量超过 300ml/h，以降低 AKI 发生率。上述补液方案应持续至肌红蛋白尿症的临床和生化学证据消失（通常在第 3 天）。

2. 病因治疗　对于 CS 相关 AKI 患者，还需积极进行病因治疗，如创伤部位切开减压，必要时果断截肢，以防止严重并发症。但对受挤压肢体处理是否应切开减压看法不一，有人认为必须采用直接测压计，测得肌腔内压超过 40mmHg（或舒张压降低 30mmHg）并持续 8 小时以上才做筋膜切开术，但受灾区往往缺乏监测腔内压力的设备。远端肢体检测不到脉搏则表示腔内压力极高，可粗略估计肌腔内压，但有些伤员即使是出现了有病理生理学意义的肌腔内压升高时，也可能仍有远端肢体脉搏。

3. 并发症防治　挤压伤综合征所致 AKI 患者常迅速出现严重的高钾血症，细胞外钙进入受损肌肉内造成低钙血症以及休克和 AKI 引起的代谢性酸中毒均加重高钾血症所致的心血管抑制和严重心律失常，许多伤者营救出不久死于高钾血症。故在营救现场，应积极“水化”与“碱化”。由于血钾可在数小时内快速上升，每天应监测血清钾 3～4 次，甚至更多。严重高钾血症处理首选血液透析，透析前可给予静脉滴注碳酸氢钠和高渗葡萄糖加胰岛素。挤压伤高钾血症，除非出现严重心动过缓，一般不首选钙剂静脉注射，因为沉积于受损肌肉组织的钙在恢复期会再次释放入血，过多补钙可增加高钙血症风险。输注碱性液体可能会加重低钙血症。

（三）RRT 在地震灾区 AKI 患者中的应用　CS 相关 AKI 患者的临床特点为常合并多器官功能损伤，一般呈高分解代谢状态，甚至出现难以控制的电解质、酸碱、容量负荷异常。血清肌酸激酶可以作为疾病严重程度和治疗选择的一个重要生物标志物。早期 RRT 有助于迅速清除患者体内过多的代谢废物，维持机体水、电解质、酸碱等内环境平衡，预防多种并发症的发生，使患者平稳度过危险期。

挤压伤所致 AKI 的 RRT 首选间歇性血液透析/血液透析滤过。间歇性血液透析/血液透析滤过用于普通地震挤压伤患者的救治，疗效肯定，能快速、有效地清除液体潴留，纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱，且费用低，治疗时间短，设备要求低，能在短时间内救治较多患者，但对患者血流动力学影响较大。故对于损伤重、血流动力学不稳定或出现严重感染及多器官功能衰竭的患者，需要实施连续性

RRT。连续性 RRT 使用通透性高、生物相容性好的滤器，以对流和(或)弥散两种方式进行连续治疗，不仅对血流动力学影响小，还可能通过增加对体内毒性及炎症介质的清除，有效维护机体内环境平衡，为外科手术治疗提供时机。但上述 RRT 均需借助体外循环，操作复杂，需大量透析液/置换液、专用设备及电源，在交通运输不便的边远地区，实施难度较大。腹膜透析技术上要求简单，不需电力，可快速投入治疗。由于挤压伤者多有快速发展的严重高钾血症，故对于腹部无外伤且无血透条件者，可先行腹膜透析作为过渡性治疗。但腹透清除钾的效率较低，在混乱环境下操作腹腔感染率高。因此，伤员应尽快转院接受进一步间歇性或连续性 RRT。

(四) 地震等突发灾难相关 AKI 救援工作的组织管理 如果救援及时，处理得当，CS 相关 AKI 的预后好于其他原因导致的 AKI，科学有序的医学救援对提高疗效和减少病死率至关重要。国际肾脏病学会于 1989 年组建了国际肾脏灾难救助工作小组(Renal disaster relief task force，RDRTF)，并制定了"肾脏灾难救助行动中的全球性协调和地方性协调模式图"，一旦检测到地震后，立即评估对国际救援行动的需要程度，包括全面评估灾区卫生保健的基础设施、可能的 CS 伤员人数以及需要透析援助的情况。根据这些信息，救援组织机构迅速动员救援队和物资供应，透析援助应当在 3～4 天内到位。受灾国应当指定一名负责人，以协调当地的救援行动。尽管有关国际组织已为完善震后国际救援组织提出了许多设想，但就汶川大地震的国际救援效果来看，许多方面的工作仍亟待完善。因此，今后仍应加强国家或区域性肾脏灾害救援专业队伍建设，建立标准化的设备、药品等救援物资储备体系，完善相关学科的应急救援合作机制及高效的灾害救援统一指挥机制，开展灾害专项研究，努力实现科学有序的灾害医学救援。

参考文献

1. Vanholder R，Gibney N，Luyckx VA，et al. Renal Disaster Relief Task Force in Haiti earthquake. Lancet，2010，375(9721)：1162-1163.

2. Sorrentino SA，Kielstein JT，Lukasz A，et al. High permeability dialysis membrane allows effective removal of myoglobin in acute kidney injury resulting from rhabdomyolysis. Crit Care Med，2011，39(1)：184-186.

3. Chen X，Zhong H，Fu P，et al. Infections in crush syndrome：a retrospective observational study after the Wenchuan earthquake. Emerg Med J，2011，28(1)：14-17.

第三节　造影剂肾病与急性肾损伤

吉俊　丁小强

造影剂肾病(radiographic contrast nephropathy)，又称对比剂肾病(contrast-induced nephropathy，CIN)，指血管内注射碘造影剂后 72 小时内发生的急性肾损伤，并排除其他病因引起的肾损伤，一般量化的标准为血清肌酐(SCr)升高 44.2～88.4μmol/L(0.5～1mg/dl)或较基础值升高 25%～50%。由于 SCr 水平会受到肾内和肾外多种因素(如年龄、性别、肌肉体积、药物干扰、机体高分解代谢状态等)的影响，因此有学者提出，应用估算的肾小球滤过率(eGFR)或胱抑素 C(cystatin C)的变化作为 CIN 的定义指标可能更为精确和敏感，也有学者通过尿液蛋白质组学来研究造影后特异的尿液标志物，以期早期诊断 CIN。但是，造影后 SCr 的升高仍是目前临床上公认的 CIN 诊断指标。

随着影像学和介入诊治技术的迅速发展，造影剂的应用越来越广泛，已成为仅次于肾灌注不足和肾毒性药物引起的医院获得性急性肾损伤的第三大常见原因。CIN 发病率在普通人群中为 0.6%～2.3%，但在伴有肾功能减退及其他危险因素的患者发病率明显增加，可高达 25%～60%。CIN 不是一个良性的疾病，可显著降低心脏介入和手术的生存率。

【CIN 危险因素】

(一) 慢性肾脏病 eGFR＜60ml/(min·1.73m²)的患者发生 CIN 的风险显著升高，即慢性肾脏病(CKD)3 期及更严重阶段是 CIN 的危险因素，且 CKD 患者 CIN 的发病率与造影前肾功能损伤程度密切相关。

(二) 糖尿病 糖尿病尤其是合并 CKD 时，造影后 CIN 的风险显著升高。糖尿病合并 CKD 患者比患有相同肾功能水平 CKD 而不合并糖尿病患者的 CIN 危险更高，主要原因是前者多合并高血压、代谢综合征、多支冠状动脉病变等。据报道，糖尿病病史超过 10 年、年龄 50 岁以上、合并血管病变和 eGFR＜60ml/(min·1.73m²)的患者，接受造影剂后 CIN 发病率几乎达 100%。eGFR＞60ml/(min·1.73m²)的糖尿病患者 CIN 的危险性是否增加尚有争论。

(三) 高龄 老年人尤其是年龄≥70 岁。

(四) 心力衰竭 心功能Ⅲ～Ⅳ级或左心室射血分数减少(EF＜40%)是 CIN 的独立危险因素。

(五) 围手术期血流动力学不稳定 几项在经皮冠状动脉造影患者中进行的大规模研究显示，CIN 的发病与血流动力学不稳定相关，如围手术期低血压和使用主动脉内球囊反搏泵。低血压增加了肾缺血的风险，而使用动脉内球囊反搏(IABP)本身表明已经存在血流动力学不稳定，使用 IABP 还可能使主动脉斑块处动脉粥样硬化血栓脱落，造成肾损伤。

(六) 肾毒性药物 同时使用肾毒性药物时发生 CIN 的风险增加，包括大剂量或长期应用利尿药、非甾体类抗炎药、氨基糖苷类抗生素、两性霉素 B 等。

(七) 造影剂因素

1. 造影剂用量　多项研究证实，造影剂用量是 CIN 发

生的独立危险因子，在高危患者使用 100ml 以上的造影剂，CIN 发病率升高。

2. 造影剂种类　目前临床所用的造影剂大多为含碘的有机造影剂，按其分子结构分为离子型和非离子型两大类，根据其渗透压的不同则可分为高渗、低渗和等渗造影剂三大类。高渗造影剂的代表性药物为离子型有机碘造影剂泛影葡胺，其渗透压为血浆渗透压的 5～7 倍；低渗造影剂的渗透压约为血浆渗透压的 2 倍，所谓低渗只是相对于高渗而言，代表性药物为非离子型单体如碘海醇(欧乃派克)；等渗造影剂与血浆等渗，代表性药物为非离子型二聚体有机碘造影剂碘克沙醇(威视派克)。动物实验和临床研究已明确低渗非离子造影剂较高渗离子型造影剂安全，但等渗造影剂是否优于低渗造影剂尚有争议，在高危患者等渗造影剂的肾毒性可能较小。

(八) 其他　两次造影剂应用的间隔时间过短、动脉注射造影剂也可能增加 CIN 风险。

有研究者利用相关统计学模型对各危险因素进行评分，分值越高者 CIN 的风险越高，需要透析的危险度也越大。这一方法直观简便，为 CIN 风险评估提供了切实可行的方法。见表 19-2-9。

表 19-2-9　PCI 术后 CIN 危险评估

危险因素	评分	CIN 危险评估			
低血压	5	总分			
主动脉球囊反搏	5	≤5	6～10	11～15	≥16
充血性心衰	5				
年龄＞75 岁	4	CIN 危险度			
贫血	3	低	中	高	极高
糖尿病	3	7.5%	14.0%	26.1%	57.3%
造影剂剂量	1(每 100ml)				
SCr＞133μmol/L 或		需要透析危险度			
eGFR＜60ml/(min·1.73m²)	2(eGFR40～60)	0.04%	0.12%	1.09%	12.6%
	4(eGFR20～40)				
	6(eGFR＜20)				

【发病机制】

造影剂肾病的发病涉及多种机制，目前认为主要与以下机制有关：

1. 肾脏血流动力学变化　造影剂对肾血流的影响呈双相反应，用药早期表现为短时间的肾血管扩张，继而持续强烈的肾血管收缩，导致肾内血流重新分配，髓质缺血，其机制可能与血管收缩因子(腺苷、钙离子、内皮素等)及舒张因子(一氧化氮、前列腺素等)比例失调有关。

2. 对肾小管的直接肾毒性　造影剂可损伤肾小管细胞线粒体膜，干扰细胞的氧代谢，从而造成细胞损伤，病理上表现为肾小管上皮细胞空泡样变和间质水肿。另外，造影剂能使尿酸、草酸盐、Tamm-Horsfall 蛋白等排泄增加，加上造影剂高渗造成的脱水，导致了肾小管的阻塞。

3. 其他

(1) 氧自由基损伤：造影剂可使肾小管上皮细胞中的氧自由基产生增加，降低抗其氧化酶能力，从而引起肾小管细胞损伤。予急性脱水小鼠注射泛影葡胺后，其肾皮质过氧化氢酶、超氧化物歧化酶活性显著下降，脂质过氧化物产物显著升高；事先给予大剂量抗氧化剂则能减轻肾皮质的氧化应激和肾损伤。

(2) 免疫机制：造影剂可以引起过敏反应，包括过敏性休克和死亡。给兔注射造影剂可引起组胺释放、补体下降。有报道使用造影剂发生 AKI 的患者血中可检测出 IgM 抗体，均提示可能有免疫因素参与 CIN 的发生。

【临床表现】

典型的临床表现为 Scr 升高，轻者可无任何症状。Scr 升高多见于造影后 24～48 小时内，3～5 天达高峰，可有少量蛋白尿、血尿、管型尿，尿酶增高，尿浓缩功能下降。多于第 7～10 天 Scr 逐步恢复至基础水平。其中 20%的病例可出现一过性少尿，严重者出现无尿，甚至需要透析治疗。不可逆肾衰竭较少见，主要见于高龄、原有 CKD 患者，可遗留慢性肾功能减退。

【诊断与鉴别诊断】

临床上有应用造影剂史，24～48 小时内 Scr 升高，伴有少量蛋白尿、血尿、管型尿，在除外其他引起急性肾损伤的病因(如脱水、心衰、外科大手术、应用肾毒性药物等)后可诊断 CIN。一些尿液生物标志物如中性粒细胞明胶酶相关载脂蛋白(neutrophil gelatinase-associated lipocalin，NGAL)、IL-18、N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖苷酶(NAG)等可先于 Scr 出

现异常，为早期诊断 CIN 提供了重要参考。

CIN 须与胆固醇栓塞引起的急性肾损伤相鉴别。胆固醇栓塞多发生于有动脉粥样硬化的患者，常见诱因为外科手术、血管造影及介入治疗、应用抗凝药或溶栓药物。急性型者在接受造影剂后可出现血管栓塞的症状和体征（如下肢疼痛、肢体麻木、下肢皮肤网状青斑），外周血嗜酸性粒细胞增高，肾活检显示有特征性的胆固醇栓子。患者可出现低血压、少尿甚至由于多脏器梗死而死亡。慢性型者通常表现为进行性肾功能减退，并发展为不可逆性肾衰竭。

【治疗】

轻度 CIN 一般仅需对症处理，补液扩容，维持电解质和酸碱平衡，但必须防止原有心功能不全患者的容量超负荷，并密切监测肾功能变化。停用肾毒性药物。CIN 多表现为非少尿型急性肾损伤，呋塞米、甘露醇等利尿药可造成循环血量不足，从而加重肾缺血，故不主张使用利尿药作为治疗 CIN 的方法。肾功能损伤严重者需透析治疗，其中部分患者需永久依靠透析治疗，具体透析方式选择和措施参见本篇第四章“血液净化疗法”。

【预防】

1. 严格掌握适应证　首先要严格掌握造影指征，对高危患者考虑以无须碘造影剂的检查（如 MRI、超声波、核素或超声血管造影等）替代。当决定行造影检查时，应仔细评估 CIN 的危险因素，并尽可能在造影前加以纠正。

2. 静脉补液（水化）　静脉水化的预防作用可能在于它能对抗肾素-血管紧张素系统，减轻管-球反馈，降低造影剂在血液中的浓度从而减轻肾脏血管的收缩，增加尿量减轻肾小管的阻塞等。静脉水化的标准方案是在造影前 12 小时开始，静脉滴注生理盐水 1ml/(kg · h)，直至使用造影剂后 12 小时。对于门诊患者，可于造影前多饮水，造影后予 0.9%的氯化钠溶液静滴，对 CIN 也有预防作用。

3. 选择理想造影剂种类，减少造影剂剂量　对于 eGFR＜60ml/(min · 1.73m²）患者的造影剂用量应＜100ml，并尽可能选择低渗或等渗性造影剂。

4. 药物预防　除了静脉水化，并没有强有力的证据证实任何一个药物可以降低 CIN 的发病率。

（1）腺苷拮抗药：腺苷是重要的血管收缩药，能够减少肾血流量，增加氧自由基的产生。造影剂刺激肾内腺苷分泌，后者与腺苷受体结合，导致血管收缩。因此，理论上茶碱/氨茶碱等腺苷拮抗药可以阻断造影剂的这一不良作用，减少 CIN 的发生，但仍需大规模的临床试验加以证实。

（2）非诺多泮：非诺多泮是选择性多巴胺-1 受体（DA_1）激动药，可导致全身、外周及肾动脉扩张，在血压下降的同时能够维持肾血流量及肾小球滤过率，理论上有益于 CIN 的预防。但国外多个前瞻性随机试验却得出正反两种结果，因此，非诺多泮是否能够显著降低 CIN 的发生尚有争论。

（3）N-乙酰半胱氨酸（N-acetylcysteine，NAC）：NAC 由几个活性基团组成，包括抗氧化部分、阻止内皮细胞黏附分子-1 表达和核因子-κ 活性的部分。NAC 作为廉价及安全的抗氧化制剂曾被推荐用于 CIN 的预防。然而，目前的临床数据大多为单中心试验，荟萃分析结果也并不一致，故并不建议常规应用 NAC 作为 CIN 的预防药物。

（4）还原型谷胱甘肽：小样本前瞻性随机对照研究结果显示，还原型谷胱甘肽对造影剂肾损伤有一定预防作用。

5. 血液滤过　小样本临床研究显示血液滤过可显著减少 CIN 的发病率。血液滤过预防 CIN 的可能机制是其可清除体内造影剂，又不影响机体血流动力学。

参考文献

1. Solomon R，Dauerman HL. Contrast-induced acute kidney injury. Circulation，2010，122(23)：2451-2455.

2. Kelly AM，Dwamena B，Cronin P，et al. Meta-analysis：effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. Ann Intern Med，2008；148(4)：284-294.

第四节　老年人急性肾损伤

傅辰生　叶志斌

老年是急性肾损伤（acute kidney injury，AKI）的高危因素之一，老年人 AKI 的发病率较一般人群为高，在病因、临床表现和诊断方面也有其特殊性。老年人对 AKI 的易感性增高，因此，加强预防在老年人尤为重要。治疗上应综合患者各方面具体情况施以个体化治疗，而不应仅仅根据年龄做出选择。老年人 AKI 进展至慢性肾脏病或终末期肾病的概率或者死亡率比青壮年患者高，但是年龄是否是其独立危险因子目前尚无定论。

【发病率】

随着社会向老龄化发展，老年人成为发达国家和发展中国家中人口增长最迅速的年龄层，针对老年人的医疗救治也越来越积极，许多新的诊治技术在老年人群中的开展也越来越普遍，老年人的肾脏也因此承担了越来越大的压力。研究发现，AKI 的发病率与患者年龄密切相关，老年人 AKI 发病率较其他人群更高，不论在所有 AKI 还是仅仅在需要透析的 AKI 中，也不论是从社区来源的调查结果中还是在医院或者 ICU 获得性 AKI 中，情况都是如此。但是由于不同研究中对老年人的划分标准以及使用的 AKI 的诊断标准有所不同，所得出的老年人 AKI 的发病率的具体数值仍有差异。

【易感性与病因】

老年人较其他人群更易发生 AKI，其可能的原因有如

下几点：①老年人罹患某些容易导致AKI的疾病的机会较多，如心力衰竭、严重感染、严重营养不良、肿瘤、肾血管疾病、尿路梗阻以及诸多容易造成慢性肾脏损伤基础的疾病，如高血压、糖尿病或慢性肾脏病本身等；②老年人因为罹患某些疾病的机会较多，暴露于可能导致AKI的某些药物[如造影剂、非甾体类抗炎药、镇痛药、某些抗生素、降压药（如ACEI、ARB）、利尿药和麻醉药等]、手术或诊断操作（如心脏或血管的造影检查和手术等）的机会也随之增多；③老年人的肝、肾对药物或毒素的清除和代谢能力下降；④增龄引起的肾脏结构和功能的改变，导致老年人的肾脏在应激或损伤状态下代偿、修复能力减弱。相较于年轻人，老年人的肾小球硬化、肾小球基底膜变厚、系膜区扩张、肾小管的数量和长度减少、肾单位尤其是皮质肾单位减少、肾血管壁增厚、肾血流量和肾小球滤过率减少、肾脏保钠和浓缩功能降低、一氧化氮生成减少、肾脏固有细胞易发生凋亡、增生能力减弱、局部生长因子如上皮生长因子、胰岛素样生长因子-1、血管内皮生长因子等减少，这些都使得老年人AKI的易感性增加。

若按照病因和发病机制分类，老年人AKI与一般人群AKI相同，也可以分为肾前性、肾实质性和肾后性三大类，但是在分布上略有不同。肾实质性AKI中的急性肾小管坏死和肾前性AKI仍是老年人AKI最常见的类型，但相比于年轻人，肾后性AKI在老年患者中更为多见，良性前列腺增生、前列腺癌、后腹膜或盆腔的恶性肿瘤、神经源性膀胱等都是老年人肾后性AKI常见的病因；某些肾实质性AKI本身发病率并不高，但是在老年患者中也比年轻患者中更常见，如寡免疫复合物型快速进展性肾小球肾炎以及肾脏粥样硬化栓塞性疾病等。值得注意的是，就某一具体老年人来说，其AKI常常是多种病因共同所致。

【临床表现】

老年人AKI的临床表现与一般人群AKI相仿，但常不典型，加之合并症较多、较重，往往容易隐匿起病，以致于延误诊治。其不典型之处可表现为：因为肾脏浓缩功能差，常呈非少尿型；少尿型者可能少尿期较长，尿量恢复慢；多尿期尿量增加不明显；血清肌酐上升水平有时不能确切反映肾小球滤过功能受损程度等。另外，老年人往往基础疾病较多，加之AKI又易合并或并发感染、电解质紊乱、酸碱失衡、心力衰竭、消化道出血、心脑血管意外等，因此常导致多脏器功能衰竭。

【诊断】

老年人AKI目前的诊断标准与一般AKI相同，但是由于老年人肌肉含量较小、非少尿型老年人AKI较多见，因此，以血清肌酐上升或尿量减少为依据的诊断标准在老年人AKI的诊断中更加不敏感或反应滞后，导致老年人AKI的诊治常被延误。血清半胱氨酸蛋白酶抑制剂C（cystatin C）水平不受年龄、瘦体质质量、感染或炎症状态的影响。有研究认为cystatin C较血清肌酐更敏感地反映老年人肾小球滤过率的变化，也能更好地预测老年人死亡和心血管事件的发生，因此，检测血清cystatin C水平有可能可以更早期更准确地诊断老年人AKI，但这还有待于进一步研究证实。其他一些反映肾小管上皮细胞损伤的标志物，如中性粒细胞明胶酶相关脂质运载蛋白（NGAL）、肾损伤分子-1（KIM-1）和白细胞介素-18（IL-18）等，在老年人AKI诊断中的价值也尚待研究。

在鉴别肾前性和急性肾小管坏死时，尿钠排泄分数往往有提示作用，但如果应用了排钠利尿药，尿钠排泄分数会因此增加。而老年人本身肾脏保钠能力下降，使用利尿药的比例又较高，因此，对于老年人AKI，利用尿尿素排泄分数较钠排泄分数进行两种AKI的鉴别或许更有帮助。

因为肾后性AKI在老年人中比较常见，对老年人AKI应特别留心肾后性因素的排查，影像学检查及导尿可能帮助诊断和鉴别。

当病因难以确定时，即使是老年患者，也有行肾穿刺活检的指征。

【防治】

老年人AKI的防治原则与非老年人AKI相同，但因为老年人对AKI易感性高，因此从预防着手尤为重要：①在进行各种治疗或操作前后及过程中，应注意了解肾功能状况，并密切监测其变化，尤其是对原有慢性肾脏病和慢性肾功能不全的老年患者；②禁用或慎用肾毒性药物，尤其是避免肾毒性药物的联合应用，病情确实需要应用时，注意根据肾功能状况调整用量，必要时采取相应的预防措施（如水化和碱化预防造影剂肾病），同时密切监测肾功能变化；③始终注意维持老年人血流动力学的稳定，保证肾脏供血供氧；④老年人易发生感染，且感染征象可能较为隐匿，应尽量减少感染机会，一旦发生感染，尽早诊治；⑤须警惕老年人AKI常常是多种病因所致，在明确一种病因后，仍需全面考虑，积极防治其他可能导致AKI的因素。

并没有特别的针对老年人AKI的治疗措施，前述各项AKI的治疗措施，包括传统的肾脏替代疗法同样适用于老年人AKI。由于老年人心脏储备能力、自主神经功能等较差、合并症较多、应用药物较多，透析中更容易发生各种血流动力学紊乱和心血管并发症，如低血压、高血压和心律失常等，也更容易出现出血、神经系统并发症等问题。关于连续性肾脏替代治疗在老年人AKI中的应用，目前的研究还较少，但是因为其对患者血流动力学影响小、较少引起失衡综合征等，所以可能更适合老年人，尤其是体质较虚弱的老年AKI患者。关于老年人AKI是否行肾脏替代治疗以及肾脏替代治疗合适的时机和剂量，需要根据患者情况个体化选择，年龄不应作为制定临床治疗决策的唯一依据。

【预后】

既往研究证明，曾经发生 AKI 是慢性肾脏病或终末期肾病的危险因素。动物实验证实，缺血再灌注 AKI 之后数天至数周，肾脏发生明显的纤维化反应，而这种纤维化反应随着年龄增加而增强。流行病学研究也证实，老龄与 AKI 患者出院时肾功能不能恢复至极限水平有关。有研究发现，老年人发生一次轻度 AKI，则进展至终末期肾病的机会翻倍，如果发生一次病情较重的 AKI，进展至终末期肾病的机会为非老年 AKI 患者的 3～13 倍，提示老年人 AKI 较年轻人 AKI 更容易进展至终末期肾病。但也有研究不支持这一点，这可能与另一重要预后指标“死亡”的竞争有关，也可能与目前大多数研究样本量较小、大多属回顾性、病例选择标准不统一以及缺乏必要的分层和对照等因素有关。

老年人 AKI 的病死率是否较年轻人高以及年龄是否为 AKI 病死率的独立危险因子，目前还没有明确答案。虽然分别有研究证明，老年人 AKI 的短期病死率和长期病死率均较年轻人为高，但是这也可能是老年患者并发症与合并症较多、病情较严重、临床上倾向于对老年患者的治疗相对不太积极有关。

总之，老年人是 AKI 的高发人群，老年人 AKI 的病因、临床表现有其自身特点。虽然预后似乎较差，但老龄并不一定是其独立的危险因素，老年人 AKI 仍应积极诊治，个体化选择治疗方案，强调重在预防。由于老年人口基数大，老年人 AKI 发病率高，开展以老年患者为研究对象的相关临床研究，进一步提高防治老年人 AKI 水平，有助于减少慢性肾脏病或终末期肾病的总体发病率和降低 AKI 总体病死率。

参考文献

1. Steven G. Coca, DO, MS. Acute Kidney Injury in Elderly Persons. Am J Kidney Dis, 2010, 56(1): 122-131.

2. Yokoyama H, Sugiyama H, Sato H, et al. Renal disease in the elderly and the very elderly Japanese: analysis of the Japan Renal Biopsy Registry (J-RBR). Clin Exp Nephrol, 2012, 16(6): 903-920.

3. Stallone G, Infante B, Grandaliano G. Acute kidney injury in the elderly population. J Nephrol, 2012; 25(19): 58-66.

4. Rahmi Yilmaz, Yunus Erdem. Acute kidney injury in the elderly population. Int Urol Nephrol, 2010, 42(1): 259-271.

第三章　慢性肾脏病

牛建英　顾勇

2000 年美国国家肾脏病基金会制定的 K/DOQI 指南首次提出了慢性肾脏病（chronic kidney disease, CKD）的定义和进展分期。CKD 是指：①肾脏损伤（肾脏结构或功能异常）≥3 个月，可以有或无肾小球滤过率（GFR）下降，临床上表现为病理学检查异常或肾损伤（包括血、尿成分异常或影像学检查异常）；②GFR＜60ml/(min・1.73m²)≥3 个月，有或无肾脏损伤证据。此外，根据 GFR 水平将 CKD 分为 1～5 期，其中 1 期为肾功能正常，GFR≥90ml/(min・1.73m²)；2 期为肾功能轻度下降，GFR60～89ml/(min・1.73m²)；3 期为肾功能中度下降，GFR30～59ml/(min・1.73m²)；4 期为肾功能重度下降，GFR15～29ml/(min・1.73m²)；5 期为肾衰竭，GFR＜15ml/(min・1.73m²)。随着 CKD 概念的不断应用，临床学者逐渐认识到 CKD 同期患者之间的预后差别很大，因此 KDIGO 工作组在 2009 年建议将尿蛋白量也作为判断预后的指标，同时将 CKD3 期分为 CKD3a[GFR45～59ml/(min・1.73m²)]和 CKD3b[GFR30～44ml/(min・1.73m²)]。由此可见，CKD 是绝大多数的原发性肾脏疾病或继发性肾脏疾病（如肾小球肾炎、隐匿性肾炎、肾盂肾炎、过敏性紫癜肾炎、红斑狼疮肾炎、痛风肾、IgA 肾病、肾病综合征、膜性肾病、糖尿病肾病、高血压肾病、多囊肾肾病）的临床统称。其临床表现多种多样，可从无症状实验室检查异常到尿毒症。

【流行病学】

近年来慢性肾脏疾病，尤其是终末期肾脏疾病（end stage of renal disease, ESRD）患者的发病率、住院率均有明显升高，严重威胁着人类的健康与生命。在英国，ESRD 的年发病率约为 100/100 万，在过去 10 年间增长了 1 倍。在

美国，从1988年到2002年，ESRD的年发病率从39.4/100万上升到98.3/100万，估计未来10年，该数据将以每年4.1%的速度上升。随着近年来糖尿病、高血压、肥胖的发病率增加，人口老龄化，以及CKD易感性相对较高的少数民族所占人口比例的增加，我国CKD的发病率也明显增加。近年的流行病学调查资料显示，我国CKD的发病率为9.4%～12.1%。

【病因】

CKD的病因在西方国家以继发性因素为主，目前已经公认糖尿病和高血压为两大首位因素。在我国仍以IgA肾病为主的原发性肾小球肾炎最为多见，其次为糖尿病肾病、高血压肾病、狼疮性肾炎、梗阻性肾病以及多囊肾等(表19-3-1)。此外，心血管疾病、吸烟、白蛋白尿、高脂血症及CKD家族史等流行病学因素也导致了CKD进展的风险增加。

表19-3-1　慢性肾脏疾病(CKD)的主要病因

糖尿病肾病
高血压肾损害
肾小球疾病
肾小球肾炎
淀粉样变性、轻链沉积病
系统性红斑狼疮、Wegner肉芽肿
小管间质疾病
反流性肾病(慢性肾盂肾炎)
止痛剂肾病
梗阻性肾病(结石、良性前列腺增生)
骨髓瘤肾损害
血管疾病
硬皮病
血管炎
肾血管性肾衰竭(缺血性肾病)
粥样栓塞性肾脏疾病
囊性疾病
常染色体显性多囊肾病
肾髓质囊性病

【发病机制】

肾脏损伤进行性恶化，最终导致肾单位和肾功能不可逆的丧失，其内在机制颇为复杂。持续存在的病因并非决定肾脏功能丧失的唯一因素。目前认为慢性肾脏病的进展除各种肾脏疾病特异性的病理生理改变之外，还存在一系列共同机制，其中包括肾小球高滤过、矫枉失衡、肾小管高代谢、尿毒症毒素等学说。近年来，人们也逐渐认识到各种生长因子和血管活性物质在CKD进展中的作用。

(一) 肾小球高滤过　1986年Brenner等人证实残余肾的单个肾单位存在肾小球滤过率增高(高滤过)、血浆流量增高(高灌注)和毛细血管跨膜压增高(高压力)，即著名的"三高学说"或"肾小球高滤过学说"。其机制主要是残余肾单位入球小动脉较出球小动脉扩张更加显著所致。当处于高压力、高灌注、高滤过的血流动力学状态下，肾小球可显著扩展，进而牵拉系膜细胞，使细胞外基质(ECM)增加。大量ECM积聚，加以高血流动力学引起肾小球细胞形态和功能的异常，使肾小球进行性损伤，最终发展为不可逆的肾小球硬化。

(二) 矫枉失衡　慢性肾衰竭时体内某些物质的积聚，并非全部由于肾脏清除减少所致，而是机体为了纠正代谢失调的一种平衡适应，其结果又导致新的不平衡。

CKD患者对钠平衡的维持就是一个典型案例。在肾脏损伤早期钠排泄减少，导致钠及细胞外液潴留，血压升高。尽管早期的高血压有助于增加肾小球滤过及钠的排泄，然而这种维持钠平衡的矫枉失衡将导致容量依赖性高血压。另一观点认为钠排泄的增加是由循环中Na^+-K^+-ATP酶抑制剂表达增加所介导，后者通过提高肾小管细胞内钠浓度，降低细胞重吸收滤过钠的能力，然而当盐摄入突然减少时，这种增加钠排泄的矫枉失衡将导致机体丧失减少钠排泄的快速调节能力。过度增加的钠排泄可导致细胞外容量减少，肾脏灌注不足，GFR的下降。

(三) 肾小管高代谢　在CKD进展过程中，肾小管并不是处于被动的代偿适应或单纯受损状态，而是直接参与肾功能持续减低的发展过程。其机制可能与残余肾单位生长因子增加、溶质滤过负荷增加、脂质过氧化作用增强、多种酶活性增加、Na^+-H^+反向转运亢进和细胞内Na^+流量增多有关。

肾小管的高代谢可引起残余肾单位内氧自由基生成增多，自由基清除剂(如谷胱甘肽)生成减少，进一步引起脂质过氧化作用增强，进而导致细胞和组织的损伤，使肾单位进一步丧失。

(四) 高血压　高血压导致肾功能进行性损害基于以下几点：首先，高血压本身可造成肾脏损伤，恶性高血压损伤入球小动脉及肾小球内皮细胞，甚至导致血管栓塞；其次，慢性高血压通常通过传递导致入球小动脉及肾小球内高压力，引起肾小球缺血性损伤；此外，高血压的严重程度与肾功能损伤速度直接相关，且积极有效地控制血压可明显延缓CKD的进展。尽管某些情况下很难明确高血压是CKD的原因抑或是结果，但高血压与肾脏损伤及心血管疾病的进展之间存在密切相关性。

AngⅡ引起肾小球出球小动脉收缩程度明显强于入球小动脉，出入球小动脉收缩的不平衡导致毛细血管内压力及肾小球滤过压升高，但任何GFR升高的矫枉失衡将导致肾小球毛细血管的损伤。因此，ACEI/ARB可降低高滤过，防止肾脏损伤；而另一方面，AngⅡ有着生长因子的特

性，可激活转化生长因子-β、1型纤溶酶原激活物抑制剂及其他细胞因子，加重肾脏间质的损伤。此外，醛固酮也可能参与了肾脏间质损伤及胶原的沉积。

（五）蛋白尿　蛋白尿是肾小球疾病最常见的临床表现之一。近年来研究表明，由肾小球滤过的蛋白质可引起肾小管上皮细胞的损伤，并与小管间质纤维化的发生和发展密切相关。因此蛋白尿不仅反映肾小球损伤，而且是一个独立的导致肾脏病变进展的主要因素。尿蛋白加重肾功能损伤的机制包括：①尿蛋白对肾小球系膜细胞与足细胞的毒性作用：大分子蛋白在系膜细胞中穿行时可激活一系列信号反应，使系膜细胞增生并产生 ECM，导致肾小球硬化。滤过的各类大分子物质中，低密度脂蛋白（LDL）对系膜的损伤作用最为显著。体外研究证明，LDL 与系膜细胞相应受体结合后刺激系膜细胞原癌基因 *c-fos* 和 *c-jun* 表达，导致细胞增生；同时诱导单核细胞趋化蛋白-1（MCP-1）、血小板源性生长因子（PDGF）以及细胞外基质（ECM）的产生，加重肾小球的炎性反应和硬化过程。此外，LDL 可被系膜细胞或巨噬细胞作用生成氧化 LDL，这种修饰后的脂蛋白对系膜细胞的毒性更强。另外，从肾小球基底膜滤过的蛋白尤其是大分子量的蛋白质分子，在进入鲍曼囊腔后可对肾小球脏层上皮细胞即足细胞产生直接的损害。目前认为足细胞的损害也是发生肾小球硬化的关键之一。②尿蛋白对近端肾小管细胞的直接毒性作用：大量蛋白质进入肾小管超过肾小管重吸收能力时，可引起肾小管的损害。过度的尿蛋白可以增加溶酶体的负荷，引起溶酶体肿胀、破裂，大量溶酶体中蛋白酶释放入血中，引起肾小管刷状缘脱落，直接损害了小管上皮细胞结构的完整性。③尿蛋白可以改变肾小管细胞生物活性：最近的研究表明尿蛋白可以调节肾小管细胞功能，改变它们的生长特性和细胞因子及基质蛋白的表型，从而导致肾小管-间质损害。

（六）脂质代谢紊乱　进行性肾功能损害常表现有脂质代谢紊乱，如血浆甘油三酯、胆固醇（TCh）、极低密度脂蛋白（VLDL）、低密度脂蛋白（LDL）、饱和脂肪酸增多，尤其是富含载脂蛋白（ApoB）的脂蛋白增多，而高密度脂蛋白和不饱和脂肪酸降低。这些高脂血症对肾脏的损伤主要是通过以下可能的机制而起作用：①脂蛋白沉积于肾小球系膜区，刺激系膜细胞的增殖和细胞外基质的产生导致肾小球硬化；②脂蛋白，尤其是 LDL，可刺激系膜细胞表达单核巨噬细胞趋化蛋白-1（MCP-1）引起单核巨噬细胞浸润，释放炎性介质加重肾小球损伤；③使肾小球基底膜通透性增加，并通过产生具有细胞毒性的过氧化亚硝酸盐而导致细胞凋亡引起肾脏损害。

（七）尿毒症毒素　当（CKD）进行性加重时，体液中约有 200 多种物质的浓度比正常增高。传统上，尿毒症毒素仍分为以下三类：

1. 小分子物质　分子量<0.5kDa，包括无机物质中的无机磷、氢离子、某些酸根（如 SO_4^{2-}）和有机物质中的尿素、肌酐、尿酸、胍类、酚类和胺类等。

尿素的神经毒性与其代谢产生氰酸盐有关，后者可干扰高级神经中枢的整合功能。肌酐在达到一定浓度时，能引起细胞寿命缩短、溶血，还可以引起嗜睡、乏力等神经肌肉系统的功能异常。尿酸主要是引起痛风。胍类毒素在积聚到一定量时可引起多系统损害，包括厌食、恶心、呕吐、腹泻、消化性溃疡和出血、皮肤瘙痒、贫血、抽搐和意识障碍以及糖耐量异常，还会引起肺水肿、肺淤血和心室传导阻滞、心功能不全等。酚类包括甲酚、4-羧基苯甲酸、二羧苯甲酸和酚酸，其中酚酸是假性神经递质，主要引起中枢神经系统的抑制作用。胺类包括脂肪族胺、芳香族胺和多胺。脂肪族胺可引起肌阵挛、扑翼样震颤及溶血作用。芳香族胺主要引起脑组织抑制作用。

2. 中分子物质　分子量 0.5～5kDa，主要是一些多肽类物质，可引起周围神经病变、尿毒症脑病、糖耐量异常，还对细胞生成、白细胞吞噬、淋巴细胞与纤维细胞增生有明显的抑制作用。

3. 大分子物质　分子量＞5kDa。目前认为这些物质主要是一些内分泌激素，如生长激素、甲状旁腺激素（PTH）、促肾上腺皮质激素、胰高血糖素、胃泌素及胰岛素等，其中以 PTH 和胰岛素作用更为突出。

PTH 过高可引起肾性骨营养不良、无菌性骨坏死、转移性钙化、皮肤瘙痒、透析痴呆、周围神经病变、肾小管损害，还能抑制促红细胞生成素产生并降低其活性。此外，PTH 亦能抑制肝脏脂酶活性，从而加重尿毒症脂质代谢异常。

此外，还有若干种低分子量蛋白质如核糖核酸酶、$β_2$-微球蛋白、溶菌酶、$β_2$糖蛋白等，当这些物质在体内浓度升高，均可能有毒性作用。其中 $β_2$-微球蛋白引起全身性淀粉样病变已为人们所熟知。

（八）细胞介质、生长因子与肾脏病进展　促进肾脏病进展的细胞介质、生长因子可分为以下四类。

1. 促炎症分子　通过激活补体，抑或刺激或增加局部淋巴细胞和血小板聚集而导致局部炎症反应。例如许多肾小球疾病由于局部免疫复合物沉积或形成可激活补体，这些补体大部分来源于血液循环，少部分可以由局部合成，激活的补体成分如 C5b-9 功能上可看作一种"细胞介质"，刺激肾小球细胞增生、生长因子释放、氧自由基产生和类花生四烯酸形成而损害肾小球。

2. 血管活性物质　AngⅡ作为缩血管物质主要是优先收缩肾小球出球小动脉，增加肾小球跨毛细血管压而损害肾小球，促进肾小球硬化。此外 AngⅡ可作为一种生长和基质促进因子加重肾小球损害，此并不依赖于其血流动力学效应。ET-1 是另一种主要的缩血管物质，可以引起肾脏血液灌注不全，降低 GFR，加重多种肾脏病进展。

扩血管物质主要是起肾脏保护作用，如前列腺素和 NO。研究证实应用非甾体类抗炎药（NSAID）可以加重肾

功能不全，而给予 PGE_2 则可以改善肾功能，减轻局部细胞介质和基质产生。在环孢素肾病模型中同样证实肾组织 NO 能明显减轻肾小管-间质损害，然而 NO 亦可不依赖其血流动力学效应而损害肾小球，如 NO 能刺激肾小管系膜细胞释放多种细胞介质。

3. 生长因子　主要介导肾组织损伤以后的过度修复，如 TGF-β、PDGF、bFGF 和 IGF-1 等均能直接刺激肾小球系膜细胞增生、分泌 ECM 等。

4. ECM 与蛋白酶　正常情况下肾组织细胞内蛋白和 ECM 处在一个合成和降解的动态平衡的状态下，在肾小球和肾小管-间质纤维化过程中，这种平衡往往被打破，即蛋白合成增加、各种蛋白酶活性下调、ECM 降解不足。此外，增加的 ECM 过去仅认为是一种组织支撑物，现在亦被认为是一种“细胞介质”，可结合和潴留多种生长因子，亦可能对细胞直接作用改变它们的表型。

【临床表现】

肾功能的进行性下降往往缺乏特征性临床症状或体征。可能提示 CKD 的临床表现包括尿检异常如血尿，或反复发作的尿路感染、高血压和(或)水肿等。此外，对于慢性高血压、糖尿病或白蛋白尿患者，以及有 CKD 家族史的患者，也应考虑 CKD 的可能。

早期由于肾脏具有强大的代偿功能，仍然能够保持毒素的清除、酸碱平衡以及内环境的稳定，故常常无明显的临床症状。当 GFR 进行性下降，发展到残余肾单位不能适应机体最低要求时，才会出现明显的临床症状。尿毒症时由于机体多个系统的功能均出现失调而表现为多脏器功能受损的症状。

(一) 水、电解质、酸碱平衡紊乱　肾脏的基本功能即调节水、电解质、酸碱平衡。慢性肾脏病在其漫长的病程中由于机体各种代偿机制，这些代谢紊乱有时显得并不十分明显。当正常肾功能丧失约 70%时，一般只会出现部分水、电解质、酸碱平衡紊乱，只有当肾功能进一步下降，才会出现明显的临床表现。

1. 水代谢　可表现为水潴留，也可出现脱水。尿液浓缩稀释功能障碍、过量饮水，以及病变晚期大量肾单位萎缩会导致水潴留的出现；而在尿液浓缩功能严重下降时可出现脱水。临床表现为多尿、夜尿增多。当患者伴有其他急性疾病或精神障碍致饮水量下降或水需求增加，如发烧或不显性失水以及呕吐、腹泻亦会引起脱水，出现血容量不足，GFR 下降，肾功能进一步恶化加重尿毒症，形成恶性循环，但若补水过多过快，又会出现水潴留。

2. 钠代谢　肾脏维持体液平衡不仅表现在对水平衡的调节，而且亦在于它对钠平衡和血容量稳定性的调节。在饮食盐负荷和心血管系统稳定的情况下，肾小球滤过液中约 99%钠由肾小管再重吸收入血，随着饮食钠负荷不同而有所升降。肾衰竭时，肾脏调节钠平衡敏感性降低，产生钠滤过下降，直接导致细胞外容量的变化，表现为钠潴留，心血管负荷因而增加，通过心排血量增加促使滤过钠盐代偿性增加。体钠潴留可使机体产生多种适应性利钠物质，抑制肾小管上皮细胞基底膜上 Na^{+}-K^{+}-ATP 酶活性，抑制钠重吸收，如地高辛样利钠因子、心房利钠多肽等。

钠代谢异常所引起的各种表现早期主要归为这些适应性过程。例如随着细胞内钠和液体增加，细胞易呈去极化状态，特别会引起神经肌肉功能失调，如肌痉挛和肌无力。各种利钠物质增多亦会引起细胞功能失调，如循环中毒毛花苷样物质还会引起细胞钙增多，产生高血压。因而，随着肾功能进展，必须严格控制饮食摄入量以降低这些适应性过程，但因肾脏病变导致对钠摄入量过多或不足进行调节的敏感性下降，对饮食钠摄入必须慎重，突然增加钠负荷会引起容量过多，发生高血压和充血性心力衰竭；相反，突然减少钠摄入，特别是肾脏已产生适应性过程时可引起钠不足。

3. 钾平衡　肾脏是体内排泄钾的主要器官，肾小球滤出的钾几乎 100%在亨利袢以前被重吸收，尿中出现的钾都是从远端肾小管分泌的。另外，正常情况下给予钾负荷时，肾脏排钾分数可达 100%以上，随着肾功能下降，只要各种适应功能正常，其排泄分数亦明显增加，因而只有在严重肾功能不全或突然少尿情况下，才会出现钾潴留。

部分患者可出现顽固性高钾血症，其原因是存在盐皮质激素产生不足或功能障碍。如合并原发性或继发性肾上腺功能不全，或应用 NSAID、ACEI 或肝素等抑制肾素-血管紧张素-醛固酮系统。这些患者可表现为高钾血症伴轻度Ⅳ型肾小管酸中毒。糖尿病肾病患者因胰岛素水平不足，致钾的排出减少，细胞内钾向细胞外分布增多，易致高钾血症。循环中盐皮质激素水平正常或轻度升高亦可发生钾分泌障碍，此往往发生在梗阻性肾病、间质性肾炎、狼疮性肾炎、镰状细胞病、淀粉样病变、肾移植排斥和遗传性肾小管功能不全，这些患者在肾功能不全进展时，钾排泄分数并不因适应改变而增加，提示小管功能存在固有的缺陷。其他如保钾利尿药等亦会引起高钾血症，应引起重视。

ESRD 时除了肾脏可发生适应性改变增加排钾之外，许多肾外适应性改变亦可促进排钾，主要是肠道黏膜特别是结肠黏膜，与肾小管上皮细胞一样存在 Na^{+}-K^{+}-ATP 酶，对醛固酮发生反应，高钾本身亦可直接刺激 Na^{+}-K^{+}-ATP 酶，严重肾功能不全时肠道排钾可增加 30%～70%。

部分 CKD 患者亦可表现为血钾过低，主要因为摄入不足、大量使用利尿药等，合并远端肾小管酸中毒的患者血钾亦可过低。

4. 磷代谢　磷代谢紊乱所引起的一系列表现主要由高磷血症和继发性甲状旁腺功能亢进引起。高磷可诱发转移性钙化和组织损害，其中皮肤和皮下组织转移性钙化则表现为瘙痒，角膜钙化则引起带状角膜瘤，关节钙化则导致

肌腱炎和关节炎，血管壁钙化可引起永久性缺血，其他如在心脏、肺脏、脑部钙化则引起心脏传导障碍、二尖瓣下狭窄、限制性和纤维性肺病以及器质性脑病，肾组织钙化可引起肾脏损害并成为肾脏病进展机制之一。当钙磷乘积超过 $60\sim70mg^2/dl^2$ 时，转移性钙化的危险性明显增加。

继发性甲状旁腺功能亢进则主要引起骨营养不良，表现为近端肌病、软组织钙化和骨病。骨病主要包括：①骨软化，表现为骨矿化不全，形成多种类骨质；②纤维性骨炎，主要由 PTH 引起，破骨细胞活性增加、骨盐溶解，表现为海绵样病、松质骨骨小梁形成；③纤维囊性骨炎，为继发性甲状旁腺功能亢进最具特征性的病变，表现为骨病、关节炎或关节周围炎、近端肌无力，儿童则表现为生长发育迟缓。此外 PTH 水平升高同尿毒症智力低下、识别功能下降及贫血亦有一定的关系。

5. 钙代谢　低钙血症会引起神经肌肉应激性增加，是患者手足搐搦等的常见原因。由于钙在酸性溶液中溶解度较高，因此，虽然酸中毒时总体血钙可能偏低，但游离钙水平尚正常，低钙血症症状可不出现。然而，一旦酸中毒较快纠正可诱发低钙血症。少数 CKD 患者也可发生高钙血症，原因如骨髓瘤、原发性甲状旁腺功能亢进、维生素 D 中毒等。

6. 镁代谢　主要是高镁血症，由肾小球滤过减少引起，但在 GFR 下降至 30ml/min 之前，各种肾内外适应性改变可暂时性维持镁的平衡。肾内适应性改变主要是降低肾小管镁重吸收、增加镁的排泄分数。除了镁负荷增加可直接抑制肾小管镁重吸收外，其他如渗透性利尿、酸中毒、PTH 反应性下降及降钙素等均能抑制镁重吸收。肾外适应性改变主要表现为肠道重吸收下降，与 $1,25\text{-}(OH)_2D_3$ 活性下降及尿毒症毒素有关，其他如血镁增加对骨组织及细胞摄镁增多亦有一定的缓冲作用。当血清镁浓度＞1.64mmol/L(4mg/dl)时可引起嗜睡、言语障碍、食欲缺乏；当＞2.05mmol/L(5mg/dl)时可明显抑制神经肌肉功能，出现昏睡、血压下降、腱反射减弱和肌无力；随着血清镁浓度进一步升高，可出现心动过缓、房室传导阻滞或心室传导阻滞，严重者可致心搏骤停。

少数患者表现为缺镁，主要见于肾小管-间质性疾病，特别是顺铂、氨基糖苷类抗生素及戊胺治疗的肾毒性。

7. 代谢性酸中毒　CKD 早期机体酸中毒并不明显，主要由一系列肾内外代偿性改变维持体液正常 pH 值。肾内代偿性改变为：①部分健存肾单位代偿性增加 H^+ 排泄，可发生在近端肾小管、髓袢升支粗段和皮质集合管，前者主要是增加管腔膜 $Na^+\text{-}H^+$ 逆向转运蛋白活性，后者则是增加排泄 H^+ 的 A 型间皮细胞的数量而调节 H^+ 分泌；②残余肾单位氨的产生增加，但当 GFR 低于 40～50ml/min 时，则总的肾脏产氨量下降；③降低枸橼酸的排泄，正常情况下它可自由地滤过肾小球，99%在近端肾小管重吸收，当 GFR 下降时，尿中枸橼酸排泄率可成比例下降，而血中枸橼酸浓度并没有明显升高，增加体内储存碱；④肾小管枸橼酸重吸收增加，CKD 时健存肾单位排 H^+ 和 Na^+/枸橼酸协同转运蛋白活性增加有利于枸橼酸重吸收；⑤部分患者血中醛固酮水平增加可直接或间接通过对钾的排泄影响远端小管酸化功能和氨的产生。

肾外代偿首先是急性酸负荷时由细胞内、外蛋白缓冲。慢性酸负荷则动员体内碱储备，主要是骨骼系统，骨骼是机体最大的碱储备，当体内 H^+ 潴留超过 10～15mmol 时，大约需动员 50%的骨碱储备。酸中毒时成骨细胞活性降低，破骨细胞活性增加。因此，骨碱储备动员一方面是通过生化反应，另一方面与骨质溶解有关。最后，肾外代偿还包括酸中毒时 H^+ 向细胞内流动增加，此对急性酸负荷有一定的作用，但以增加细胞外液 K^+ 浓度为代价。

CKD 时的酸中毒多为阴离子间隙增高型，但有些糖尿病患者此时的阴离子间隙可维持在正常范围。急性酸中毒最主要的危害是心血管系统和中枢神经系统功能障碍，可产生致死性室性心律失常、心肌收缩力降低以及对儿茶酚胺反应性降低。血管系统对儿茶酚胺的反应性低下主要以毛细血管前括约肌最为明显，致血压轻度下降。酸中毒对中枢神经系统主要是功能抑制，严重者可致嗜睡、昏迷，与酸中毒引起的脑组织内 γ-氨基丁酸水平增加、氧化磷酸化过程减弱、ATP 供应不足有关。酸中毒时在呼吸系统主要引起呼吸储备不足，表现为呼吸加深加快。

（二）糖、脂肪、蛋白质和氨基酸代谢障碍

1. 糖代谢障碍　CKD 糖代谢紊乱机制是多方面的，包括胰岛素抵抗、肝脏葡萄糖输出增加、胰岛素分泌异常、肾脏对胰岛素清除率下降。

胰岛素抵抗即胰岛素敏感性下降可发生于 CKD 早期，其机制主要有：①外周组织扩血管效应下降致葡萄糖、胰岛素向外周组织输送障碍；②胰岛素受体后信号传导障碍，致胰岛素刺激的葡萄糖转运子-4 由细胞内向细胞表面转位异常；③胰岛素调节的细胞内糖代谢关键酶活性下降致葡萄糖有氧或无氧代谢异常和糖原合成下降，如丙酮酸脱氢酶、磷酸烯醇式丙酮酸羧激酶、糖原合成酶等；④循环中存在许多拮抗胰岛素活性的物质，如游离脂肪酸、生长激素、胰高血糖素、ET-1 及尿毒症毒素如假尿苷等；⑤高蛋白饮食和贫血均能导致胰岛素敏感性下降；⑥酸中毒可导致胰岛素敏感性下降；⑦各种细胞介质增多在许多组织中均能抑制胰岛素的作用。

胰岛对葡萄糖刺激分泌机制异常主要表现在两方面，一方面胰岛 β 细胞可增加胰岛素分泌以克服外周组织对胰岛素的抵抗，可使糖耐量试验正常，另一方面，胰岛 β 细胞对葡萄糖刺激的敏感性下降，使胰岛素分泌减少，原因主要是继发性甲状旁腺功能亢进、血 PTH 水平增加及 $1,25(OH)_2D_3$ 活性下降，使胰岛 β 细胞内钙水平增加，抑制胰岛素分泌。

随着肾功能下降，肾脏对胰岛素清除率亦随之下降。当 GFR 下降到 40%，肾小管周围细胞可增加胰岛素摄取和降解来维持血胰岛素水平，然而当 GFR 下降到 15～

20ml/min时，会导致胰岛素清除减少。

另外，CKD时亦可发生自发性低血糖，糖尿病患者对胰岛素需求下降，主要见于外周组织对胰岛素抵抗不太明显而肾脏对胰岛素清除已明显下降的病例。

2. 脂肪代谢障碍　患者常有高甘油三酯血症、高胆固醇血症，在一些动物模型及临床研究中发现用他汀类药物（HMG CoA还原酶抑制药）控制高脂血症也能延缓肾衰竭的进展，并且此类药物对肾脏的保护作用有部分是不依赖于其降脂的作用，此可能与胆固醇代谢过程中的某些旁路途径有关。CKD时高脂血症的产生与脂解酶活力的下降、LDL清除减慢、载脂蛋白分布谱改变有关。

3. 蛋白质和氨基酸代谢障碍　CKD患者常表现有蛋白质、氨基酸合成下降、分解代谢增加及负氮平衡，是CKD患者蛋白营养不良和死亡率增加的重要因素。除了厌食和长期低蛋白饮食可引起蛋白质代谢障碍外，CKD发病过程本身固有的病理生理改变也是引起或加重蛋白质代谢障碍的重要因素，主要有代谢性酸中毒、胰岛素抵抗、继发性甲状旁腺功能亢进、类固醇水平增加、尿毒症毒素及IGF-1抵抗和一些细胞介质等。

代谢性酸中毒可伴随于CKD的整个过程，一方面可增加支链氨基酸酮酸脱氢酶活性，促进支链氨基酸分解，另一方面可激活促进蛋白质降解各种酶系统特别是泛素-蛋白质降解小体途径，进一步促使蛋白分解增加。

（三）各系统功能障碍

1. 消化系统　消化系统症状是CKD最早和最突出的表现。可出现食欲缺乏、恶心、呕吐、腹泻，严重者可致水、电解质和酸碱平衡紊乱。口腔炎、口腔黏膜溃疡在尿毒症时亦不少见，患者可有口臭、呼出气体中有尿味和金属味。部分患者还可出现胃或十二指肠溃疡，经内镜证实溃疡病发生率可达60%以上。

胃肠道症状主要因胃肠道排尿素增多，经尿素酶分解产生氨刺激引起，此外与胃肠道多肽激素代谢障碍引起黏膜屏障机制紊乱和胃肠道转移性钙化有关。此外，上消化道出血在尿毒症人群中十分常见，可出现呕血、黑便，严重者可致大出血约占尿毒症死亡总数的5%，其原因除了与胃肠浅表黏膜病变、消化性溃疡、胃和十二指肠血管发育不良有关外，可能与幽门螺杆菌感染、胃泌素分泌过多等因素相关。CKD时血小板功能障碍、血管壁硬化及凝血机制异常亦会或多或少地引起和加重上消化道出血。

2. 心血管系统　心血管系统疾病是CKD患者最常见的并发症和死亡原因。心血管合并症与并发症包括高血压、动脉粥样硬化、心肌病、心包炎和心功能不全，其原因主要是由CKD本身发展过程代谢异常引起，加上肾脏替代治疗的并发症以及引起CKD之前的心血管系统基础病变。

（1）高血压：CKD患者高血压发生率达80%以上，且多数作为CKD的首发临床表现。需要肾脏替代治疗的患者则几乎均有高血压。高血压与心血管疾病密切相关，而后者是导致CKD患者死亡的主要原因之一，因此，CKD中的高血压处理尤为重要。其中3/4患者用低盐饮食和透析除去体内过剩的细胞外液后，即能控制高血压，另外1/4的患者用透析去除体内过剩的钠和水后，血压反而升高。

CKD高血压的发病机制主要有：①钠平衡失调：CKD时肾脏排钠能力受损及钠摄入相对过多，致钠潴留，机体为维持钠平衡使得细胞外液总量增加，血压升高，钠排泄增加，这种新的钠平衡稳态需要持续的高血压来维持。这种情况下，单独应用血管扩张药往往效果欠佳，通过控制水、钠摄入，利尿和透析可望有所好转。②内源性洋地黄类因子增加是机体对钠潴留的一种代偿反应，可抑制肾小管上皮细胞Na^+-K^+-ATP酶，减少肾脏钠重吸收，然而该物质亦抑制了血管平滑肌细胞Na^+-K^+-ATP酶活性，细胞内钠水平增加，抑制Na^+-Ca^{2+}交换，细胞内钙外流减少，血管平滑肌细胞钙水平增加，导致血管平滑肌张力增加，并提高其对缩血管物质的敏感性。③肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAAS）及交感神经系统的激活：患者循环中存在高水平的肾素、醛固酮及去甲肾上腺素，后者不仅导致血管收缩，同时还抑制了扩血管物质一氧化氮的产生。使用RAAS拮抗药、交感神经受体阻断药有助于控制高血压，RAAS拮抗药还可延缓肾功能的进展。④肾分泌的抗高血压物质减少，如PGE_2、PGI_2、激肽和肾髓质降压脂质等不仅能扩张血管、利钠排水，还能对抗RAAS作用。长期高血压不仅能促进动脉硬化，损害心脏，亦是CKD患者脑血管意外的重要因素。

（2）动脉粥样硬化：动脉粥样硬化是CKD患者心血管系统异常表现之一，与其冠心病和脑血管意外高发率呈正相关。

动脉粥样硬化发生原因包括：①机械因素：主要有高血压和切应力改变，可增加血管壁张力，促进巨噬细胞向血管内膜迁移，并直接激活压力依赖性离子通道。②代谢和体液性因素：包括脂肪和糖代谢紊乱、高同型半胱氨酸血症和吸烟等。脂肪代谢紊乱除了本身能促进动脉粥样硬化以外，同时被修饰的脂蛋白能与血管内皮细胞AGE受体结合诱导血管黏附因子-1表达、促进循环中单核细胞在血管内膜聚集，高血糖和高胰岛素血症除了能引起脂代谢紊乱外亦可通过蛋白质非酶糖化和自身氧化产生氧自由基引起损害，高同型半胱氨酸血症与叶酸缺乏有关，它可促进LDL自身氧化、血管内血栓形成，还可增加血管内膜细胞周期蛋白A（cyclin A）表达，刺激血管内膜细胞增生。③其他促进动脉粥样硬化因素：如钙、磷代谢紊乱不仅能引起动脉粥样斑块钙化亦能诱导主动脉瓣钙化；维生素E缺乏可促使LDL自身氧化，增加血小板和单核细胞在血管内膜黏附和聚集，使血管平滑肌细胞增生并抑制单核细胞产生氧自由基和IL-1β；血管内皮细胞和血小板产生的缩血管物质和扩血管物质如ET-1/NO、TXB_2/PGI_2之间平衡失调亦可促进动脉粥样硬化发生。

动脉粥样硬化的结果一方面会引起动脉结构的重塑，包括弥漫性扩张、肥大和大中小动脉僵硬，另一方面可引起心脏结构的改变、心肌供血不足，如左心室肥大和心内膜下心肌血流量下降。

(3) 心肌病：亦称尿毒症性心肌病，是指尿毒症毒素所致的特异性心肌功能障碍，病理上特征性变化是心肌间质纤维化，发生原因有尿毒症毒素、脂代谢障碍，卡尼汀缺乏，局部 AngⅡ作用及透析相关性淀粉样变。尿毒症毒素中 PTH 不仅能引起心肌内转移性钙化，而且还能抑制心肌细胞膜 Ca^{2+}-ATP 酶、Na^{+}-Ca^{2+}-ATP 酶和 Na^{+}-K^{+}-ATP 酶活性，促进细胞钙负荷增多。甲状旁腺切除、1,25-$(OH)_2D_3$ 和钙拮抗药可使尿毒症性心肌病有所缓解。临床上表现为左室肥厚和左室舒张功能下降以及充血性心力衰竭、心律失常和缺血性心脏病。

19

(4) 心包炎：晚期尿毒症患者心包炎的发生率约 15.3%，可分为尿毒症性心包炎和透析相关性心包炎，前者主要发生于透析前或透析刚开始时，由尿毒症本身代谢异常引起，包括尿毒症毒素、水电解质代谢障碍、继发性甲状旁腺功能亢进、感染等；后者可能与透析不充分，使体液及某些毒素特别是中分子物质和 PTH 等蓄积有关，其他如透析过程中细胞或病毒感染、肝素应用、血小板功能低下亦与透析相关性心包炎有关。病理上两类心包炎表现相似，都为纤维素性心包炎，有渗出、出血，可发展成包裹性纤维化、亚急性或慢性缩窄性心包炎。患者常有胸痛，卧位及深呼吸时加剧。发热在透析相关性心包炎中较常见，心前区可闻及粗糙的心包摩擦音或扪及摩擦感，可有不同程度的心包积液体征，重症者可发生心脏压塞，在透析相关心包炎中更多见的原因则与肝素过量有关，常因急性循环障碍致死。患者还可有不同程度的房性心律失常。心电图及 X 线检查可有特征性改变，但超声探测更有价值。血压突然降低或透析过程中出现低血压，是极为重要的诊断线索。尿毒症性心包炎对加强透析治疗有良好反应，对透析反应差者要考虑感染、炎症和免疫因素，透析相关性心包炎则需改变透析治疗方案如血液透析滤过、腹膜透析等，透析时应尽量减少肝素用量，近年来发展的低分子肝素抗血栓效果好，对凝血参数影响小，可能是一种更好的替换品。

(5) 心功能不全：是 CKD 患者死亡的重要原因。容量负荷过多、高血压、心肌病和心律失常、严重贫血、电解质代谢紊乱及严重代谢性酸中毒是最常见因素。另外，严重感染、动-静脉瘘等亦会促进心功能不全。心功能不全常表现为心悸、气促、端坐呼吸、颈静脉怒张、肝大及水肿，严重者出现急性肺水肿。透析治疗有效，但正性肌力药物如洋地黄类强心药往往反应差，且易在体内蓄积中毒。改善心脏前、后负荷药物如多巴胺、硝普钠等有时能达到缓解症状的作用。

3. 呼吸系统　CKD 早期常可出现肺活量减低，限制性通气障碍和氧弥散能力下降，当伴有代谢性酸中毒时可出现气促，甚至发生 Kussmaul 呼吸，进入尿毒症期，则可出现尿毒症肺、尿毒症性胸膜炎及肺钙化，并且肺部感染发生率明显增加。

尿毒症肺是指尿毒症时胸部 X 片上呈现以肺门为中心向两侧放射的对称型蝴蝶状阴影。病理上主要是以肺水肿为主，肺泡上有富含纤维蛋白的透明质膜形成，主要是由于体液过多、低蛋白血症、充血性心功能不全和尿毒症毒素潴留引起，特别是一些尿毒症毒素可明显引起肺毛细血管通透性增加。一般多见于尿毒症晚期。临床上常表现为咳嗽、血痰、呼吸困难，血气分析与成人呼吸窘迫综合征极相似，其诊断必须先排除肺炎、肺结核等。

尿毒症性胸膜炎发生率可达 15%～20%，严重者可出现胸腔积液，积液呈漏出液或血性，单侧或双侧可同时发生，可为多因素综合引起，如尿毒症毒素可使胸膜毛细血管通透性增加，充血性心力衰竭可致胸腔积液，血小板功能障碍致胸腔内出血以及血液透析时应用肝素致凝血机制障碍等。

肺钙化是继发性甲状旁腺功能亢进引起的转移性钙化在肺部的表现，病理上可见肺泡间隔钙质沉着，肺组织变硬，重量增加，肺泡间隔增宽进而纤维化，钙化亦可见于支气管壁和小动脉壁，致肺的弥散能力降低、换气障碍及肺活量下降。临床上主要表现为干咳、气短，血气分析 PaO_2 及动脉氧含量下降，其下降程度与肺钙化范围或程度呈线性相关，单纯胸部 X 线常不能清楚地显示转移钙化，但亦可呈现弥漫性浸润，常与肺水肿、感染相混淆，若进行 ^{99m}Tc-Diphosphonate 扫描有助于鉴别诊断。

近年来尿毒症患者肺结核发生率比一般人群增高，常伴有肺外结核如淋巴结、肝脏、骨骼及血行播散性粟粒型肺结核，若不及时治疗易导致死亡。临床上常缺乏典型结核症状，可出现对一般抗生素治疗无反应的高热、体重减轻、食欲缺乏等，外周血白细胞增加、血沉增快。X 线胸片上常无典型结核征象，痰涂片或培养检出率亦不高，由于免疫功能低下，结核菌素试验常呈假阴性，因而，临床上常难以诊断。应用痰结核菌 PCR 检查和测定血结核菌素纯蛋白衍生物(PPD)可明显提高诊断率。

4. 神经系统　CKD 神经系统异常可分为中枢神经系统病变和周围神经系统病变，进入尿毒症期发生率高达 86%。

中枢神经系统早期常表现为功能抑制，如疲乏、注意力不集中、失眠，之后会出现行为异常、抑郁、记忆力减退，判断力、定向力和计算力障碍，同时可伴发神经肌肉兴奋症状，如肌肉颤动或痉挛、呃逆、抽搐，晚期则表现为抑郁或躁狂、精神错乱、幻觉等，可出现肌阵挛、震颤和舞蹈病，甚至昏迷。病理学改变为脑实质出血、水肿或点状出血，神经胶质细胞变性或增生。脑电图检查常示有明显异常，慢波增多。周围神经病变常见下肢疼痛、灼痛和痛觉过敏，运动后消失，故患者常活动腿，现称之为下肢不安综合征，发生率达 45%，进一步发展则有肢体无力、步态不稳、深腱反射减弱，最后则出现运动障碍。部分病者尚有自主神经功能障

碍，出现体位性低血压、发汗障碍、神经源性膀胱和早泄。病理上常表现为神经纤维脱髓鞘变，与尿毒症血中胍基琥珀酸或PTH过多、抑制神经细胞内转酮醇酶有关。

5. 血液系统　血液系统异常可表现为贫血、出血倾向及血栓倾向。

贫血程度与原发病有一定关系。如多囊肾、高血压、肾硬化引起的贫血相对较轻，双肾切除、伴有肾病综合征、明显甲状旁腺功能亢进者贫血相对较重。一般表现为正细胞正色素性贫血，且随着肾功能的减退贫血会逐渐加重。引起贫血的因素主要有：①肾脏产生促红细胞生成素（EPO）不足；②循环中存在抑制EPO生成的物质；③因红细胞膜钠泵受抑制、微血管病、戊糖旁路代谢受损、G-6-PD缺乏、药物或氧化剂应用、透析液中含有氯胺等引起，低磷血症引起的红细胞僵硬、脾功能亢进和血中铝、铜或锌浓度过高引起的红细胞寿命缩短；④铁缺乏或叶酸不足、营养不良；⑤胃肠道慢性失血、失血过多；⑥甲状旁腺功能亢进；⑦慢性感染；⑧铝中毒；⑨近年发现CRF患者骨髓EPO受体后缺陷等等。临床上贫血的症状取决于贫血的程度和速度，一般主要是过度代偿引起高动力学状态的一系列表现，如心率加快、心排血量和心搏量增加、心肌前负荷和收缩力增加，长期可致心肌增厚和血管扩张。实验室检查为正常红细胞正常色素性贫血，网织红细胞计数可稍降低，有时在周围血象中可见少数不规则的红细胞。

出血倾向是尿毒症患者常见并发症，一般为轻度出血，主要表现为鼻出血、皮肤瘀斑、月经量增多、术后伤口出血和牙龈出血。重者亦可出现出血性心包炎，腹膜后、胃肠道甚至颅内出血。出血机制尚未十分清楚，主要有血小板功能障碍如血小板第三因子活性下降、血小板膜糖蛋白GPⅡb/Ⅲa复合物活性受损、血小板贮存缺乏及血小板产生TXA_2减少。此外，血管壁异常如PGI_2产生不足、血管性（假）血友病因子（vWF）活性下降、凝血机制异常等亦可促进出血。然而，CKD患者亦有血栓形成倾向，表现为透析患者动-静脉瘘容易阻塞，原因与某些患者血小板功能呈亢进状态有关。其他如抗凝血酶Ⅲ和蛋白C活性下降、纤维溶解不足亦能促进血栓形成。研究表明一些透析患者循环中的组织型纤溶酶原激活物（tPA）活性下降而纤溶酶原激活物的抑制物-1（PAI-1）活性增加。

6. 运动系统　尿毒症晚期常有肌病，表现为严重肌无力，以近心端肌肉受累为主。可有举臂或起立困难、企鹅样步态等表现。电生理发现肌细胞静息电位降低，动作电位时程缩短，与细胞内离子浓度变化有关。其原因主要为$1,25\text{-}(OH)_2D_3$不足、PTH水平增加、铝负荷过多和营养不良等。患者可有骨痛、自发性骨折、关节炎和关节周围炎以及肌腱断裂等改变。儿童常有生长发育迟缓及佝偻病表现，成人亦可发生腰椎侧突或脊柱后突等骨骼畸形。肾性骨营养不良极常见，除了钙磷代谢紊乱、继发性甲状旁腺功能亢进是主要因素之外，还与铝负荷过多和慢性代谢性酸中毒有关。

肾性骨病也称肾性骨营养不良，可不同程度地影响CKD任何时期的患者。部分患者表现为模糊不清的下背、臀、膝及其他部位的疼痛，晚期骨病导致的严重疼痛可影响运动功能，加剧肌肉的萎缩，在晚期骨病患者中，轻微外伤可能导致骨折。骨活检可显示从高转运（如大量破骨细胞、成骨细胞及骨细胞）到低转运（如破骨细胞及成骨细胞数量减少，脱钙基质的聚集）多种不同病理特征。高转运患者循环中PTH水平显著升高，而低转运患者仅表现为轻度升高。第三种类型为混合型尿毒症骨病，以甲状旁腺功能亢进及矿化不全为特征，升高的PTH激活破骨细胞减少骨量，然而由于同时存在骨矿化异常，使得纤维化程度加重。CKD患者中存在磷的摄入和排泄失衡，高磷血症通过以下两个途径参与肾性骨病的产生。首先，血磷与离子钙的理化反应降低了离子钙的水平，减少钙与钙受体的反应，钙受体激活减少引起甲状旁腺增生及PTH产生增加，同时激活破骨细胞，导致骨量的减少；其次，高磷血症也可直接刺激甲状旁腺导致PTH产生增加。此外，钙受体细胞信号的缺陷及维生素D代谢异常等因素也参与了CKD介导的骨病。钙受体是一种G蛋白偶联膜蛋白，表达于甲状旁腺主细胞及某些肾小管上皮细胞，可直接与离子钙结合，抑制甲状旁腺主细胞PTH的合成和分泌，反之，当高磷血症及循环离子钙水平下降时，将导致PTH合成分泌增加。拟钙剂西那卡塞可有效抑制PTH的合成分泌（即使存在高磷血症或离子钙下降），但应用时需密切监测避免出现甲状旁腺功能低下或低钙血症。维生素D是另外一个调节循环钙水平并参与肾性骨病形成的重要因素。维生素D的活化主要通过对母体分子（维生素D_3）的反复羟化实现，最初发生在肝脏，形成25-羟维生素D_3，这种形式的维生素D可刺激肠道对钙磷的吸收，同时还可改变对肌肉及其他器官的功能代谢，尽管机制尚不明了。此外，现有证据表明，循环中低水平25-羟维生素D_3的CKD患者多种原因的死亡风险升高，1α-羟化酶活性受电解质代谢调节，如高磷血症时酶活性降低，骨化三醇合成减少，间质钙磷的吸收降低。进行性肾功能受损将导致骨化三醇的缺乏，继而影响肠道对钙磷的吸收。正常情况下，钙水平的下降将激活1α-羟化酶产生更多骨化三醇，然而当近端小管功能受损时，血清钙的下降将促进PTH合成。即使在低钙血症出现前，骨化三醇减少还可以通过降低甲状旁腺内维生素D受体的水平，促进PTH合成及甲状旁腺功能亢进。

肾性骨病的另一临床特征为血管及软组织钙化，指的是血管及软组织内磷酸钙晶体的沉积及炎症，当血清钙磷乘积超过$60mg^2/dl^2$时较常见。晶体的沉积与局部磷浓度的升高密切相关，因此，血清磷水平的控制尤为重要。血管钙化可导致血管硬化及收缩压升高，进而可引起左室肥大；此外，其他部位钙化可引起多器官功能的损伤，包括肺、心肌、皮肤等。

7. 皮肤变化　皮肤瘙痒是最常见的并发症，其发生与继发性甲状旁腺功能亢进有关，还可能与高浓度尿素在皮肤形成尿素霜有关。此外，尿毒症患者可因贫血出现面色苍白或呈黄褐色，这种肤色改变一度认为是尿素增加之故，现已证明主要是由黑色素引起，成为尿毒症患者特有的面容。

8. 免疫系统　CKD患者常伴有感染，其原因除了白细胞特别是多形核白细胞(PMN)功能障碍外，还存在淋巴细胞和单核细胞功能缺陷。PMN是机体防御细胞感染的最主要的物质，可通过黏附、消化、氧化爆发和释放多种蛋白酶杀灭细菌。PMN功能障碍的原因包括：①铁负荷过多，可明显抑制PMN吞噬功能，当血清铁>650μg/L时即使转铁蛋白饱和度下降，亦可明显抑制PMN杀菌和氧化爆发能力；②细胞内钙增多，继发性甲状旁腺功能亢进、某些透析膜等，可抑制PMN吞噬和糖代谢能力，给予1,25-$(OH)_2D_3$和钙拮抗药可望改善；③营养不良；④透析期间应用生物不相容性膜，使PMN在肺脏中积聚增加致低PMN血症，并使PMN活化、同血管内皮黏附功能下降而致杀菌能力下降；⑤尿毒症毒素能抑制PMN功能。

尿毒症时血浆IgG、IgM和IgA等水平尚正常，但B细胞对T细胞刺激产生的抗体反应明显低下，主要与甲状旁腺功能亢进、铁负荷过多、循环中可溶性抗原和Fc受体增多有关。

9. 内分泌系统　除肾脏产生的内分泌激素发生障碍外，性激素也时常紊乱，性功能常有障碍。女性患者可出现闭经、不育；男性患者常有阳痿、精子生成减少或活力下降等表现，血浆睾酮、雌激素和孕激素水平常降低，催乳素和黄体生成激素常增多。此外，CKD患者常有体温调节紊乱，表现为正常体温曲线下调至35.5℃，可能与中枢神经系统Na^+-K^+-ATP酶活性下降有关。

CKD患者在血清肌酐低至221μmol/L(2.5mg/dl)时，胰岛素刺激肌肉及其他器官糖摄取的能力均出现下降，即出现“胰岛素抵抗”，结果导致血糖偏高及胰岛素代偿性分泌增加。在胰岛素抵抗的CKD患者中存在细胞受体后信号通路的缺陷，包括磷脂酰肌醇3激酶及其下游的Akt激酶等，肌细胞内这些酶活性下降影响糖及蛋白质的代谢，导致肌肉蛋白的丢失。在非糖尿病的胰岛素抵抗CKD患者中血糖水平往往在正常范围。CKD导致胰岛素抵抗的可能原因之一为代谢性酸中毒，酸中毒还可引起肌肉蛋白的降解，影响生长激素激活胰岛素样生长因子I(IGF-I)，抑制循环中T_3、T_4水平，升高TSH水平。上述代谢异常可通过应用碳酸氢钠或其他碱化剂治疗得以纠正。

CKD患者中肾脏降解小分子蛋白能力(包括某些激素)下降。例如，糖尿病CKD患者胰岛素降解能力逐渐下降，当使用平时剂量胰岛素时可能出现低血糖反应。此外，由于肾脏对肽的降解能力下降，循环中PTH不能被充分降解，当进行PTH免疫测定时，由于PTH片断的干扰可能导致检测结果偏高。

【诊断与鉴别诊断】

当疑诊为CKD时，应注意询问有无高血压的病史、尿检异常史，以及可能影响肾脏功能的药物应用史，此外还应询问有无肾脏疾病、肾结石、尿道手术，以及糖尿病、高血压等家族史。体格检查包括卧立位双上肢血压的测定，寻找可能提示CKD相关的表现，如皮肤异常、持续性瘙痒，可触及的多囊肾、体重下降、外周水肿、神经系统异常等。

(一) 分期　根据GFR下降的程度可将CKD分为5期(见前)。GFR与白蛋白尿为评估肾脏功能损伤所必需。通常情况下GFR受血清肌酐水平、年龄、体重、性别、种族等因素影响，血清肌酐则与机体的肾脏功能及肌酐产生情况密切相关，后者往往由于体重及饮食肉类摄入情况决定。由于肾脏强大的代偿功能，只有当超过50%肾功能丢失后才出现血清肌酐水平的升高，此外，受自身可变因素的影响，单纯的血清肌酐难以作为GFR的评估手段，然而，通过动态监测肌酐水平可反映GFR的变化情况，如血清肌酐水平的倒数(1/血清肌酐)与GFR下降的速度呈线性相关。其他评估肾脏功能的方法往往缺乏准确性，例如，BUN水平不仅受残存肾功能影响，还与饮食蛋白质的摄入相关。

详细的尿液显微镜检查很重要，尿沉渣红细胞及红细胞管型往往提示肾小球肾炎，细颗粒管型及蛋白尿多提示糖尿病肾病，尿白细胞及细颗粒或粗颗粒管型多提示间质性肾炎，尿嗜酸性粒细胞阳性多提示药物反应导致的肾脏间质损伤。微量白蛋白尿定义为24小时尿中白蛋白排出在30～300mg，或晨尿中白蛋白/肌酐为30～300mg/g。尿白蛋白排泄率超过微量白蛋白尿水平称为白蛋白尿，应准确收集24小时尿液进行检测，此外选取3次非连续的晨尿标本进行白蛋白与肌酐浓度的比值检测具有同样的准确性。

(二) 其他实验室检查　血液生化检查包括钠、钾、氯、碳酸盐、钙、磷，及尿酸的水平，可用于评估CKD的并发症情况；糖尿病患者需监测血糖及糖化血红蛋白水平；肾脏炎性疾病者还需监测补体水平。由于促红素产生减少和(或)铁缺乏，贫血往往在轻度肾功能受损时即出现，且随着CKD进展加重，因此需注意评估及监测红细胞比积和(或)血红蛋白水平。当血清铁水平偏低，血清铁蛋白浓度低于200ng/ml及转铁蛋白饱和度低于20%时提示铁缺乏。PTH、碱性磷酸酶及钙磷的检测用于发现CKD相关的骨病。

(三) 影像学检查　早期影像学评估应包括肾脏及膀胱的超声检查以排除尿路梗阻。肾脏体积增大提示糖尿病、HIV相关肾病或浸润性疾病(如淀粉样变性)可能；肾脏体积缩小，尤其是肾皮质萎缩，提示慢性肾小球肾炎或间质性肾炎；若双侧肾脏大小不一，尤其是高血压患者，应考虑肾动脉硬化可能。

CKD的诊断应注意下面几个问题：

1. 基础疾病的诊断　可通过病史询问、体检及实验室检查而确定，某些特殊检查如B型超声、X线、MRI及CT等对确定原发病甚有帮助。基础疾病的诊断在肾衰竭的早期相对容易，必要时可行肾穿刺活检以明确，但如果发展到晚期，由于肾脏已经缩小，肾穿刺活检危险性增大，故明确原发病相对很困难。

2. 尽可能寻找引起肾功能恶化的可逆因素，目的是纠正可逆因素以利于肾脏功能的恢复。肾功能不全加重的常见诱发因素有：①血容量不足：包括绝对血容量不足和有效血容量不足，可由过分钠水限制伴强效利尿药治疗以及消化道丢失如恶心、呕吐、腹泻等引起，尿电解质分析有助于诊断；②肾毒性药物的使用；最常见为氨基糖苷类抗生素、X线造影剂和前列腺素合成抑制药，特别在容量不足情况下更易发生；③梗阻：包括肾内梗阻和肾外梗阻，前者主要有尿酸结晶和大量本-周蛋白沉积阻塞肾小管，肾外梗阻主要有尿路结石、前列腺肥大或增生，糖尿病患者常可因肾乳头坏死而引起尿路梗阻；④感染：CKD常易伴发感染，包括全身感染和尿路感染，感染往往会加重机体额外负荷，促进肾功能恶化；⑤严重高血压：包括原发性和继发性高血压，可引起肾小动脉尤其是入球小动脉痉挛，造成肾血流量下降，高血压还可引起心力衰竭，进一步引起肾血流量下降，此外长期高血压的肾血管处于适应性状态，血压下降过快，亦会引起肾功能恶化；⑥水、电解质、酸碱平衡失调：失水或水过多，高钠或低钠血症，高钾或低钾均可促进肾功能进一步恶化，特别是酸中毒，即使处于代偿期亦会加速肾功能进展；⑦过度蛋白饮食和大量蛋白尿：已列为肾脏病进展的因素之一；⑧充血性心力衰竭或心脏压塞：可引起肾脏有效循环血容量不足和肾淤血；⑨严重的甲状旁腺功能亢进：特别在高磷饮食更易发生，它不仅能引起全身广泛的软组织钙化，亦是促进肾脏病进展的重要因素；⑩高分解代谢状态：如手术、消化道出血、大剂量激素冲击治疗、发热等等。

3. 明确CKD的分期，给予不同的治疗计划　目前主张使用K/DOQI推荐的CKD分期标准（见本章前述内容）。其中GFR的估算可以利用MDRD公式和（或）Cockcroft-Gault公式获得，它们考虑了年龄、性别、种族、体重、血肌酐（mg/dl）、尿素氮（mg/dl）、血清白蛋白（mg/dl）等因素影响后校正所得。具体如下：

MDRD公式：$GFR=170\times Scr^{-0.999}\times 年龄^{-0.176}\times 尿素氮^{-0.170}\times 血清白蛋白^{0.318}\times(0.762\ 女性)$；

MDRD简化公式：$GFR=186\times Scr^{-1.154}\times 年龄^{-0.203}\times(0.742\ 女性)$；

Cockcroft-Gault公式：$GFR=[(140-年龄)\times 体重(kg)]\times(0.85\ 女性)/Scr\times 72$。

【慢性肾衰竭的治疗】

CKD的治疗应注意两个方面，首先要重视对原发疾病和加重因素的治疗，这是控制和阻止慢性肾脏病进展、保护肾脏功能的关键。其次要给予CKD患者一体化治疗，以进一步延缓肾功能的进展，减少并发症，提高患者生活质量。CKD的治疗原则就是不同阶段选择不同的防治策略。

（一）原发病和诱因的治疗　对于初次诊断的CKD患者，必须积极重视原发病的诊断，对慢性肾炎、狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、IgA肾病、糖尿病肾病等，都需要保持长期治疗，同时，也应积极寻找肾功能不全加重的各种诱发因素（如前所述），合理纠正这些诱因有可能会使病变减轻或趋于稳定。

（二）一体化治疗　一体化治疗包括饮食治疗、并发症的治疗（控制高血压、纠正贫血、纠正水电解质和酸碱平衡紊乱、控制感染、防治心血管并发症等）和肾脏替代治疗。一方面它是由肾脏科医师主导的将CKD从早期预防、延缓肾功能进展到后期的肾脏替代治疗进行系统、规范的防治；另一方面，一体化治疗是由多学科、多级别医师共同完成的对患者进行长期监测、指导和治疗的系列过程，包括心理、社会和生物医学等的综合防治。

CKD的治疗主要根据不同阶段进行不同的治疗策略，具体见表19-3-2。

表19-3-2　慢性肾脏病的分期和治疗策略

分期	GFR [ml/(min·1.73m²)]	诊疗策略
1	≥90	病因的诊断和治疗 合并症的治疗 延缓疾病的进展
2	60～89	延缓肾功能的进展
3	30～59	并发症的评估和治疗
4	15～29	肾脏替代治疗的准备
5	<15或透析	肾脏替代

CKD1～2期　患者尿毒症症状往往不常见，治疗应积极控制血压（130/80mmHg）、治疗原发病（如糖尿病患者积极控制血糖）、降低蛋白尿、延缓肾功能进展，注意饮食限盐。对于单用ACEI或ARB难以控制的高血压，多数患者需要联用钙拮抗药或利尿药。

CKD3～4期　CKD3期患者应积极寻找可治疗的病因，并加强防护性措施。当达到CKD4期时，应了解透析及肾移植的相关优缺点，做好肾脏替代治疗准备。这两期患者在服用经肾脏排泄药物时应注意调整剂量避免过量，积极治疗CKD并发症，包括高血压、继发性甲状旁腺功能亢进、酸中毒、肾性贫血、尿毒症症状等，并尽量避免应用肾毒性造影剂的影像学检查。未严格控制的高蛋白饮食包括大量的盐、前体酸及磷酸盐，可导致代谢性酸中毒、高磷血症、水肿、高血压及尿毒症症状。有以上任何一种并发症的CKD患者需控制饮食蛋白少于0.8g/(kg·d)以维持机体蛋白储存并减少其他并发症出现的可能。对于活动量较少

的患者，能量摄入应限制在30kcal/(kg·d)，运动量较大者可适当增加。若CKD尿毒症症状持续存在，饮食蛋白质应限制在0.6g/(kg·d)，能量摄入限制在30kcal/(kg·d)。可通过监测24小时尿素氮排泄量了解患者饮食控制的依从性，通过定期监测体重及血清蛋白水平了解蛋白质储存情况。尽管低蛋白饮食可能并不能延缓肾功能不全的进展，但可以减轻尿毒症症状，且在不影响蛋白储存的情况下延迟对透析的需求。多数限制饮食蛋白的患者同时应接受多种维生素制剂以维持水溶性维生素水平，但只有当明确缺乏之时才需要服用脂溶性维生素。

（三）饮食疗法　CKD的饮食疗法历年来被认为是其基本的治疗措施。以往的饮食疗法一般仅限于应用低蛋白饮食，但长期低蛋白饮食会影响患者的营养状况，研究表明慢性肾脏病营养不良发生率高达20%～50%，现在认为严重营养不良是CKD独立的危险因素，直接同患病率与死亡率呈正相关，因此，目前的饮食疗法更倾向于给患者制订更合理的营养治疗方案。

对CKD患者进行营养状况监测和评估的方法很多，包括生化测定、人体学测量、身体成分分析及饮食评价(表19-3-3)，每一种方法都有一定的局限性，必须综合考虑。

表19-3-3　慢性肾脏病患者营养不良的指标

生化参数	血清白蛋白浓度<40g/L 血清转铁蛋白浓度<2g/L 血清IGF-1浓度<200ng/ml 血清前白蛋白浓度<0.3g/L或呈下降趋势 血清肌酐浓度明显下降而尿毒症症状加重或肌酐动力学异常下降
人体学测量	体重进行性下降或低于理想体重的85% 皮褶厚度、中臂肌围和(或)肌力异常
身体成分分析	干体重下降(由生物电阻抗或EDDEXA测得) 总体氮和(或)氮指数(观察值/预期值)下降
饮食评价	自发性低蛋白饮食[<0.7g/(kg·d)]和蛋白分解率增加[>1.0g/(kg·d)]

CKD患者的营养治疗方案，需根据患者肾功能水平、病因、营养状况、摄食及消化能力、饮食习惯等来进行制订，尽量做到个体化。原则上应有利于患者保持良好营养状况，或使营养不良得到改善；对透析前患者来说，还应考虑到有利于控制肾脏基础疾病、保护肾功能。制订营养治疗方案时，应首先保证患者蛋白质-氨基酸的充分摄入，并兼顾维生素、矿物质等营养素的摄入。由于高蛋白饮食可通过增加肾小球内压力、增强肾小管高代谢、增加蛋白尿而促进慢性肾脏病的进展，因此，对于透析前CKD患者应控制饮食蛋白摄入(DPI)量，并根据肾功能损害程度而有所变化，一般在Ccr20～40ml/min(Scr176.8～353.6μmol/L)，DPI为0.7～0.8g/(kg·d)；Ccr10～20ml/min(Scr353.6～707.2μmol/L)，DPI为0.6～0.7g/(kg·d)；Ccr<10ml/min(Scr≥707.2μmol/L)，DPI为0.6g/(kg·d)。在控制DPI的同时应注意摄入的蛋白质的质量，应给予高生物利用度[即必需氨基酸(EAA)含量较高]的食物，而作为热量主要来源的主食，则选用蛋白质含量尽可能低的食物。

补充必需氨基酸(EAA)或α-酮酸对CKD患者有一定疗效，可使体内必需氨基酸/非必需氨基酸比例失调得到纠正，同时有利于改善蛋白合成，使氮代谢产物的生成减少。EAA的补充可由口服和静脉滴注两种途径进行，后者对食欲缺乏患者更适合。α-酮酸(α-KA)是氨基酸前体，通过转氨基或氨基化的作用，在体内可转变为相应的氨基酸，其疗效与EAA相似，且有以下优点：①尿素氮生成率及BUN下降更为显著，蛋白合成与分解的比率增高；②可降低血磷、碱性磷酸酶和PTH水平；③无导致GFR升高或白蛋白排泄增加现象；④可能延缓CKD进展。

CKD患者的热量摄入量一般应为30～35kcal/(kg·d)，其中碳水化合物应占热量摄入的70%左右；脂肪摄入应注意多价不饱和脂肪酸(PUFA)与饱和脂肪酸(SFA)比值≥1。增加PUFA的摄入，可改善患者脂代谢，减轻动脉硬化的程度。注意补充水溶性维生素，尤其是维生素B_6和叶酸。并按病情补充矿物质和微量元素如铁和锌。

（四）控制高血压　由于CKD并发心血管疾病的风险较高，其首要的治疗目标为控制血压，降低死亡率。此外，严格控制血压是干预慢性肾脏病进展的最重要措施，因此，正确的选择降压药、严格控制高血压是治疗的关键。血管紧张素转换酶抑制药(ACEI)、血管紧张素Ⅱ受体(AT_1受体)拮抗药(ARB)、利尿药、钙拮抗药(CCB)、β受体阻断药、α受体阻断药、血管扩张药及中枢降压药等均可以作为降血压药物使用。在单用上述药仍不能有效控制高血压时，可多种降压药物联合使用。目标血压应<130/80mmHg。

降血压时应注意采取不同的对策。对于持续性的长期难以控制的高血压，应逐渐降低血压，防止过快、过猛，以避免肾灌注压突然下降，肾功能急剧恶化；对于近期血压突然升高，肾功能急剧恶化的患者，应给予强有力的药物治疗，使血压迅速恢复正常，保护肾功能严重损害或使受损的肾功能得以逆转。另外，对年龄较大的患者，降压不应过低，

否则容易出现脑供血不足等现象。

ACEI 和 ARB 在临床应用已有多年,它们具有延缓肾功能减退的作用。这种作用主要通过血压依赖性肾小球血流动力学效应、非血压依赖性肾小球血流动力学效应、和非血压依赖性非肾小球血流动力学效应而起作用。血压依赖性肾小球血流动力学效应是通过降低系统高血压而间接降低肾小球内“三高”。ACEI 和 ARB 都具有良好的降压疗效。非血压依赖性肾小球血流动力学效应是由于 ACEI/ARB 具有扩张出球小动脉强于入球小动脉的特点,而直接降低肾小球内“三高”。ACEI 和 ARB 除了降血压之外,还具有非血压依赖性非肾小球血流动力学效应的肾脏保护作用,包括:①抑制系膜细胞增生,减少细胞外基质的产生和沉积,延缓肾小球硬化;②扩张出球小动脉和入球小动脉,改善肾脏血流动力学,降低肾小球毛细血管跨膜压,减少蛋白尿的产生;③改善肾小球滤过屏障的通透性,减少大分子物质的排出,从而减轻蛋白尿而防止蛋白尿所引起的肾脏损害;④增加胰岛素敏感性,改善患者的胰岛素抵抗现象和糖代谢异常,改善脂代谢异常,防止因血脂、血糖代谢紊乱引起的肾脏损害;⑤降低肾脏氨的产生,防止氨本身及激活补体所引起的损害;⑥促进 ECM 蛋白酶活性并降低其抑制物的活性,促进基质降解;⑦抑制肾组织 TGF-β、PDGF 及单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)表达;⑧抑制肾小管间质单核-巨噬细胞及成纤维细胞积聚;⑨改善血脂、血糖代谢,防止因血脂、血糖代谢紊乱引起的肾脏损害;⑩抑制血浆醛固酮水平,而目前醛固酮在肾脏疾病进展中的作用也日益受到重视。

应用 ACEI 和(或)ARB 时要注意以下几点:①应用初期应严密监测肾功能的变化,部分肾脏病患者应用后可以出现肾小球滤过率下降以致血肌酐上升,少数甚至出现急性肾功能不全,其原因主要是其优先扩张肾小球出球小动脉,但是在一般情况下这种减少并不十分明显。用药后 1~2 周内血清肌酐上升和(或)内生肌酐清除率下降小于 30%,可在严密监测下继续应用;如果血清肌酐上升和(或)内生肌酐清除率下降大于 30%,应立即停药。②ACEI 的主要副作用包括咳嗽、皮疹、味觉异常及粒细胞减少,这主要与此类药物引起的一些激肽类和 P 物质增加有关。如果应用后出现难以耐受的副作用应立即停药。ARB 副作用与 ACEI 相似,但一般较少出现咳嗽症状。③ACEI 或 ARB 可降低 AngⅡ 及醛固酮的水平,引起高钾血症,故应定期复查电解质,同时还应注意排除其他可能导致高钾的原因。④ACEI 和 ARB 联合应用比单独应用对慢性肾脏疾病具有更为有利的作用,其降低血压和减少微量白蛋白尿的效果优于单独应用其中任何一种药物的效果。但在下列情况下尽量避免使用 ACEI 和 ARB:①双侧肾动脉狭窄;②临床存在明显的血容量不足情况;③使用非类固醇类消炎药时;④对于血肌酐水平大于 266μmol/L(3mg/dl)的患者。

关于慢性肾脏疾病患者的 ACEI/ARB 使用剂量目前还没有肯定结论。但是,在控制蛋白尿的研究中已经证实,尿蛋白下降幅度与 ACEI/ARB 剂量相关。而 ACEI 所引起的咳嗽和血管性水肿与剂量无关。不过当 ACEI/ARB 剂量增加时,可能会发生低血压,使患者难于耐受,必须注意。

钙拮抗药(CCB)在治疗高血压中的疗效已被临床广泛接受。CCB 可以使肾钠排泄增加,对延缓肾功能进展也有一定疗效。CCB 保护肾功能机制为:①抗氧化作用,减轻氧自由基引起的肾损害;②对抗去甲肾上腺素、AngⅡ 等缩血管作用;③减少肾组织钙盐沉积;④抑制血小板的活化和聚集,抑制血小板活化因子、TXA_2 的合成,从而减轻肾脏损害;⑤通过抑制系膜细胞对大分子物质的捕获,减少大分子物质在肾小球系膜区的沉积;⑥抑制系膜细胞增殖及基质增加来延缓肾小球硬化,保护肾功能。

应用 CCB 时也应注意药物不良反应,如非双氢吡啶 CCB 导致的心动过缓;双氢吡啶 CCB 导致的水肿(多发生于踝部,与扩张毛细血管前小动脉而不扩张小静脉相关)和反射性心动过速等。

β受体阻断药能有效降低血压。研究证明,β受体阻断药治疗高血压合并心力衰竭能够显著改善患者生活质量,延长患者寿命;治疗高血压合并心肌梗死能够减慢心率、抑制心肌收缩力、降低心肌氧耗、缩小梗死面积,从而保护缺血心肌,提高心室颤动阈值,降低死亡率。应用β受体阻断药不要突然停药,以免导致血压反跳。同时要根据β受体阻断药药理学特点,给予个体化治疗,通常药物从小剂量开始。β受体阻断药的禁忌证包括哮喘、伴有支气管痉挛的慢性阻塞性肺病、严重窦性心动过缓、病态窦房结综合征、二度或三度房室传导阻滞及Ⅳ级心力衰竭等。

为有效控制慢性肾脏病患者的高血压,常常需要数种降压药物的联合治疗,且往往用药剂量要显著高于原发性高血压患者。最多见的联合用药是 ACEI 和(或)ARB+CCB/利尿药,有不少患者常常还需要合并应用肼屈嗪或哌唑嗪。应用利尿药时应注意:①当 GFR<30ml/min 和(或)SCr>159μmol/L 时,噻嗪类利尿药治疗反应差,应更换为袢利尿药。②袢利尿药有助于维持 CKD 晚期患者肾脏血流,易导致低钾血症,应用时要注意血电解质的变化。随着肾功能不全的进展,往往需要更大剂量袢利尿药(如 80~160mg 呋塞米)减轻过多的容量负荷。此外,袢利尿药的剂量依赖性较为明显,一旦有效剂量确定后,不建议减量或分次服用。③保钾利尿药容易出现高钾血症,肾功能不全患者应慎用。

(五)纠正水、电解质紊乱和酸碱平衡失调 对有明显失水的患者,若无严重高血压和心力衰竭,可视病情需要补液,因慢性肾脏病患者对水的调节能力减退,所以补液不宜过多过快。以口服补液为最佳选择,不能口服的患者,静脉输液时一定要严密观察其血压、心功能状态,以避免水潴留

的发生。当严重肾功能障碍而水、钠摄入不加限制时也可导致水潴留或水中毒，故应严格限制入水量，以每日排水量加非显性失水量之和为度，并应限制钠摄入量，同时可给予利尿药。由于慢性肾功能不全时肾血流量下降，循环中有机酸增多，可影响利尿药在肾小管内积聚，因此，应选择主要在肾脏排泄且生物利用度高的制剂，此外，利尿药的作用位点也影响其利尿效应，因此，临床上一般多选用袢利尿药，以呋塞米和布美他尼为主。慢性肾功能不全应用利尿药时还应注意即使应用后尿量没有增加，也会在一定程度上纠正水钠潴留，缓解高血压，因为利尿药还具有肾外排钠作用，主要是通过肠道排钠，此外，利尿药也会影响血管壁细胞钠含量和调节压力感受器对去甲肾上腺素和血管紧张素的反应。对严重水潴留患者还是宜尽早行透析治疗。在明显少尿又暂时无法透析的病例，可以使用2%山梨醇20～30ml口服，以促使水分从肠道排泄，但容易引起虚脱且效果十分短暂。

多尿者可有缺钾，宜谨慎地补充钾盐。有钾潴留或高钾血症者，应限制钾摄入，并按"钾代谢紊乱"处理。

酸中毒现已被列为慢性肾脏病进展的一个重要因素，并且是肾性骨病和营养不良的重要机制之一，应积极予以纠正，并且对所谓"正常 HCO_3^- 浓度酸中毒"也应治疗。下列几种情况可考虑存在"正常 HCO_3^- 浓度酸中毒"：①反复腹泻或使用大量利尿药；②阴离子间隙增加；③蛋白负荷过多；④肾石症和肾结石；⑤不明原因肾脏病进展；⑥尿枸橼酸排泄减少等。现推荐对于CRF患者一般应使其血浆 HCO_3^- 浓度维持在22mmol/L以上。轻度酸中毒可酌情给予碳酸氢钠口服。若二氧化碳结合力低于15mmol/L，可用碳酸氢钠或乳酸钠静脉滴注，但在治疗过程中要注意防止低钾和低钙，警惕发生高钠血症和诱发心力衰竭。

（六）改善脂质代谢　CKD时高脂血症治疗的靶目标是将血浆LDL-胆固醇水平控制在低于2.6mmol/L(100mg/dl)。可给予饮食治疗，补充必需多价不饱和脂肪酸(PUFA)或鱼油，必要时给予药物治疗。应用降脂药物产生肌病甚至横纹肌溶解的危险性可能会增加，应有所警惕。

（七）控制感染　慢性肾衰竭患者极易并发感染，特别是肺部和尿路感染，应及时使用适合的抗生素，必要时按药敏试验选用药物，禁用或慎用肾毒性药物，必须使用时则按肾功能情况决定投药剂量及给药间期。注意抗生素中含钠和含钾量，以避免加重电解质代谢紊乱。

（八）清除肠道毒物　由于慢性肾衰竭患者肾脏对多种物质清除率显著下降，因而需寻找肾外途径来增加这些物质的清除，以缓解尿毒症症状。通过肠道清除毒物是一种传统的方法，但近年来它的意义不仅局限在缓解尿毒症症状上，同时还可能具有延缓肾脏病进展的作用。

1. 肠道吸附剂　口服氧化淀粉，能吸附胃肠中含氮代谢产物，并通过腹泻作用将毒性物质排出体外，长期服用可降低血尿素氮水平。

2. 肠道透析　口服胃肠透析液、结肠透析疗法及中药灌肠等方法因较烦琐，患者依从性相对较差。

（九）其他对症处理

1. 恶心呕吐　除限制蛋白质摄入和纠正酸中毒外，可应用甲氧氯普胺肌注或口服，每日2～3次；或用氯丙嗪12.5～25mg肌注或口服。注意口腔卫生，防止细菌和真菌生长。保持大便畅通，亦有助减轻胃肠道症状。

2. 贫血和出血　促红细胞刺激剂(ESA)是目前CKD透析和非透析患者贫血治疗的常规药物。在ESA治疗前，如果可能的话，应先处理所有可导致贫血的原因(包括铁缺乏和炎症状态)。对于未接受铁剂或ESA治疗的成年CKD贫血患者，若不用ESA也有望使血红蛋白(Hb)浓度升高，且转铁蛋白饱和度(TSAT)≤30%、铁蛋白≤500μg/L，则推荐尝试使用静脉铁剂治疗(在非透析的CKD患者中，或可尝试进行为期1～3个月的口服铁剂治疗)。对于需要铁剂的非透析CKD患者，应根据患者铁缺乏严重程度、静脉通路的情况、之前对口服铁剂的疗效和不良反应情况、患者依从性和药物价格等因素选择常用的铁剂及治疗方案。由于晚期CKD患者对口服铁剂的吸收下降，静脉铁剂可提供更好的疗效及更低的副作用。

在起始和维持ESA治疗时，推荐应在减少输血所致潜在获益与贫血相关症状所致可能风险(如卒中、高血压等)间进行平衡。对有恶性肿瘤史的CKD患者，应谨慎使用ESA治疗。对于非透析的CKD患者，Hb≥100g/L者不建议开始使用ESA治疗；Hb<100g/L者，建议基于Hb下降率、需要输血的风险、与ESA治疗相关的风险以及贫血所致症状的出现等情况，个体化决定是否开始应用ESA治疗。对于CKD 5期透析的患者，当Hb为90～100g/L时，建议开始ESA治疗，以免Hb下降至90g/L以下。由于部分患者在较高的Hb浓度下生活质量会获得改善，此时可给予个体化治疗，即在Hb>100g/L时，也可给予ESA治疗。

根据患者Hb浓度、体重和临床情况决定ESA初始治疗剂量。需要注意的是，血红蛋白浓度的完全纠正与中风风险相关，一般情况下，建议使用ESA维持Hb浓度不应超过115g/L，对所有患者，避免使用ESA将Hb浓度升高超过130g/L。对ESA反应低下的患者，避免反复增加剂量并超过原本以体重为基础的起始治疗剂量的2倍。对ESA无反应的患者，避免反复增加剂量并超过原维持稳定治疗剂量的2倍。

当治疗慢性贫血时，尤其对于适于器官移植的患者，在情况允许的情况下，尽量避免输注红细胞，以减少与输血相关及同种致敏的风险。然而，对于ESA治疗无效或ESA治疗风险超过获益的患者，或需要快速纠正贫血以稳定患者病情或预先纠正Hb浓度时，进行红细胞输注的获益超过可能的风险。

慢性肾功能不全患者常有明显出血倾向，应予重视，透析治疗常可改善血小板功能和血小板第三因子释放反应，

有助于减少出血，但透析时使用肝素也有增加出血的潜在危险，必要时可改用低分子肝素（LMWH）。严重出血除输注鲜血或血小板悬液外，可酌情用抗纤溶止血剂，有时需要手术止血。此外，纠正贫血也助于纠正出血，当血细胞比容达到27%～35%时，可纠正出血时间、减少血流及改善血小板与血管壁接触。对严重出血患者还可使用冷沉淀制剂及1-去氨-8-D精氨酸加压素（DDAVP）。冷沉淀制剂是一种富含Ⅷ因子、vWF、纤维蛋白原的血浆制品，可明显缩短尿毒症患者出血时间，但要注意防止血源性疾病的传播。去氨加压素是一种人工合成的抗利尿激素衍生物，它能够代替冷沉淀制剂治疗尿毒症活动性出血患者，用量为0.3μg/kg，稀释在50ml生理盐水内，30分钟滴完。该药副作用很少，可能有面色潮红、轻度的眩晕和头痛，如重复使用，该药疗效降低。尽管如此，对于活动性出血患者DDAVP仍是最好的快速止血药物。

3. 心力衰竭、心律失常及心包炎　心力衰竭处理原则与非尿毒症引起的心力衰竭相似，如使用洋地黄宜选快速短效的制剂，以减少蓄积中毒。利尿药不能奏效的高容量性心力衰竭应尽早透析治疗。心律失常多为电解质代谢和酸碱平衡紊乱所诱发或加剧，故应在纠正的基础上使用抗心律失常药物或起搏除颤治疗。心包炎的治疗应限制水钠摄入，强调早期透析治疗。若透析过程中心包炎症状仍加重，应考虑是否透析充分，或有其他原因，如结核、细菌、病毒感染所致及透析过程中使用肝素引起。

4. 动脉粥样硬化　心血管并发症的风险与循环中同型半胱氨酸及低密度脂蛋白胆固醇（LDL-C）水平密切相关，然而，降低同型半胱氨酸措施并未降低CKD患者心血管并发症的风险。他汀类对CKD 2期、3期早期或肾病综合征患者有效，但对透析患者获益作用不明显。

5. 神经精神症状　纠正水盐代谢和酸碱平衡紊乱，可使大部分患者症状减轻。抽搐时可使用地西泮10mg静脉或肌内注射，或用苯妥英钠或苯巴比妥等。严重烦躁不安可静脉滴注冬眠合剂，但应保持气道通畅及血压稳定。及时选择适合的血液净化治疗可使大部分病员症状改善。应用镇静剂要谨慎，勿使药物积蓄加重病情。有周围神经病变时应尽早充分透析，并可使用大剂量B族维生素。

6. 肾性骨病　肾性骨病的治疗以降低过高血磷，维持正常血钙为目标。对于CKD 3～5期患者，建议将血清磷及血清钙水平维持在正常范围；对于CKD 5期透析的患者，严格控制血磷水平较难，应尽量将升高的血磷水平降低，使之接近正常范围，建议使用钙离子浓度为1.25～1.50mmol/L之间的透析液，并增加透析对磷的清除。

对于高磷血症的治疗，首先饮食中磷的摄入应控制在1000mg/d内，若饮食控制难以达到理想水平时，需同时应用磷结合剂促进肠道形成难以吸收的磷酸盐复合物，减少磷的吸收。使用磷结合剂治疗高磷血症，应综合考虑CKD分期、CKD-MBD的其他表现、同时进行的其他治疗以及副作用等因素来选择。常用的磷酸盐结合剂包括碳酸钙、醋酸钙、盐酸司维拉姆或碳酸镧（进餐时服用）。含钙结合剂应用时需注意避免高钙血症及软组织磷酸钙的沉积。与含钙结合剂相比，不含钙的磷酸盐结合剂更能降低动脉及冠脉钙化的风险。当患者血清磷水平低于1.94mmol/L（6mg/dl）时，含钙结合剂推荐常规使用，但为降低软组织钙化风险，剂量不应超过2g/d；当患者血清磷水平更高或需要更大剂量含钙结合剂时，推荐使用司维拉姆；当血清磷水平超过2.26mmol/L（7mg/dl）时，含铝结合剂（氢氧化铝）可快速降低血磷水平。为避免铝中毒，含铝的磷结合剂使用时间不应超过1周，且应避免透析液铝暴露。

19

对于CKD 3～5期且未接受透析的患者，全段PTH（iPTH）水平超出检测的正常值上限的患者，应首先评价是否存在高磷血症、低钙血症和维生素D缺乏，并相应地给予减少饮食中磷的摄入、服用磷结合剂、补钙和（或）天然维生素D等，在纠正了可调节因素后如果PTH进行性升高并且仍持续高于正常值上限，则建议使用骨化三醇或维生素D类似物进行治疗。对于CKD 5期透析的患者，iPTH水平维持在正常值上限的大约2～9倍，当PTH水平向高或向低变化时都应该启动或调整治疗，以防止PTH水平超出或低于这一范围。

对于高磷血症的CKD 3～5期患者，如果高钙血症持续存在或反复发作，或出现动脉钙化和（或）无动力性骨病和（或）血清PTH水平持续过低，对于含钙的磷结合剂和（或）骨化三醇或维生素D类似物的使用应加以限制，可以应用盐酸司维拉姆或碳酸镧。在出现严重甲状旁腺功能亢进的患者，如果临床/药物治疗无效，可进行甲状旁腺切除。

（十）中医中药治疗　中医中药对肾脏病的治疗已积累了丰富的经验。黄芪、川芎、冬虫夏草、大黄等分别在一定范围内能起到调节免疫、调节水盐代谢、减少尿毒症毒素积聚的作用，并对延缓病情进展、改善患者预后等方面具有一定的意义。

（十一）适时开始透析治疗　肾脏替代治疗的目的是延长寿命，提高尿毒症患者的生活质量，并促进康复与回归社会。当CKD患者GFR在20ml/（min·1.73m²）时即可开始透析前准备。当GFR在15～20ml/（min·1.73m²）时如果出现难以纠正的容量负荷过多或肺水肿、加速性或顽固性高血压、心包炎、持续而明显的恶心与呕吐、持续进展的尿毒症性脑病或神经病变症状时可开始肾脏替代治疗。当GFR<15ml/（min·1.73m²）时，可给予肾脏替代治疗。

【预后】

即使在同种类型肾脏疾病患者中，肾功能不全进展速度各异，因此，对CKD患者采取eGFR或肌酐时间曲线个体化评估肾功能进展病程非常重要。若血清肌酐水平4个月保持不变，提示肾功能下降速度减慢。由于GFR的下降与蛋白尿升高的程度一致，监测尿蛋白水平可作为另一个

预示肾功能不全进展的指标，此外，持续的微量白蛋白尿，尤其是白蛋白尿，还与心血管疾病风险密切相关。心血管疾病是CKD最主要的死亡原因，在多数患者，包括早期肾脏疾病患者中均可出现，其他导致CKD高死亡率的因素还包括糖尿病、贫血、高LDL胆固醇水平、血管钙化及高半胱氨酸血症等。

参考文献

1. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology(ESC) and the European Atherosclerosis Society(EAS). Eur Heart J, 2011, 32(14): 1769-1818.

2. Levey AS, de Jong PE, Coresh J, et al. The definition, classification and prognosis of chronic kidney disease: a KDIGO Controversies Conference report. Kidney Int, 2011, 80(1): 17-28.

3. Drüeke TB, Parfrey PS. Summary of the KDIGO guideline on anemia and comment: reading between the (guide) line (s). Kidney Int, 2012, 82(9): 952-960.

4. Uhlig K, Berns JS, Kestenbaum B, et al. KDOQI US commentary on the 2009 KDIGO Clinical Practice Guideline for the Diagnosis, Evaluation, and Treatment of CKD-Mineral and Bone Disorder(CKD-MBD). Am J Kidney Dis, 2010, 55(5): 773-799.

5. Appel LJ, Wright JT Jr, Greene T, et al. Intensive blood-pressure control in hypertensive chronic kidney disease. N Engl J Med, 2010, 363(10): 918-929.

6. National Kidney Foundation: K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification and stratification. Am J Kidney Dis, 2002, 39(1): 1-266.

7. Egan BM. Combination therapy with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a calcium channel blocker. J Clin Hypertens, 2007, 9(10): 783-789.

8. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet, 2007, 369(9557): 201-207.

第四章　血液净化疗法

血液净化(blood purification)是指应用物理、化学或免疫等方法清除体内过多水分及血中代谢废物、毒物、自身抗体、免疫复合物等致病物质，同时补充人体所需的电解质和碱基，以维持机体水、电解质和酸碱平衡。它包括了一组原理不同的技术。腹膜透析、血液透析、血液滤过等方法主要用于治疗终末期肾病及急性肾损伤，替代部分的肾脏排泄功能，是脏器功能替代治疗中最为成功的范例。后来发展应用的血液灌流主要治疗药物和毒物中毒、肝功能衰竭等；血浆置换则治疗一些自身免疫性疾病、高胆红素血症、高脂血症等；能特异性清除自身抗体等致病物质的免疫吸附疗法也已应用于临床并取得一定的疗效。

第一节　水和溶质清除的原理

丁小强

一、水　清　除

水清除统称为超滤(ultrafiltration)，有两种方式。半透膜两侧溶液中的水可由渗透压低侧向渗透压高侧移动，称为渗透(osmosis)；而液体由静水压高侧向静水压低侧移动，称为对流(convection)。半透膜两侧的静水压差称为跨膜压(transmembrane pressure，TMP)，血液透析时可通过在血液侧施加正压或透析液侧给予负压来产生TMP。渗透作用的水清除量与半透膜两侧溶液渗透压差有关；而对流作用的水清除量则与半透膜两侧静水压差有关。超滤过程伴随有溶质的清除。

二、溶　质　清　除

(一) 扩散和对流　半透膜两侧溶液中溶质从化学浓度高侧向浓度低侧转运，称为扩散(diffusion)。而在对流过程中水移动的同时伴有溶质的同方向移动。

扩散作用清除溶质的驱动力为膜两侧溶液中溶质的化学浓度差。溶质清除量与溶质及半透膜的特性有关。前者包括溶质的浓度、分子量、分子的形状和所带电荷、脂溶性等。后者包括膜孔的大小及数量、几何构型、分布；半透膜的面积和厚度；半透膜的表面特性如所带电荷、亲水性等。

超滤作用清除溶质和水的驱动力为膜两侧的静水压差或渗透压差。超滤过程中溶质的清除是被动的，且滤出液溶质浓度与原溶液相等。超滤的溶质清除量主要与超滤率和筛系数有关。超滤率指溶液的清除量，与半透膜超滤系数(Kuf)及静水压差和(或)渗透压差有关，Kuf代表半透膜对水的通透性能。筛系数指半透膜对溶质的通透性，某物质筛系数＝滤过中某物质浓度/血液中某物质浓度。

(二)吸附　通过正、负电荷的相互作用或范德华力的作用，溶质与固定吸附剂(临床常用树脂和活性炭)结合而被清除，称为吸附(adsorption)。当吸附剂上固定某种溶质的抗体，溶质作为抗原与吸附剂上抗体结合而被清除，称为免疫吸附(immunoadsorption)。另外，一些特殊半透膜或吸附剂，能特异性地与需清除物质分子表面的一些化学基团结合，从而特异性地清除致病物质。

(三)分离　利用孔径较大的半透膜或离心的方法，将血浆与血细胞分离，弃除血浆(带有致病物质)，而血细胞回输体内，并补充必要的白蛋白、凝血因子、水和电解质，称为分离(separation)。

第二节　腹膜透析

吉俊　丁小强

腹膜透析(peritoneal dialysis，PD)是利用人体腹膜作为半透膜，向腹腔内注入透析液，借助腹膜两侧的毛细血管内血浆与透析液中的溶质化学浓度梯度和渗透压梯度，通过扩散和渗透原理，达到清除毒素、超滤水分、纠正酸中毒和电解质紊乱的治疗目的。PD具有如下优点：①技术设备要求低，可在床边进行，操作简单，费用相对较低；②血流动力学稳定，无须血液体外循环，对残余肾功能的保护优于血透；③乙型病毒性肝炎、丙型病毒性肝炎等血源性传染病的交叉感染危险性低；④不需要抗凝剂，无出血风险，有利于手术后患者的治疗，对严重低血压、活动性出血、严重心功能不全和婴幼儿、老年患者尤为适合。

我国从20世纪50年代起开展腹膜透析治疗慢性肾衰竭，90年代后由于新型管路连接系统的应用使腹膜炎发生率明显降低，腹膜透析在国内得到了广泛的发展。随着患者管理和培训的规范化、新型腹膜透析液生物相容性的提高、自动化腹膜透析技术的不断革新，腹透患者的生存率和技术生存率逐年提高，接受腹膜透析的患者人数不断增多。

【腹膜透析基本知识】

(一)腹膜透析原理　腹膜总面积为2.2m²(大于两肾的总滤过面积1.5m²)。壁层腹膜约占10%，脏层腹膜约占90%。正常腹腔约含100ml液体，一般成人腹腔能容纳2L液体而无明显呼吸困难。在腹膜透析中利用腹膜作为生物性透析膜，其结构包括毛细血管内静止液层、内皮细胞间隙、毛细血管基底膜、间质、间皮细胞间隙和腹腔内静止液层，共6层。

腹膜具有转运溶质及清除水分的功能。扩散是腹透清除溶质(毒素)的主要机制。血中浓度高的毒素(如尿素氮、肌酐等)由血液通过腹膜进入腹透液，腹透液中溶质(HCO_3^-、葡萄糖)进入血中，直至腹膜两侧溶质浓度达到平衡为止。影响溶质弥散的因素主要是有效腹膜面积、腹膜通透性、透析液流量、溶质浓度梯度以及腹透液停留时间等。水分由腹膜毛细血管渗透进入腹腔，也可经淋巴管回吸收，因此，腹膜对水的转运取决于毛细血管渗透超滤量和淋巴回吸收量。葡萄糖是一种有效的渗透剂。腹透液中加入葡萄糖可提高腹透液的渗透压使之高于血液，促使水从血液移向腹透液中，达到超滤水的目的。净超滤在透析开始时最大，随着透析过程中葡萄糖逐渐被吸收，腹透液浓度逐渐下降，脱水作用逐减。

晚近研究提出腹膜的三孔理论，大孔(半径＞150A)转运大分子溶质，小孔(半径为40～50A)转运尿素、肌酐和葡萄糖等小分子溶质，而腹膜对水的转运则主要通过腹膜毛细血管上的超小孔(半径＜5A，又称"钠筛")实现。腹膜特异性水通道(aquaporin-1)主要表达在内皮细胞，这种跨细胞蛋白可能就是超小孔。水通道介导的水转运解释了用4.25%葡萄糖进行腹透初时相腹透液钠浓度降低的原因，意味着水从血液循环转运至腹膜腔不伴有钠的转运。因此，目前认为可以通过检测4.25%葡萄糖透析液腹腔内停留1小时时透析液/血浆中钠浓度的比值(D/P)来反映水通道介导的水转运量。腹透时大约50%的水滤过是通过水通道介导完成。

溶质从腹膜透过的速度与该物质腹膜两侧的浓度差成正比，浓度差越大，则扩散速度越快，同时也与该物质的分子量大小有关，透出最快的是水，其余依次是尿素、钾、氯、钠、磷、肌酐、尿酸等。对于平衡快的小分子溶质，透析的清除率与所用的透析液量(即液体流量)密切相关，流量越大，清除率越高。但对于大分子溶质来说，由于跨膜转运慢，达到膜两侧平衡所需的时间长，增大腹透液交换量虽可轻度增加其清除率，但其腹膜清除率主要由透析时间决定，即具有时间依赖性。由于腹膜透析时间较血透长，故腹透对有时间依赖性的大、中分子溶质的清除优于血透。但由于腹透的透析液流量远远小于血透(腹透为CAPD 56L/W而血透为240～360L/W)，故传统腹透方式对小分子的清除比血透差。

(二)腹膜透析液　腹膜透析液是由渗透剂、缓冲液、电解质三部分构成。腹膜透析液应符合以下基本要求：①电解质成分与正常人血浆成分相近；②缓冲液(如醋酸盐、乳酸盐、碳酸氢盐)用于纠正机体的酸中毒；③无菌、无毒、无致热源；④生物相容性良好；⑤允许加入适当的药物以满足不同病情的需要。理想的腹膜透析液还应该满足以下要求：pH值在生理范围附近，等渗透压，渗透剂不易吸收，以碳酸氢盐为缓冲剂，可提供部分营养物质，葡萄糖降

解产物少。

1. 葡萄糖腹膜透析液　葡萄糖是目前临床最常用的渗透剂，浓度分为1.5%、2.5%、4.25%三种，渗透压346～485mOsm/L，pH5.2。通常腹透液无钾离子，钠、氯离子与血清正常值相似，根据钙离子浓度分为高钙（普通钙）腹透液和低钙（生理钙）腹透液，高钙腹透液的钙离子浓度为1.5～1.75mmol/L，低钙腹透液的钙离子浓度为1.25mmol/L。生理钙腹透液有助于减少高钙血症和异位钙化的发生。

腹膜透析液中的葡萄糖可经腹膜吸收。使用1.5%、2.5%、4.25%腹膜透析液时，每袋腹透液葡萄糖的吸收量分别为15～22g、25～40g、45～60g。腹透患者每日葡萄糖总吸收量为100～200g。使用4.25%葡萄糖腹膜透析液可显著升高患者的血糖、甘油三酯、胰岛素水平。高渗透压、低pH值的透析液可导致腹膜固有细胞损伤。高浓度葡萄糖对腹膜间皮细胞具有直接毒性作用，葡萄糖降解产物和糖基化终末产物的增加，也可引起腹膜纤维化。对于糖尿病、肥胖、代谢综合征、冠心病的腹膜透析患者，葡萄糖透析液不是理想的腹膜透析液。

2. 新型腹膜透析液

（1）艾考糊精腹膜透析液：以7.5%艾考糊精（icodextrin，一种葡聚糖）为渗透剂，渗透压为284mOsm/L，超滤作用靠胶体渗透压获得，通常用于失超滤患者与糖尿病患者。

（2）氨基酸腹膜透析液：以氨基酸替代葡萄糖作为渗透剂。目前常用1.1%的氨基酸腹膜透析液。pH为6.6，渗透压365mOsm/L。主要用于营养不良的维持性腹膜透析患者（血清白蛋白<35g/L）。

（3）碳酸氢盐腹膜透析液：以碳酸氢盐代替乳酸盐作为缓冲剂。pH为7.4，生物相容性良好。适用于使用酸性腹膜透析液时有灌注痛和不适的患者。有条件者也可作为常规腹膜透析液使用。碳酸氢盐不稳定，混合后的腹膜透析液应于24小时内使用。

（三）腹膜透析的连接系统　腹透的连接系统是连通无菌（腹腔内部分）和有菌（腹腔外部分）环境的装置。此系统设计的合理性直接影响感染率的高低。导管是该系统的重要组成部分，可分为急性导管和慢性导管两类。急性导管是直的、质地相对较硬的导管，操作可在床旁进行，借助导丝直接穿刺进入腹腔，手术时间短，但由于急性导管有易发生脏器穿孔、渗漏出血、使用时间短等缺点，故临床上一般建议使用安全性较高的慢性导管。慢性导管由硅胶或聚氨基甲酸乙酯等质地较软的材料制成，目前临床上使用的标准腹透管是Tenckhoff导管及其更新产品，如Tenckhoff直管、卷曲管（coiled Tenckhoff）、鹅颈管（swan neck）、Toronto西部医院导管（TWH）等。在导管上有1～2个涤纶袖套（Cuff）便于成纤维细胞长入以帮助导管固定，导管腹内段末端侧面有许多1mm的侧孔以利于液体引流。目前临床应用最多的是双Cuff导管，比单Cuff导管腹膜炎发生率低、出口并发症少，且使用寿命长。

连接系统的另一个重要部分是体外的可拆卸系统（disconnect system），它是交换透析液时的连接导管，提供透析液进出的通道。它的设计亦经历了长期的发展。从封闭性"O"型管（O-set）、"Y"型管（Y-set）到目前广泛使用的双袋系统（twin bag），腹膜炎的发生率也随之明显下降。

（四）腹透管置管术及其护理　有三种基本的腹透管插管方式。

1. 穿刺法　床旁进行，使用穿刺套针和导丝技术。优点是切口小，快速且经济，并可以马上使用。缺点是盲插损伤内脏或血管的风险很大，渗漏和引流不畅也常见。目前仅用于估计能很快恢复的急性肾损伤。

2. 腹腔镜置管　此方法也允许马上使用导管，如操作熟练则过程相对简单和快速，目前在全世界的应用越来越广泛。

3. 手术法　最为常用。手术切口部位一般选择左（或右）旁正中切口、耻骨联合上方9～13cm。患者仰卧（如患者不能平卧，可取半卧位），常规消毒铺巾，1%利多卡因局麻，切开皮肤，钝性分离至腹膜，在腹膜上作一小切口，借导丝植入导管，导管前端应位于膀胱直肠陷窝（女性为子宫直肠陷窝），荷包缝合结扎，观察液体进出畅通后关闭腹直肌前鞘及腹壁，腹外段经皮下隧道引出皮肤，方向朝下，以防止汗液等进入导管。操作时尚要注意：①术前排尿或导尿及灌肠排便可减少腹胀或损伤膀胱、直肠；②腹壁瘢痕附近不要作切口，以免影响伤口愈合；③术中务必动作轻柔，止血彻底，腹膜切口要小，荷包缝合必须结扎牢固，这是避免术后腹透液渗漏的关键；④主张手术前静注第一代头孢菌素1g预防感染。尽管腹透管置管术是外科小手术，但术者必须高度重视。一项成功置管手术的完成，对随后的维持性腹透的顺利进行，减少和杜绝导管相关并发症的发生，都具有举足轻重的作用。

手术后切口愈合过程中应注意导管出口处的无菌处理，该处应保持干燥，不宜使用不透气的敷料。除非发生出口处感染或出血，置管术后2周内，敷料的更换不宜超过每周1次，如果不需紧急透析，尽可能在置管手术后2周开始透析。

（五）腹膜透析的适应证与禁忌证　腹膜透析指征包括：①慢性肾脏疾病到达第5期时[eGFR<15ml/(min·1.73m^2)]，一般就应该开始透析治疗。对于合并顽固液体潴留、反复发生高钾血症、与尿毒症有关的营养不良、尿毒症神经病变等患者，虽未达第5期指标，也应该实施肾脏替代治疗。糖尿病肾病引起的尿毒症患者应放宽透析指征，在GFR<15～20ml/(min·1.73m^2)时，就应该施行。②重症药物中毒。③急性肾损伤等。

腹膜透析的绝对禁忌证包括：①腹膜功能丧失或广泛腹腔粘连；②腹腔内恶性肿瘤伴广泛腹膜转移；③严重皮

肤病、腹壁广泛感染、腹壁大面积烧伤无法置入腹膜透析管。

腹膜透析的相对禁忌证包括：①腹腔内有新植入物者，存在腹腔内脏外伤，腹部大手术早期或结肠造瘘或粪瘘；②腹膜漏：腹腔内液体漏到皮下组织、阴道或直肠，增加感染危险，横膈漏则可引起呼吸困难；③有进展性肺部疾患、复发性气胸或严重肺部病变伴肺功能不全者；④合并炎症性或缺血性肠病者，或反复发作的憩室炎患者，因肠道微生物穿过黏膜引发腹腔感染的危险性增加，故不宜腹透；⑤腹腔存在机械缺陷者，如外科无法修补的腹部疝等；⑥晚期妊娠；⑦严重椎间盘疾病患者；⑧极度肥胖存在置管困难者；⑨严重营养不良者，伤口愈合困难，且不能耐受腹膜透析所致的蛋白质丢失；⑩存在影响操作和治疗的心理障碍、精神障碍异常等，又无合适助手的患者。

【腹膜透析的不同方法与选择】

慢性肾衰竭患者常用的腹膜透析方式有间歇性腹膜透析(intermittent peritoneal dialysis, IPD)和持续性非卧床腹膜透析(continuous ambulatory peritoneal dialysis, CAPD)两种。CAPD最大优点为透析过程持续不断地进行，透析总时间长，故对中分子量物质清除较充分，患者自觉良好，血生化指标稳定，贫血改善，精神及食欲好转，故应列为常规疗法。透析液用量可从小剂量开始，根据患者透析充分性情况逐步递增。以8L/d为例，白天留置4～5小时，共3次，夜间8～12小时1次，每周6～7天。IPD每次透析液留腹时间较短，葡萄糖吸收少，故单次透析清除水分较CAPD多，适用于：①体液潴留引起严重高血压和(或)心力衰竭、需快速清除水分者；②病情重笃透析初始，严重氮质潴留，尿毒症症状明显，需迅速控制症状者；③CAPD过程中出现腹腔感染；④可疑有腹腔感染或有诱发腹腔感染因素如肠道感染、换管后、夏天易感染季节等。IPD每日交换4～5次或更多，每次2L，每周7天为宜；对有心力衰竭肺水肿患者，根据心衰程度及所需超滤速度可选用4.25%葡萄糖透析液，一般每次2L灌入，留置30～45分钟，可清除水分300～500ml，如1日6次即可在6～7小时内超滤2～3L，适用于急性肺水肿的抢救。采用2.5%葡萄糖透析液，每小时可超滤100～200ml，5次亦可超滤1L左右，对轻、中度心力衰竭者可采用此浓度。病情重笃、脱水量不理想者宜尽早改为单纯超滤。

自动化腹膜透析(automated peritoneal dialysis, APD)是一种借助于腹膜透析机自动控制透析液进出腹腔的透析方式。腹透机由电脑控制，可监控透析液灌入和引流量，已完成的透析液交换次数和正在进行的交换次数，单次和累积超滤量，透析液温度以及透析液灌入、留置、引流时间和总治疗时间等。出现异常情况时，机器可及时报警并自动停止透析。APD主要有以下几种形式：①夜间间歇腹膜透析(noctunal intermittent peritoneal dialysis, NIPD)：每晚透析8～10次，每次1～1.5小时，每周7晚，白天干腹。NIPD总的中、大分子清除效果与CAPD相似，便于白昼工作者。②潮式腹膜透析(tidal peritoneal dialysis, TPD)：白天进行IPD，第一次灌入腹透液约3L，放出时放出半量，以后每次灌入1.5L，放出1.5L，每次交换周期约20分钟，8～10小时内需用腹透液26～30L，腹透10小时后，保持干腹过夜。TPD采用高流量的腹透液交换，提高了对小分子毒素的清除，缺点是蛋白丢失较多，费用较高。③持续循环腹膜透析(continuous cyclic peritoneal dialysis, CCPD)：透析方式与CAPD相似，透析液交换在夜间由机器完成，白天腹腔保留2L腹透液。CCPD的清除效果与CAPD相似。APD可为患者提供更为充分的透析，更易于控制超滤量，腹膜炎及透析管并发症发生率明显降低。尤其适合于：①腹压过大合并腹部疝、渗漏者，夜间透析时患者多仰卧，腹内压较低，疝形成的危险性降低，通过控制每次灌入的透析液量和留腹时间，亦可降低腹内压升高；②腹膜通透性较高者；③透析不充分者；④视力和(或)身体残疾者，如盲人、瘫痪患者或帕金森患者。常用腹膜透析方法模式图见图19-4-1。

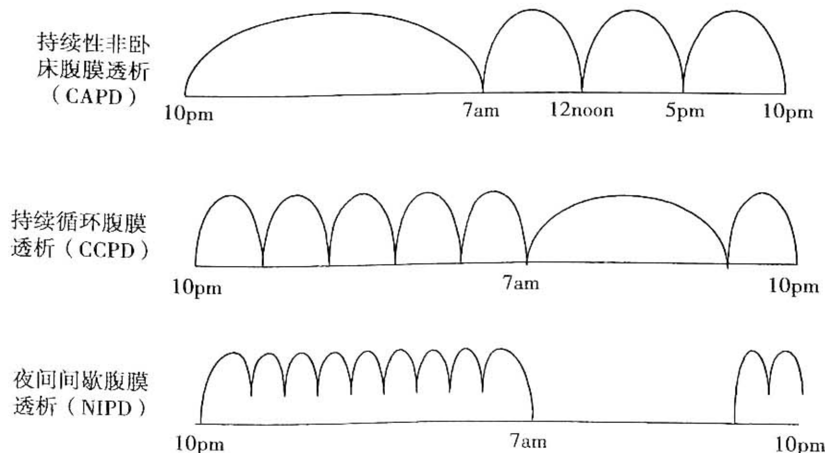


图19-4-1　常用腹膜透析方法模式图

【腹膜转运特性和腹膜平衡试验】

腹膜的特性是决定腹膜透析溶质转运和水分清除的重要因素之一，腹膜特性存在明显的个体差异，并可能随着腹透的进行而发生变化。

1. 腹膜平衡试验（peritoneal equilibrium test，PET）　PET是测定腹膜特性的常用方法。参照美国KDOQI指南，透析开始后2～4周应行PET，作为患者的基础值，据此确定长期透析的治疗方案。如情况稳定，可每6个月复查1次PET，并及时调整方案，以取得良好透析效果。标准腹膜平衡试验测定方法如下：①晨起时取立位，放尽夜间置留在腹腔内8～12小时的透析液，记录透出液量。②患者仰卧位，在10分钟内向腹腔中灌入2.5%透析液2L（加热到37℃），灌液时左右两侧转动体位，完毕后计时。③于灌液后2h取静脉血，分别在灌液后0、2小时留取透出液标本。用消毒液浸泡腹透袋注射接口5分钟，放出透出液200ml，混匀，用一次性空针刺入注射接口抽取10ml腹透液标本，余190ml腹透液重新灌入腹腔。第4小时放出所有腹透液，留标本10ml。④检测上述标本内肌酐及葡萄糖含量。计算腹透液与血清肌酐比值（D/Pcr）以及透析4小时后与透析前腹透液中葡萄糖浓度之比（D/D_0）。因透析液中葡萄糖可干扰肌酐的检测结果，故应对肌酐测定值进行校正，校正公式为：校正肌酐值（μmol/L）＝透析液肌酐（μmol/L）－透析液糖浓度×肌酐校正系数。肌酐校正系数由各实验室自行测得。根据PET结果可将腹膜对溶质的清除能力和超滤功能分为高转运、高平均转运、平均转运、低平均转运和低转运五种（表19-4-1）。

高转运者腹膜对肌酐的清除能力强，但因腹膜吸收葡萄糖快，导致超滤不足，不宜行标准的CAPD，只适于进行短时透析，如NIPD或NTPD。高平均转运及平均转运者，适于用标准的CAPD或CCPD治疗。低平均转运者，虽透析超滤量较高，但肌酐的清除低于平均值，对于残余肾功能尚好者仍可试行标准CAPD治疗。若治疗前残肾功能已很低，或随治疗进行残肾功能逐渐丧失，则需注意增加透析次数或每次透析液剂量以增加清除率。低转运者腹膜清除代谢产物能力很差，除非仍有相当量的残余肾功能，否则不宜进行标准的腹膜透析，部分患者可借助腹膜透析机通过高容量透析而达到充分透析（表19-4-2）。

表19-4-1　PET值与腹膜溶质转运及超滤的关系

溶质转运	D/Pcr	第4小时透出液葡萄糖(mmol/L)	净超滤量(ml)
高转运	0.82～1.03	13.9～27.8	－470～35
高平均转运	0.66～0.81	27.9～40.0	35～320
平均转运	0.65	40.1	320
低平均转运	0.51～0.64	40～52.4	320～600
低转运	0.34～0.50	52.5～67.4	600～1276

表19-4-2　依据腹膜平衡试验(PET)选择腹膜透析方法

溶质转运	溶质清除率	水的超滤	透析处方
高转运	充分	差	DAPD或NIPD
高平均转运	充分	充分	标准剂量CAPD或CCPD
低平均转运	充分	好	标准剂量CAPD或CCPD
	不充分	好	大剂量腹膜透析
低转运	不充分	非常好	大剂量腹膜透析

2. 改良腹膜平衡试验　近年来亦推荐采用4.25%葡萄糖腹透液进行改良腹膜平衡试验来评估腹膜溶质和水分转运特性。2001年国际腹膜透析学会（ISPD）提出，改良PET对临床检测腹膜超滤衰竭更为敏感。用2L含4.25%葡萄糖透析液腹腔中保留4小时后引流液的净超滤量＜400ml，D/Pcr＞0.81则诊断为超滤衰竭。同时，改良PET还可通过比较透析液和血中的钠浓度帮助寻找由于腹膜超小孔数量或功能不足引起的超滤失败。

【腹膜透析充分性评估】

KDOQI指南推荐用患者生存率、腹膜透析技术存活率、住院率、生活质量、血清白蛋白、血红蛋白（血细胞比容）以及标化的蛋白氮显率（nPNA）评估腹膜透析是否充分，但以上指标均受多种因素影响，故应结合实际情况综合判断透析是否充分。既往多同时参考尿素清除指数（Kt/V）和每周肌酐清除率（Ccr）两项指标，但指南认为每周肌酐清

除率对于预测死亡价值不大，主张仅以 Kt/V 作为判断指标。由于该评价方法是建立在尿素动力学模型的基础上，因此，其结果还受尿素生成和营养状态等因素影响。

(一) 小分子溶质清除率 由于尿毒症毒素尚不明确，至少不是单一的，因此确定何种溶质的清除率作为代表并不容易。代表小分子毒素的尿素氮和肌酐由于检测方便、稳定和重复性好，其清除率(Kt/V,Ccr)与患者的临床表现相关性好，并能预测预后，目前被广泛用作溶质的代表来评估腹透患者的透析充分性。

1. Kt/V 为尿素清除指数，即尿素分布容积相关的尿素清除率，反映腹膜对小分子毒素——尿素的清除效率。Kt/V 值越高，提示尿素的清除越多，适当的 Kt/V 是确定每日透析用量和交换次数的关键。其中 K 为尿素的清除率，t 为透析时间，V 为尿素分布容积，V 可用体重×固定的常数表示(男性 60%，女性 55%)，更精确的可用公式法算出，如 Watson 公式。在一般人，实际体重和理想体重差别不大，用实际体重更能准确地估计 V，但在肥胖(体重超出 20%理想体重)患者，如果仍采用实际体重，就会由于过高估计 V 而过低估计 Kt/V；同样原因，在严重营养不良患者，会过高估计 Kt/V。矫正方法有两种：一种采用理想体重来计算，另一种用实际体重进行充分性计算，但通过理想体重/实际体重的比值来调整靶值。这两种方法效果相同，关键在于明确这些患者有无营养不良或过度肥胖，并加以调整。

在有残存肾功能的患者中，Kt/V 应包括残肾 Kt/V 和腹透 Kt/V 两部分。计算公式为：

$$\text{腹透 } Kt/V_{urea}=\frac{\text{D/P 尿素}\times 24\text{ 小时透出液量(L)}\times\text{每周透析日数}}{\text{体重(kg)}\times 0.6\text{(男)或 }0.55\text{(女)}}$$

$$\text{残余肾 } Kt/V_{urea}=\frac{24\text{ 小时尿量(L)}\times[\text{尿尿素(mmol/L)}/\text{血尿素(mmol/L)}]\times 7}{\text{体重(kg)}\times 0.6\text{(男)或 }0.55\text{(女)}}$$

总 Kt/V_{urea}=腹透 Kt/V_{urea}+残余肾 Kt/V_{urea}。

2. 每周肌酐清除率(Ccr) 与体表面积矫正的肌酐清除率。肌酐的分子量(113Da)较尿素的分子量(63Da)高，故腹膜对肌酐的转运速率小于尿素，测定肌酐的清除率也是反映 CAPD 充分性的指标之一。腹透患者的总肌酐清除率包括两部分，即残肾 Ccr 和腹透 Ccr。由于肾衰竭时，小管分泌肌酐增加，可能会过高估计残肾 Ccr，为此，将肾脏对尿素和肌酐清除率加以平均，可以避免过高评估残肾肌酐清除率，计算公式为：

腹透 Ccr＝D/P 肌酐×24 小时腹透排出液量(L)×每周透析日数

校正残肾 Ccr＝1/2(肌酐清除率＋尿素清除率)

总 Ccr＝残肾 Ccr(L/周)＋腹透 Ccr(L/周)

上值需用标准体表面积 $1.73m^2$ 进行校正。每周肌酐清除不应低于 $50L/1.73m^2$。

KDOQI 指南强调要定期随访患者的充分性，一般在开始腹透后 1 个月内，就应该测定总的 Kt/V_{urea}，其后应至少每 4 个月 1 次。如果患者每天尿量>100ml，则应该至少每 2 个月留取患者 24 小时尿液，测定溶质清除。对于无残肾功能(每天尿量≤100ml)者，周腹膜透析 Kt/V_{urea} 至少要达到 1.7。

(二) 营养状态 营养不良是腹膜透析的一个常见并发症，其发病原因可归纳为四个方面：①CAPD 时透析不充分，毒性产物潴留，使蛋白质和热量摄入减少；②代谢障碍；③伴随疾病，如糖尿病、心力衰竭、慢性炎症、恶性肿瘤、肝脏疾病等，可使 CAPD 患者蛋白质和能量摄入减少；④透析液蛋白质丢失。CAPD 每天透析液中蛋白质丢失量为 5～15g，腹膜炎时蛋白质丢失更多，可使 CAPD 患者发生营养不良及低蛋白血症。

虽然 CAPD 患者营养不良取决于许多非透析相关因素，但是应该特别注意透析是否充分。因为 CAPD 时如果透析不充分，可出现食欲缺乏、恶心及呕吐，也可导致患者蛋白质、能量摄入不足，发生营养不良。因而除外非透析相关性因素，患者出现营养不良时，应考虑透析不充分的可能性。因此，营养状态也是评价腹透充分性的一个重要指标。评价透析患者营养状态的方法包括生化指标测量、蛋白氮呈现率(protein nitrogen appearance，PNA)、蛋白质分解代谢率(protein catabolic rate，PCR)、人体测量及主观综合性营养评估法(subjective global assessment，SGA)。

慢性肾衰竭时，随着肾功能的进一步减退，患者有自发蛋白质摄入减少及营养不良倾向。透析开始时营养欠佳，则腹透的效果亦差。因此，KDOQI 推荐 nPNA(标准化 PNA)为透析开始的一个指标。在腹膜透析时，随着透析剂量的增加，Kt/V 及 Ccr 随之增加，nPNA 也趋于增加，说明 nPNA 与肌酐或尿素清除率呈正相关。nPNA 与腹透患者的预后相关，nPNA>1g/(kg·d)患者与 nPNA<1g/(kg·d)患者比较，其住院率明显降低。

对于腹膜透析患者营养评估方法还包括一些生化指标，如血清蛋白质、血清前白蛋白、转铁蛋白、血清胆固醇、胰岛素样生长因子(IGF-I)等的测定，以及人体成分分析，如体重、臂周径(MAMC)、三头肌皮褶厚度、肌酐动力学、双能量 X 线吸收法(DEXA)、生物电阻抗分析(BIA)等，结合 nPNA、nPCR 及 SGA 等方法，进行综合分析，可对腹透患者的营养状态进行评估，了解患者的营养状态。

(三) 水清除状况 水的清除在充分透析中的重要作用日益受到重视，与血液透析(HD)相比，CAPD 患者体液过多更常见。有研究表明，CAPD 患者与 HD 患者比较，对透析前伴有肺动脉压较高、水潴留、高血压及心功能衰竭者，HD 能获得更理想的溶质清除率和体液控制，因而心血管的死亡率下降而生存率增加。CAPD 对水的超滤明显低于 HD，特别是腹膜为高转运患者腹膜溶质清除充分，但容易出现水潴留，因而预后欠佳。很明显，充分透析标准与心血管死亡率之间的关系与体液平衡有关。充分透析时，除

Kt/V 及 Ccr 应达到靶目标外，也应没有水潴留，亦即达到“干体重”。

（四）透析充分性的新概念　以往的概念关于腹膜透析患者小分子溶质清除的指标，是建立在假定腹膜和肾溶质清除相等且两者可以相加的基础上的，早在加拿大美国腹透研究（CANUSA 研究）中已发现残余肾清除率对生存率的作用是不同的，不能 1 对 1 的互相替代，其中残余肾功能更有价值，远远不局限于其对小分子溶质的清除作用，保留残余肾功能对确保透析充分性非常重要。

达到透析充分性的标准除了达到足够的尿素、肌酐清除率外，还应包括以下标准：足够的溶质清除率，包括小分子和较大的分子；达到足够的超滤，水和电解质平衡，纠正代谢性酸中毒，控制钙磷代谢的平衡及维持 PTH 正常水平；维持充分的营养；良好的血压控制；改善贫血，把贫血降低到最轻的程度；控制炎症和心血管疾病的发生。

【常见并发症及其处理】

（一）腹膜炎　近年来随着腹膜透析装置（包括拆卸式连接装置）的改进，透析技术不断完善，腹膜炎感染率有了明显下降，2010 年 ISPD 关于腹透相关性腹膜炎指南中提出，单中心腹膜炎发生率应低于 1/18 个患者月。

1. 腹膜炎诊断及鉴别诊断　具备下列 3 项中 1 项为疑似，2 项即可诊断：①有腹膜炎的症状和体征，包括腹痛、发热、有或无寒战、透出液混浊、大便习惯改变、腹部压痛和（或）反跳痛；②透出液混浊，白细胞计数＞100×10^{5}/L，中性粒细胞＞50%；③透出液培养有病原微生物生长。

2. 鉴别诊断　当腹膜透析患者出现腹痛时，首先应排除腹膜透析相关腹膜炎，但即使在确诊腹膜炎的情况下，也应排除急性胆囊炎、急性胰腺炎、急性阑尾炎、消化道溃疡/穿孔、肠梗阻、肾绞痛等其他可能引起腹痛的疾病。当出现透出液混浊时，需与下列情况进行鉴别：①化学性腹膜炎：临床表现类似细菌性腹膜炎，但透析液内蛋白升高，细胞数升高相对较少，透出液培养无致病菌，常与透析液质量和 pH 不当有关；②嗜酸性粒细胞增多性腹膜炎：少见，常与腹透硅胶管过敏有关，表现为透出液嗜酸性粒细胞＞20%，多次透出液细菌涂片及培养阴性；③血性腹水；④腹腔内恶性肿瘤；⑤乳糜性腹水。

3. 治疗　一旦腹膜透析相关腹膜炎诊断明确，应立即开始抗感染治疗，包括经验性治疗和后续治疗。

（1）经验性治疗：①抗生素的选择：所选择的抗生素应覆盖革兰阳性菌和革兰阴性菌，并根据本地区常见的致病菌谱和药物敏感情况，结合患者既往腹膜炎病史选择药物。针对革兰阳性菌可选用第一代头孢菌素或万古霉素，针对革兰阴性菌可选用氨基糖苷类或第三代头孢菌素类等药物。②用药途径、用药方式及注意事项：腹膜炎时推荐腹腔内使用抗生素，可采用连续给药（每次腹膜透析液交换时均加药）或间歇给药（每天或每间隔若干天仅在 1 次腹膜透析液交换时加药）的方式。间歇给药时，加入抗生素的腹膜透析液至少留腹 6 小时。透出液混浊程度较重时，可在腹膜透析液中添加肝素（500U/L）以避免纤维素凝结阻塞腹膜透析导管，但已知存在配伍禁忌的抗生素和肝素不得加入同一袋透析液中。CAPD 患者发生腹膜透析相关腹膜炎时腹腔内使用抗生素的推荐剂量见表 19-4-3。通常腹膜炎症状在治疗开始后 48 小时内得到明显改善，治疗过程中应及时复查透出液细胞分类计数。临床症状和透出液细胞分类计数改善不明显的患者应及时获取微生物培养和药敏结果、调整治疗方案，必要时可重复进行培养，有条件的单位可利用抗生素清除技术提高抗感染治疗后的培养阳性率。

表 19-4-3　CAPD 患者发生腹膜透析相关腹膜炎时腹腔内使用抗生素的推荐剂量

	间断给药	持续给药
氨基糖苷类		
阿米卡星	2mg/kg	LD25，MD12
庆大霉素、奈替米星、妥布霉素	0.6mg/kg	LD8，MD4
头孢菌素类		
头孢唑啉、头孢噻吩、头孢拉定	15mg/kg	LD500，MD125
头孢他啶	1000～1500mg	LD500，MD125
头孢吡肟	1000mg	LD500，MD125
头孢唑肟	1000mg	LD250，MD125
青霉素类		
氨苄西林、苯唑西林	ND	MD125
阿莫西林	ND	LD250～500，MD50
青霉素 G	ND	LD5 万 U，MD2.5 万 U
喹诺酮类		
环丙沙星	ND	LD50，MD25

续表

	间断给药	持续给药
其他类		
万古霉素	15～30mg/kg，每5天1次	LD1000，MD25
替考拉宁	15mg/kg	LD400，MD20
氨曲南	ND	LD1000，MD250
抗真菌药		
两性霉素B	NA	1.5
氟康唑	200mg，每24～48小时	
复合药		
氨苄西林/舒巴坦	2g每12小时	LD1000，MD100
亚胺培南/西司他丁	1g每日2次	LD250，MD50

注：经肾脏清除的药物用于有残余肾功能患者（尿量≥100ml/d）时剂量需增加25%；ND=无数据；bid=每日2次；NA=不适用；LD=负荷剂量（mg/L）；MD=维持剂量（mg/L）

（2）后续治疗：在获得透出液微生物培养和药敏试验结果后，应立即据此调整抗生素的使用。抗感染疗程至少需要2周，重症或特殊感染需要3周甚至更长时间。不同致病原导致的腹膜透析相关腹膜炎在病因、抗生素选择、疗效及预后等方面具有各自的特点。

4. 真菌性腹膜炎　真菌感染导致的腹膜透析相关腹膜炎多见于近期有采用抗生素治疗细菌性腹膜炎史的患者。真菌性腹膜炎预后差，病死率高。透出液涂片或微生物培养结果证实后强调立即拔管，并继续使用敏感药物（如卡泊芬净、氟康唑、伏立康唑）等治疗至少10天。

5. 腹膜透析相关腹膜炎的导管拔除和重置　腹透相关腹膜炎的治疗原则是挽救生命、保护腹膜，而非保留腹膜透析导管。当抗感染治疗效果不佳时应尽早拔管，以避免延长住院时间、进一步损害腹膜功能、增加发生真菌性腹膜炎的风险以及患者死亡。难治性腹膜炎、复发性腹膜炎、真菌性腹膜炎、药物治疗无效的分枝杆菌或多种肠道细菌导致的腹膜透析相关腹膜炎等须拔管，拔管后应进行腹膜透析导管残端培养和药敏试验以指导后续用药。

6. 腹膜炎的预防　应注意提高患者机体免疫力，预防出口处感染和隧道感染（腹透导管相关感染），及时对患处分泌物做细菌涂片培养，注意痂下隧道内脓液积聚形成脓肿，患处可有波动感，并每日更换敷料。加强对患者及家属卫生和操作宣教与培训，严格无菌操作，可明显减低感染率。鼓励患者多下地活动，消除心理忧郁因素，防止肠道感染等亦甚为重要。

（二）机械性并发症

1. 腹痛　发生原因有灌注或排出液体速度过快、透析管放置过深、透析液高渗或温度过低或过高、透析液pH偏低、腹膜炎等。发生腹痛时应仔细寻找原因，尤其需要除外腹腔内脏病变。

2. 导管功能障碍　见于下述情况：①隧道内导管扭曲，腹透液流入和排出均障碍，多由隧道太短或因皮下隧道瘢痕收缩所致，需重建隧道。②导管移位，导管末端可上翘，表现为入液无障碍而流出障碍，作腹部平片或X线荧屏下可见导管位置不当或漂浮，可交换体位或取半卧位，轻压腹部或插入不锈钢丝纠正，无效时应重新植管。③大网膜包裹，灌入腹透液后引起腹痛，且流出障碍，大网膜嵌入后X线下导管变短，末端见不透光物质堵塞，必要时拔去导管再植入。④纤维蛋白凝块堵塞腹透管，腹透液中可见白色纤维凝块，用肝素10mg或尿激酶5000～10 000U，加0.9%盐水20ml注入腹透管，保留20～30分钟仍不见腹透液流出，则可用金属导管丝疏通管路、去除凝块，如仍无效说明管路完全堵塞，应拔管再植管。⑤腹胀或腹腔气体过多，可服用缓泻剂，适当运动，促进肠蠕动，保持大便通畅。腹胀明显者可给小剂量新斯的明。

3. 腹透液渗漏　由于腹膜切口过大，或荷包缝合不严密，可引起腹水外漏及继发感染，表现为腹壁局部水肿和（或）腹透液在外生殖器、臀部、大腿部皮下的积聚。腹腔内注入造影剂，可以利用CT或闪烁扫描技术帮助发现渗漏所在位置。患者应予植管后多卧床，少活动。不剧烈咳嗽，每次灌入液量不超过1L，以利伤口愈合。不宜过早拆线（一般7～10天），如发生腹透液渗漏，应暂停腹透3～4天。无效时应手术矫正。

4. 血性腹水　肾衰竭患者由于凝血机制障碍，置管术中易发生出血，皮肤切口或肌层大量出血，渗入腹腔出现血性腹水，可以局部作压迫止血，经腹透液灌洗后血性腹水可逐步转清，如出血不止应开腹寻找出血点，结扎止血。血性腹水的原因多种多样，有时并不很清楚，除外伤外，它可以因月经期、血小板减少、腹膜炎、卵巢肿瘤、多囊肾破裂等因素引起。

5. 疝　植入标准Tenckhoff导管10%的患者会发生腹疝。疝可发生在腹股沟、脐、上腹部，大约另一半疝发生在切

口处或导管入口处。多见于原有腹疝、多次妊娠及多次腹部手术者。如腹疝发生在腹透后，需停止透析，作修补术，一般4周待伤口愈合后再进行腹透。有时不得不改行血透。

（三）代谢并发症

1. 低钾血症　腹透液不含钾，每天通过腹透清除钾20mmol/L左右，因此，长期不能进食、呕吐和腹泻患者，非常容易发生低钾血症，尤其在老年人。少数可发生严重低钾血症，导致短阵室性心动过速或心室扑动。可在腹透液中适当加钾或口服钾纠正。每升腹透液加入10%氯化钾3ml，可使腹透液K^+浓度提高4mmol/L。

19

2. 水过多　在透析间期，水盐摄入控制不当、同时滴注药物过多或透析液引流不畅、失超滤等原因，可使患者水潴留加剧。容量过负荷不仅引起充血性心衰、左室肥厚以及高血压，还可引起食欲缺乏和蛋白能量营养不良。因此，监测超滤效果、干体重、钠的摄入和其他反映容量状态的指标非常重要。通常可每2个月了解1次患者的腹透脱水情况、残肾功能以及血压控制情况；对有残肾功能的患者为达到干体重目标，给予利尿药较增加透析液糖浓度效果更好。同时应重视限制钠和水的摄入。

3. 糖、脂代谢紊乱　目前常用的腹膜透析液以葡萄糖为渗透剂，腹膜透析液留腹后葡萄糖通过腹膜被人体吸收。腹膜透析液糖浓度越高，葡萄糖吸收越多。腹膜高转运患者，葡萄糖吸收较多。CAPD平均每天吸收葡萄糖100～200g(400～800kcal)，这些热量的提供使透析患者体重增加。长期治疗增加糖负荷，导致胰岛素分泌的增加以及胰岛素抵抗，产生脂代谢紊乱。糖尿病腹透患者使用胰岛素时的给药途径存在争论。观察性研究发现腹腔给胰岛素导致腹膜炎发生率增加，而且胰岛素用量加大，且易导致血脂异常和肝包膜下脂肪变性，但也有研究发现腹腔给药能够更好地改善血糖控制。胰岛素腹腔内给药推荐的剂量为1.5%葡萄糖透析液者4～5U/L，2.5%葡萄糖透析液者5～7U/L，而4.25%葡萄糖透析液者为7～10U/L，并依血糖浓度调节。IPD的最后一次透析可不加用胰岛素，以防发生低血糖反应。

4. 营养不良　腹透患者的营养不良发生率高达50%～80%，主要与透析前长期低蛋白饮食、透析后蛋白质摄入不足、蛋白质及氨基酸从腹透液中丢失、透析不充分导致摄食减少、代谢性酸中毒、腹透液留置引起饱胀感、微炎症状态以及腹腔感染等有关。营养状况是决定维持性腹透患者预后的重要指标之一。1次腹透交换可丢失氨基酸0.5g和蛋白质1.0g，若有腹腔感染时丢失将更多，每日可丢失蛋白质达20～30g。治疗上强调在充分透析基础上逐步提高患者每日热量至2000kcal以上和补充蛋白质80～100g，必要时补充支链氨基酸。此外要补充钙、水溶性维生素和活性维生素D，并限制磷的摄入。

（四）心脑血管系统并发症　心脑血管并发症约占腹透死因的50%，已成为影响透析患者生存的最大障碍。低血压、高钾或低钾均可诱发心律失常，如未能及时纠正，可导致死亡。CAPD过程中部分患者血压控制不稳定，尤其是糖尿病患者，原因首先与高血容量有关。一般认为透析治疗的早期阶段，PD控制血压作用优于HD，但随着PD时间延长，血压控制不理想，其原因可能与腹膜的转运能力下降和残余肾功能丧失有关。其次重组人促红细胞生成素的广泛使用，也是引起高血压的重要原因。有人认为大量腹透液充盈腹腔也是原因之一。当出现容量超负荷时，可增加葡萄糖浓度增加超滤，并重新计算入液量；当血容量过多难以纠正时，应进行血液透析超滤。

其他还包括左心室肥大、瓣膜钙化、心包积液、脑出血和脑血栓形成等。

（五）超滤衰竭　在每吸收1g糖至少超滤5.5ml滤液时，认为腹膜超滤功能正常，否则为失超滤。超滤衰竭最常见原因是腹膜失功能，还有其他因素如淋巴过度重吸收、插管位置不正、液体无效腔或包裹。有研究证实在某些长期CAPD患者，水孔蛋白介导水转运损坏可引起超滤衰竭。发生超滤衰竭时，应根据腹膜平衡试验判定腹膜溶质转运情况，以帮助了解超滤衰竭的原因并指导治疗。

（六）硬化性腹膜炎和腹膜硬化　发生于长期腹透患者。目前认为除与反复发作腹膜炎有关外，尚与非生理性透析液长期刺激有关，包括低pH和高糖、高渗透浓度透析液、内毒素污染及腹腔内用药等。此外，透析液袋及透析管道高分子物质颗粒脱落在腹腔等也与之有关。腹膜病理改变常见为腹膜增厚变硬，灰白色纤维性组织遮盖在腹膜及盆腔内腔表面，包裹肠段偶引起肠狭窄，电镜下见胶原纤维及肌纤维母细胞。临床表现为体重减轻、腹痛、腹部不适，腹膜超滤减少或丧失，造成体液潴留、氮质血症加重。对硬化性腹膜炎治疗效果甚差，常需改血透或肾移植。

参考文献

1. 丁小强. 血液净化疗法//王吉耀. 内科学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2010.

2. 陈香美. 腹膜透析标准操作规程. 北京：人民军医出版社，2010.

3. Bargman JM, Thorpe KE, Churchill DN, et al. Relative contribution of residual renal function and peritoneal clearance to adequacy of dialysis: a reanalysis of the CANUSA study. J Am Soc Nephrol, 2001, 12(10): 2158-2162.

4. Li PK, Szeto CC, Piraino B, et al. Peritoneal dialysis-related infections recommendations: 2010 update. Perit Dial Int, 2010, 30(4): 393-423.

第三节　血液透析

邹建洲　丁小强

血液透析(hemodialysis，HD)是一种体外血液净化技术，将血液引出体外，经带有透析器的体外循环装置，血液

与透析液借透析膜进行水和溶质的交换，血液中水和尿毒症毒素包括肌酐、尿素、钾等进入透析液而被清除，透析液中碱基(HCO_3^-)和钙等则进入血液，从而达到清除水和尿毒症毒素，维持水、电解质和酸碱平衡的目的(图 19-4-2)。

HD早在20世纪40年代即用于治疗急性肾损伤，60年代由于动静脉瘘的发明而被广泛应用于终末期肾病(end-stage renal disease，ESRD)治疗。经过近50余年发展，HD已成为最常用的血液净化疗法，也是ESRD患者最常选用的治疗手段。我国自20世纪70年代临床应用血透救治ESRD以来，发展迅速，较大规模的透析中心相继建立，血透人数显著增加。以上海为例，每百万人口透析患者数2000年为174.8，2011年增长至887.4，其中血透占80%。但是与发达国家相比，我国HD患者的长期存活率和生活质量尚存一定差距；同时因经济发展不平衡，透析技术还存在较大的地域差距，这些均是我国透析治疗领域亟待解决的课题。

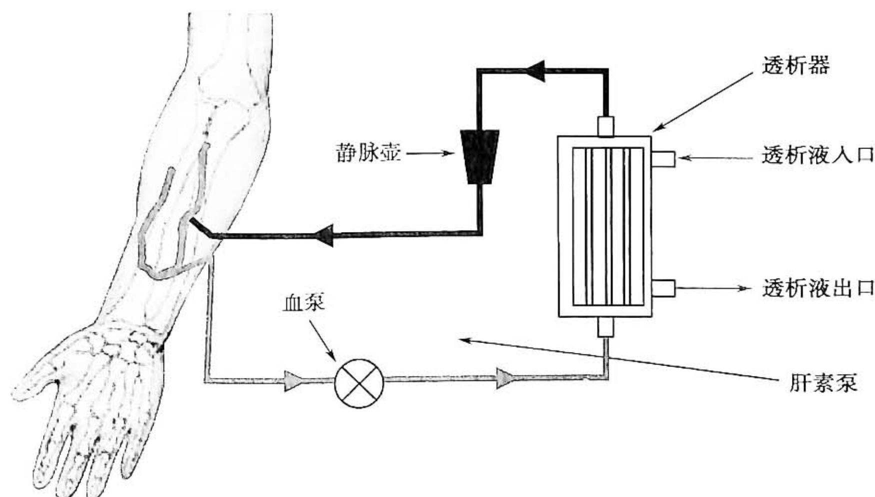


图 19-4-2 血液透析示意

一、水和溶质清除原理

(一) 水清除原理 血透对水的清除主要为对流机制，通过在血液侧施加正压或透析液侧施加负压，促使水由血液侧向透析液侧移动，临床通常称为超滤。

(二) 溶质清除 血透中溶质的清除主要为扩散机制，而超滤水过程中同时也伴随溶质的清除。

此外，血透过程中某些物质也可与半透膜表面发生吸附而被清除，但清除量较小，临床可忽略。

二、血液透析的主要设备

血液透析系统的关键设备包括血液透析机、透析器、透析用水制备设备(水处理设备)及透析液。

(一) 血液透析机 按功能分三部分：

1. 体外循环控制系统 包括血泵、压力监测器、空气探测器及肝素泵等部件。其中血泵是驱动血液在体外循环的动力，通过调节血泵转速可控制血流量；血路管动、静脉端的压力监测器是用于监测血流压力，了解循环阻力；空气探测器是用于监测静脉回路血液中有无空气，防止含有气泡的血液流入体内；肝素泵则用于向体外循环的血液持续输注肝素，防止体外循环血液凝固。

2. 透析液供给系统 可在线配制透析液，主要负责将浓缩透析液与透析用水按一定比例混合，获得适当离子浓度的透析液，然后加热至35～37℃，并驱动透析液按设定速度持续流动。期间对透析液的电导(反映溶液离子浓度)、pH值和空气进行监测，以保证治疗安全。包括加热、透析用水除气、配比、透析液流量控制、电导率监测、透析液旁路阀、漏血监测等装置。

3. 超滤控制系统 控制透析过程中水超滤的速度和总量，通过调节跨膜压(TMP)大小实现。TMP调节方式有两种：一是通过控制透析液侧的负压来改变TMP，从而产生相应的超滤量，称压力控制超滤；二是通过独立的超滤泵，直接从水路中抽取设定量的水，称容量控制超滤。反映在具体操作时，前者直接调节TMP；后者则直接调节超滤量的设置。因超滤量不仅与TMP有关，还与其他许多因素有关，故压力控制超滤不能准确控制超滤量，目前已基本淘汰。

(二) 透析器 透析器(dialyzer)为溶质和水交换的场所，是透析治疗的核心部分，由透析膜及其支撑结构组成。其中血液流经部分称为血室，透析液流经部分称为透析液室。透析器根据构型可分为中空纤维型、平板型和蟠管型，以中空纤维型透析器最为常用。中空纤维的壁为半透膜，血液在纤维内流动，透析液在纤维外流动。每个透析器有数千根纤维，中空纤维内径为200μm左右。透析膜可分为

纤维膜,如铜仿膜;改良纤维膜,如醋酸纤维膜;合成膜,如聚砜膜、聚丙烯腈膜、聚酰胺膜等。通常合成膜对水和溶质的清除效能高,且生物相容性好。另外,相同透析膜面积和透析膜材料,由于膜小孔数目和孔径不同,也可制成不同性能的透析器。

衡量透析器性能的指标包括 4 个方面:①溶质清除效能:以清除率为指标,指单位时间(min)内血液经透析器循环 1 次,能够将血中某一溶质全部清除的血浆或血清容积(ml)。透析器产品说明书上列出的清除率指扩散清除,不包括超滤清除,常以尿素(分子量 60Da)和维生素 B_{12}(分子量 1355Da)分别代表小分子和中分子溶质。当血流量为 200ml/min 时,常用透析器的尿素清除率为 50～200ml/min,维生素 B_{12} 清除率为 30～160ml/min。透析器清除率主要取决于透析膜的特性和膜面积。临床常用透析器膜面积为 1.0～1.6m^2,少数可达 2.0m^2 或更高。②水清除效能:以 Kuf 为指标,一般常用透析器 Kuf 为 2～60ml/(mmHg·h)。③生物相容性:指血液与透析膜等材料表面接触后所产生的反应,包括补体旁路系统的激活、炎症因子的释放和凝血系统激活等。这些反应与透析过程中的一些急性并发症及长期透析的远期并发症发生有关。④血室容积:常用透析器血室容积为 50～160ml。透析器血室容积大,则体外循环血量大,对机体血流动力学影响大。但体外循环血量还包括血路管部分的血液。

透析器对水和溶质的清除效能主要取决于透析膜面积及其性能。根据 Kuf 将透析器分为 3 类:低通量透析器,Kuf＜8ml/(mmHg·h);中通量透析器,Kuf 8～20ml/(mmHg·h);高通量透析器,Kuf＞20ml/(mmHg·h)。在溶质清除方面,Kuf 大小主要影响中、大分子的清除效能。

透析器通过一定的程序处理后可重复使用,处理程序包括冲洗、化学清洁和消毒。复用的透析器可减少过敏反应,提高生物相容性。但复用不当可增加感染、发生消毒剂反应等风险,因此临床需慎用。

(三) 透析用水处理设备

1. 透析用水标准　血透患者血液每周需与大量透析用水(300～600L)接触,因此一旦透析用水含有害物质,将会带来严重后果。透析用水需去除原水中的有害成分及多余物质,主要包括三大类:①微生物及其产物:包括细菌、病毒和内毒素等;②化学物质:包括残余氯和氯胺,钠、钾、钙、镁等可溶性无机盐和硝酸盐、亚硝酸盐、亚硝胺、硫酸盐和氟化物等盐类,微量元素如铝、铜、锌、镉、砷、汞、铅、银、铁、硒、铬、硅和钡等;③不溶性颗粒和纤维。

为保证透析用水安全,卫生部在 2010 年颁布的《血液净化操作标准规程》中明确规定了透析用水的水质要求(表 19-4-4),并要求透析用水每月检测 1 次细菌培养,每 3 个月检测 1 次内毒素,每年检测 1 次化学污染物,其中对微生物检测所应达到的标准为细菌应＜200CFU/ml,内毒素应＜2EU/ml。

表 19-4-4　透析用水化学物质允许最高浓度

成分	mg/L
钙	2.00
镁	4.00
钠	70.0
钾	8.00
氟化物	0.20
氯(自由态)	0.50
氯胺	0.01
硝酸根	2.00
硫酸根	100.0
铝	0.01
铜	0.10
钡	0.10
锌	0.10
砷	0.005
铅	0.005
银	0.005
镉	0.001
铬	0.014
硒	0.09
汞	0.0002
锑	0.006
铍	0.0004
铊	0.002

2. 水处理装置　是对原水进行系统处理的设备,以去除原水中的有害和多余物质。包括预处理、精处理、后处理及消毒部件。其中预处理部分用于去除水中的大颗粒物质、活性氯、氯胺、有机物、臭味、染料、钙镁离子等有害物质;精处理部分是除盐、去除水中的细菌和内毒素,使水达到透析用水标准,其处理后的水为反渗水。后处理部分指供水系统,分直接和间接供水两种。直接供水是直接将反渗水输送至透析机等用水点;间接供水是反渗水先经过储水箱后再输送至使用点,此增加了反渗水的二次污染机会。消毒部分是对精处理设备和后处理设备进行消毒的装置,以减少这些部件的细菌和内毒素含量,使之达到卫生学要求。

3. 透析液　透析液(dialysate)是清除机体有害毒素、补充钙离子和碱基的重要介质。当前血透中所使用的透析液多为市售的透析浓缩液(或干粉)与透析用水在透析机内在线生成。

(1) 透析液成分:当前普遍使用的透析液均为碳酸氢盐透析液,其主要成分见表 19-4-5。

表 19-4-5 标准碳酸氢盐透析液各成分浓度范围

透析液成分	浓度范围
Na^+(mmol/L)	135~145
K^+(mmol/L)	0~4
Ca^{2+}(mmol/L)	1.25~1.75
Mg^{2+}(mmol/L)	0.25~0.375
Cl^-(mmol/L)	98~124
Ac^-(醋酸根,mmol/L)	0~4
HCO_3^-(mmol/L)	30~40
glucose(糖)(mmol/L)	0~11
pH	7.1~7.3

透析液钠浓度为 135~145mmol/L,浓度过低易引起透析失衡、肌肉痉挛和透析低血压;浓度过高,可使患者钠负荷增加,引起口渴、容量负荷增加,导致顽固性高血压。钾浓度为 0~4mmol/L。由于肾衰竭时尿钾排泄减少,故多选用 2mmol/L。肾衰竭时常有低钙血症,透析液钙浓度为 1.25~1.75mmol/L,低于血清总钙浓度而略高于血清游离钙浓度(1.25~1.5mmol/L),以纠正低钙血症。镁浓度为 0.25~0.375mmol/L,低于正常血清镁浓度。氯浓度为 98~124mmol/L,与血清浓度相近。葡萄糖浓度为 0~11mmol/L。目前多采用无糖透析液,优点是易保存、不易滋生细菌等,缺点是透析中易发生低血糖反应。

透析液常用的碱基有碳酸氢盐和醋酸盐两种。醋酸根进入人体内由肝脏代谢生成碳酸氢根。因醋酸易引起恶心、呕吐、头痛、低血压等不适,且肝脏损害时易发生潴留,故目前多采用碳酸氢盐作为碱基,或以碳酸氢盐为主、加用低浓度醋酸盐。透析液 HCO_3^- 浓度为 30~40mmol/L。

(2) 透析液处方:①透析液流量:通常设定为 500ml/min,高通量透析时可提至 600~800ml/min。血透时增加血液和透析液流量,可最大限度保持溶质的浓度差,降低滞留液体层厚度,减少膜阻抗,提高溶质清除能力。通常透析液流量为血液流量的 2 倍最有利于溶质清除,如只增加透析液流量而不增加血流量,则不能提高溶质清除。②透析液温度:常为 35~37℃。低温透析可增强心肌收缩力和肺的氧合作用、增加静脉张力、减少补体激活、减少透析低血压发生和增加超滤耐受力,因此对易发透析低血压、心肺血管功能不稳定者适用。

三、透析指征

(一) 急性肾损伤 请见本篇第二章“急性肾损伤”。

(二) 终末期肾病 对于 ESRD 患者,血透能替代部分的肾脏排泄功能,从而减轻临床症状,阻止或延缓并发症进展。透析指征的决定应考虑剩余肾功能状态和临床表现,包括并发症的情况。通常非糖尿病肾病患者 eGFR<15ml/(min·1.73m²)、糖尿病肾病 eGFR15~20ml/(min·1.73m²)时即可开始血透;当 eGFR<6ml/(min·1.73m²),无论有无明显症状均应开始透析,为保证能够在 eGFR<6ml/(min·1.73m²)之前开始透析,应该以 eGFR8~10ml/(min·1.73m²)为开始透析的目标。当有下列情况时,可酌情提前血透:严重并发症,经药物治疗等不能有效控制者,如容量过多包括急性心力衰竭、顽固性高血压;高钾血症;代谢性酸中毒;高磷血症;贫血;体重明显下降和营养状态恶化,尤其是伴有恶心、呕吐等。

(三) 急性药物或毒物中毒 如中毒药物、毒物的分子量低于透析器膜截留分子量、水溶性高、表观容积小、蛋白结合率低、游离浓度高者可作血透。这些药物包括:①安眠镇静药:巴比妥类、甲丙氨酯、甲喹酮、氯氮、地西泮、水合氯醛、氯丙嗪等;②镇痛解热药:阿司匹林、非那西丁、对乙酰氨基酚等;③三环类抗抑郁药:阿米替林、多塞平等;④心血管药物:洋地黄类、奎尼丁、普鲁卡因胺、硝普钠、甲基多巴、二氮嗪、苯妥英钠等;⑤抗癌药:环磷酰胺、5-氟尿嘧啶等;⑥毒物:有机磷、四氯化碳、三氯乙烯、砷、汞等;⑦肾毒性和耳毒性抗生素:如氨基糖苷类抗生素、万古霉素、多黏菌素等。其他药物透析清除效能差,宜作血液灌流。

(四) 其他 难治性充血性心力衰竭和急性肺水肿的急救、肝肾综合征、肝性脑病、严重电解质紊乱、高胆红素血症、严重高尿酸血症、精神分裂症和银屑病等均有报导血透治疗有效。

(五) 禁忌证 无绝对禁忌证,相对禁忌证包括:休克或未纠正的低血压、严重活动性出血、严重心脑并发症、严重心律失常、精神障碍不能合作等。上述情况如需治疗可选用其他血液净化技术或特殊抗凝方法。

四、血管通路

指体外循环血液引出和回流的通路。理想的血管通路要求有充足的血流量,一般在 250~400ml/min。血管通路类型和部位的选择应考虑患者心血管条件和特点、预期寿命、拟开始透析的时间、透析紧迫性等因素。需长期血透者应首选动静脉内瘘;急性透析则首选颈内静脉或股静脉临时插管。

(一) 动静脉内瘘 适用于 ESRD 维持性血透患者。由动脉与邻近静脉吻合而成,最常选用桡动脉和头静脉,因该部位易于反复穿刺及维护。动静脉内瘘术后数周,静脉管壁因压力作用而增厚,可耐受反复穿刺。一般内瘘成熟需 6~8 周,有条件者最好于内瘘建立后 3~4 个月开始使用。对自身血管无法使用而需长期血透的 ESRD 患者,可

进行自身血管移植或选用人造血管。动静脉内瘘引起动静脉短路，可使心脏负荷增加1/10～1/5，因此尽可能在透析前择期做，时机可选择在eGFR＜25ml/(min·1.73m²)、预计6个月内将进行血透治疗时。

（二）中心静脉插管　适用于急性肾损伤等需紧急透析、ESRD长期血管通路建立前或通路丧失功能而需继续血透时。常选择颈内静脉和股静脉作为插管部位，必要时也可选锁骨下静脉。具有操作简便、不易出血、不加重心脏负荷、对血流动力学影响小的优点。一般保留2～3周。常见并发症有血栓形成、血流量不足和感染，长期并发症有血管狭窄。

对于长期血管通路未建立或未成熟而急需血透、肾移植前或腹膜透析因并发症需暂停腹透等需血透过渡者、无法建立内瘘或预期寿命有限的ESRD患者等，也可选择带涤纶套的中心静脉导管（长期导管），与临时导管比较，具有感染发生率低、使用寿命长的优点。

（三）血管通路常见并发症及防治

1. 感染　多见于留置导管，包括导管出口部感染、隧道感染和血液扩散性感染。导管出口部感染可予局部消毒、更换敷料及口服抗生素处理，常无须拔管；隧道感染需使用有效抗生素至少2周，无效者需拔管。血液扩散性感染一旦确诊，临时导管应拔管，并选择有效抗生素治疗；长期导管可先以有效抗生素治疗和封管，如无效则应拔管。

2. 血栓　中心静脉导管血栓者可予尿激酶等溶栓治疗，如无效应予换管或拔管。内瘘血栓一旦诊断，可采取包括血管介入溶栓术、导管介入取栓术、手术取栓术等措施，如无法处理则应重新制作内瘘。

3. 血管狭窄　是中心静脉导管留置者常见的长期并发症；动静脉内瘘患者因反复穿刺也易发生。狭窄轻者无须处理，重者可采用腔内血管成形术或腔内血管成形术加支架术，短期疗效显著，长期疗效不理想。

4. 窃血综合征　见于动静脉内瘘者。术前严格评估及控制吻合口内径大小可有效预防。轻症者术后1个月左右可自行缓解，重者需重新手术以减少瘘口血流量。

5. 内瘘侧手肿胀　见于动静脉内瘘患者。因肢体远端静脉回流障碍引起。早期可通过握拳、抬高肢体增加回流以减轻水肿，重者或长期肿胀者需重新制作内瘘。

6. 内瘘瘤样扩张和真、假性动脉瘤　常于内瘘使用数月或数年后发生，多见于动脉化的静脉段和吻合口附近。通常可不予处理，但应避免在病变部位穿刺以防大出血。对移植物血管通路的假性动脉瘤，如迅速增大、超过移植物直径2倍、皮肤张力过高和有感染、表面皮肤溃破、有破裂危险和穿刺部位不够使用时，应切除动脉瘤或作间插式血管移植。

五、抗凝方法

血透时必须抗凝以防止体外循环血液发生凝固。常用方法有肝素抗凝法和枸橼酸抗凝法等，近来也有使用阿加曲班等新型抗凝法报道。

（一）肝素抗凝　最常用。根据肝素剂量和用法不同而有不同方法。

1. 常规肝素抗凝法　最为常用。因机体对肝素的敏感性和代谢速率存在较大差异，故肝素的应用必须个体化。肝素静脉注射后起效时间5分钟，达峰时间15分钟，半衰期约50分钟。于血透开始前5～15分钟静脉端注射肝素50～100U/kg，然后于血泵前持续输注1000U/h，血透结束前1小时停药。为达到较好的抗凝作用而不致引起出血，血透时需监测凝血指标。肝素可引起出血、过敏和血小板减少等副作用。当发生出血时，可应用鱼精蛋白治疗。鱼精蛋白与肝素结合而抑制肝素的抗凝活性，两者的生物学效价比值为0.7～1.5。血透结束时相当部分肝素已被代谢，故鱼精蛋白用量为肝素总量的1/2。但鱼精蛋白半衰期较肝素短，故应用鱼精蛋白出血停止后可再次发生出血，称为反跳现象，此时可酌情再次给予鱼精蛋白。

2. 小剂量肝素抗凝法　适用于低、中度出血倾向者。首剂肝素量为10～50U/kg，追加剂量为500U/h。

3. 体外局部肝素抗凝法　透析开始时于血路动脉端予肝素500U，然后500～750U/h持续滴注，静脉端予相应量鱼精蛋白中和。肝素与鱼精蛋白效价比值的个体差异较大，故透析中需监测凝血指标，及时调整两者用量，并在透析结束时再给一定量鱼精蛋白。本法只使体外循环血液抗凝，对体内血液凝血功能无明显影响，适用于重度出血倾向或活动性出血者。

4. 低分子量肝素抗凝法　与标准肝素比较，低分子肝素抗凝作用较强，不易引起出血，半衰期更长，达2小时左右。血透前静脉注射60～80U/kg，一般4～5小时的血透过程无须追加用药。适用于中、高危出血倾向者。

（二）局部枸橼酸抗凝法　该方法仅有体外抗凝作用，不影响体内血液凝血功能，故适用于活动性出血者。由于枸橼酸需经肝脏代谢生成碳酸氢根，故肝功能不全时慎用。此外，因枸橼酸螯合钙，并可代谢产生HCO_3^-，故有引起低钙血症、代谢性碱中毒等副作用。

（三）其他新型抗凝方法　如阿加曲班抗凝。该药可直接抑制凝血酶而达到抗凝作用，主要在肝脏代谢，故肝功能不全者慎用。标准用法是首剂250μg/kg，追加剂量2μg/(kg·min)，使APTT延长1.5～2倍，治疗结束前0.5～1小时停用。适用于高危出血倾向者。

六、透析剂量及透析充分性

（一）透析充分性评价　充分的透析是指患者依靠透析而获得较好的健康状况、较高的生活质量和较长的生存期。衡量透析充分性的指标包括患者的临床情况如食欲、血压、心功能、贫血、营养状况等，实验室检查如血清肌酐、尿素氮、电解质、酸碱平衡情况等。由于透析最主要的作用

之一是清除尿毒症毒素，故临床主要以溶质清除情况作为评价透析充分性的量化指标。

目前常用的透析充分性评估方法有两种。一种是以尿素清除指数(Kt/V)来测定。其中K代表透析器对尿素的清除率，t为单次透析时间，V为尿素在体内的分布容积。Kt/V反映的是单次透析清除尿素量占患者体液中尿素总量的比例。目前临床最常用的是单室Kt/V(single pool Kt/V，spKt/V)，其推荐计算公式为：spKt/V＝－ln[透后血尿素/透前血尿素－0.008×治疗时间]＋[4－3.5×透后血尿素/透前血尿素]×(透后体重－透前体重)/透后体重。其中ln为自然对数，治疗时间单位为小时。其他尚有平衡Kt/V(equilibrated Kt/V，eKt/V)和每周标准Kt/V(standard Kt/V，std-Kt/V)，均由spKt/V推算得到。其计算公式分别为：eKt/V＝spKt/V×(1－0.6/t)＋0.03[采用静脉导管通路者eKt/V＝spKt/V×(1－0.47/t)＋0.17]，其中t单位为小时；std-Kt/V＝[10080×(1－$e^{-eKt/V}$)/t]/[(1－$e^{-eKt/V}$)/spKt/V＋10080/(N×t)－1]，其中t单位为分钟，N为每周透析频次。

另一种评估方法为尿素下降率(urea reduction ratio，URR)，指单次透析清除尿素的分数，反映溶质下降百分率，与Kt/V有一定相关性，URR65%相当于spKt/V1.0～1.2。计算公式为：URR(%)＝100×(1－透析后尿素/透析前尿素)。

上述评价溶质清除的指标均是以尿素为代表，主要反映小分子尿毒症毒素的清除情况，不能反映中、大分子毒素的清除，有其局限性。事实上在尿毒症众多病理生理紊乱发生中，中大分子毒素起重要作用。

（二）透析剂量　临床上透析剂量的决定主要根据患者临床状况和透析充分性指标。前者包括血压控制，消化道症状，营养状况，水、电解质及酸碱平衡情况，体重和剩余肾功能等；后者美国肾脏病基金会K/DOQI指南推荐的透析剂量为：当残肾尿素清除率(Kru)＜2ml/(min·1.73m^2)时，每周血透3次者，每次透析spKt/V需至少达到1.2；对于治疗时间＜5小时者，URR至少应达到65%。为达到上述目标，每次透析目标值应为spKt/V1.4或URR70%。见表19-4-6。

表19-4-6　不同残肾功能和透析频率时spKt/V的最低要求

透析频率(次/周)	Kru＜2ml/(min·1.73m^2)	Kru≥2ml/(min·1.73m^2)
2	不推荐	2.0*
3	1.2	0.9
4	0.8	0.6
6	0.5	0.4

注：Kru：残肾尿素清除率；* 一般不推荐每周2次透析，除非Kru≥3ml/(min·1.73m^2)

（三）透析处方　指为达到设定的溶质和水清除目标所制订的各项透析方案，包括透析器的选择、血流量、透析液流量、脱水量和速度、抗凝剂应用、透析频率和每次透析时间等。一般要求每周血透3次，每次4～6小时，每周透析12～15小时。体重大、食欲好、剩余肾功能差时，应选较大透析膜面积的透析器，并提高血流量和透析液流量。透析超滤量和速度由透析间期体重的增长、心功能和血压等决定。一般单次透析超滤量为干体重的3%，不超过5%。由于透析间期水钠潴留仅部分在血液，其余部分在细胞间液和细胞内，而血透清除的水直接来自血液，当脱水速度明显超过细胞间液进入血液的速度时，可引起有效血容量不足和血压下降。心功能不全、低蛋白血症时，透析间期潴留液体在细胞间液的比例升高，透析超滤应更慢。

（四）透析不充分的处理　应定期对血透患者进行透析充分性的评估，一旦发现存在透析不充分，应寻找原因，并根据原因予以纠正。常见原因有：①透析处方未完成，如治疗时间缩短、透析液流量和血流量过低等；②采血不规范或实验室检查误差；③血管通路，如内瘘狭窄、治疗中动静脉反接等；④透析器，如发生凝血、复用时再生不充分等。其处理见图19-4-3。

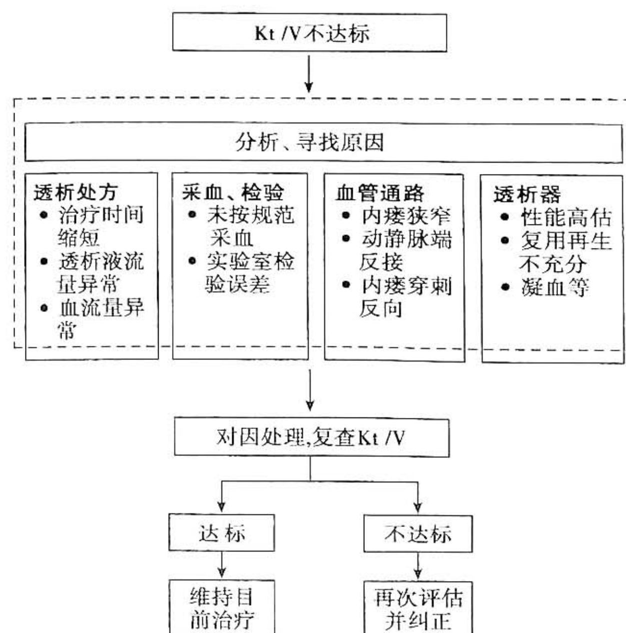


图19-4-3　Kt/V不达标处理示意

七、透析并发症及其处理

（一）急性并发症　指透析过程中或结束后早期发生的并发症，严重时可危及生命。

1. 失衡综合征　指血透中或透析后不久出现的以神经精神症状为主要表现的临床综合征。轻者仅有焦虑不安、头痛，可伴恶心、呕吐、视物模糊、脉压增宽和心率减缓

等颅内高压症状;中度者可有肌阵挛、震颤、定向力障碍、嗜睡等;重者可表现癫痫样发作、昏迷,甚至死亡。发病机制是由于血液透析快速清除溶质,导致患者血液溶质浓度快速下降,血浆渗透压下降,血液和脑组织液渗透压差增大,水向脑组织转移,从而引起颅内压增高、颅内 pH 改变。临床上多见于急性肾损伤、透析前血尿素和肌酐水平高、初次或诱导透析、透析间期过长的 ESRD 患者,需与高血压脑病、硬脑膜下血肿、脑卒中、低血糖、透析高钙血症及硬水综合征等鉴别。另有报导以急性肺水肿为表现的肺型失衡综合征。

一旦考虑本症,轻者予吸氧、静注高渗溶液等对症治疗。重者应停止透析治疗、输注甘露醇,并及时给予生命支持措施,一般 24 小时内可好转。预防措施包括:首次透析者采用低效透析方法如缩短透析时间、减慢透析液和血液流速、选用小面积透析器等;维持性透析者应规律和充分透析,增加透析频率、缩短每次透析时间,或采用钠浓度曲线透析液序贯透析等。

2. 透析低血压　是指透析中收缩压下降>20mmHg 或平均动脉压降低 10mmHg 以上,并有低血压症状。透析中低血压常见。多因超滤过多、过快引起有效血容量不足所致,也见于透析膜破裂或其他原因引起的出血、严重心律失常、心肌梗死、心包出血和急性左心衰竭。可发生于透析各阶段。一旦出现,轻者应暂停超滤,采取头低脚高位;重者需补充生理盐水、高渗盐水或白蛋白溶液。如由心脏疾病引起应停止透析,并积极治疗原发病。预防措施包括及时调整干体重,减慢超滤速度,延长超滤时间,改用序贯透析,使用钠和钙浓度较高的碳酸氢盐透析液,低温透析,增加透析频率并减少每次超滤量,透析前不用降压药等。

3. 高血压　多见。多于透析开始 1~2 小时后出现,重者可引发心衰和脑出血等。多见于透析液钠或钙浓度过高、透析失衡综合征、紧张恐惧、水处理故障而致硬水综合征等。急性处理可予舌下含服硝苯地平、卡托普利等药物;严重者需静脉使用降压药,如予乌拉地尔、酚妥拉明、硝普钠等;如处理无效应中止透析,并积极予以对症处理。防治措施包括调整透析方案、重新评价和确定干体重、调整降压药治疗方案等。

4. 肌肉痛性痉挛　多出现在透析的中后期。原因包括透析低血压、低血容量、超滤速度过快、应用低钠透析液治疗、血电解质紊乱和酸碱失衡等。多发生于小腿、足部,上肢或背部肌肉偶见。处理可根据诱因酌情采取措施,如快速输注生理盐水、高渗葡萄糖或甘露醇溶液,对痉挛肌肉进行外力挤压按摩也有一定疗效。预防措施包括控制透析间期体重增长、减慢超滤速度、采用高钠透析或序贯钠浓度透析、加强肌肉锻炼等。

5. 透析器首次使用综合征　分 A 型和 B 型。A 型为快速的变态反应,常于血透开始后 5 分钟内发生,少数迟至 30 分钟。临床可表现为皮肤瘙痒、荨麻疹、咳嗽、喷嚏、流清涕、腹痛、腹泻,重者可出现呼吸困难、休克、死亡等。一旦诊断应立即停止血透,并夹闭血路管,丢弃体外循环血液,并予抗组胺药、糖皮质激素或肾上腺素药物治疗;如出现呼吸循环障碍,需予心脏、呼吸支持治疗。透析器复用、停用环氧乙烷方式消毒可减少其发生。

B 型反应常于血透开始后 20~60 分钟出现,发作程度常较轻。病因不清,透析器复用可减少发生风险。处理仅需吸氧等对症措施,常不必终止透析。预防措施包括透析器使用前充分预冲洗、复用透析器、选择生物相容性好的透析器等。

6. 心力衰竭　主要见于容量过负荷、顽固性高血压、心功能减退、严重贫血者;或因血透中发生严重心律失常、心包炎或心脏压塞、急性心肌梗死而致。处理首先应去除诱因和常规处理,对容量过多者,可改用单纯超滤;对非容量过负荷者必要时应中止透析。

7. 心包炎和心脏压塞　常见于原有尿毒症性心包炎,应用肝素后加重。表现为透析中突发剧烈胸痛、低血压、交替脉、心音遥远等心脏压塞征象,应停止透析;必要时心包穿刺引流,改行腹膜透析。透析前常规进行心脏检查,有心包积液和心包炎者应减少肝素剂量,或改用低分子肝素、无肝素透析等抗凝方法。

8. 心绞痛和急性心肌梗死　血透患者因存在左室肥厚、心肌纤维化、冠脉病变、血管内皮功能异常和自主神经病变,主动脉顺应性下降尚可使舒张期心内膜下灌注不足,故易于透析中发生心肌缺血。发病者常有严重贫血、糖尿病史、超滤过快、严重心律失常和低血压等诱因。一旦发生即应予平卧、吸氧、心电监护、降低血流量和超滤率、硝酸甘油含服(无低血压者)等措施;持续心绞痛者应中止透析。如考虑心肌梗死,应按心肌梗死处理。

9. 严重心律失常　透析中常见,可无症状,常见于血电解质紊乱(包括透析中血钾浓度下降过快,但血钾值在正常范围)、酸碱失衡、器质性心脏疾病等。

透析患者因饮食和治疗不当,可发生严重高钾血症,引起窦房阻滞、房室交界性心律、室性自主心律、房室传导阻滞并束支传导阻滞、窦室传导阻滞等致死性并发症。因此应特别关注血钾、心电图和透析液钾浓度等情况。服用洋地黄类药物者尤应注意防治低钾血症。

有症状或一些特殊类型心律失常如频发室性心律失常,需予抗心律失常药物治疗,此时应注意肾衰竭导致的药物蓄积问题,合理调整剂量。重度心动过缓及潜在致命性心律失常者可予安装起搏器治疗。

10. 脑出血　为我国 ESRD 维持性血透患者的重要死因,与原有脑动脉粥样硬化、高血压控制不佳、肝素抗凝等有关,少数系脑血管畸形所致。头颅 CT 或磁共振检查是确诊的有效手段。治疗措施与普通人群相似,对于急性出血期患者,有条件时建议改行连续性肾脏替代治疗或腹膜透析过渡,以避免治疗本身引起颅内压波动,加重出血。

11. 发热 可出现在透析中,表现为透析开始后1～2小时内出现,也可出现在透析结束后。一旦血液透析患者出现发热,应首先分析与血液透析有无关系。如由血液透析引起,则应分析原因,并采取相应的防治措施。发病原因包括:①透析管路和透析器等复用不规范导致微生物、致热源或消毒剂残留、透析液受污染等;②透析时无菌操作不严,可引起病原体进入血液、动静脉穿刺部位或静脉插管部位感染;③其他少见原因如急性溶血、透析机控温系统故障等也可出现发热。处理包括:①对症处理,包括物理降温、口服退热药等,并适当调低透析液温度。②考虑细菌感染时作血培养,并予抗生素治疗。通常由致热源引起者24小时内好转,如无好转应考虑是感染引起,应继续寻找病原体证据和抗生素治疗。③考虑非感染引起者,可以酌情应用小剂量糖皮质激素治疗。预防措施包括:①在透析操作、透析管路和透析器复用中应严格规范操作,避免因操作引起致热源污染;②有条件可使用一次性透析器和透析管路;③透析前应充分冲洗透析管路和透析器;④加强透析用水及透析液监测,避免使用受污染的透析液进行透析。

12. 溶血 原因包括透析液温度过高,透析液误配致渗透压过低,透析用水中氯铵、硝酸盐、铜离子过高,异型输血或输入含抗体的血液等。表现为胸痛、胸部压迫感、呼吸急促、腹痛、发热、畏寒等,此时血液呈深红色或葡萄酒色,血细胞比容明显下降,常伴高钾血症。一经发现应立即处理,包括终止透析,夹闭血路管,丢弃管路中血液;纠正贫血,必要时输新鲜全血;严密监测血钾,避免高钾血症等。预防措施包括避免采用过低钠浓度透析及高温透析,严格监测透析用水和透析液,严格消毒操作,避免透析液污染,透析中严密监测血路管压力等。

13. 空气栓塞 罕见但严重。多因泵前管道破损、注射装置漏气、空气捕捉器松脱和透析结束时回血不慎等引起。少量空气呈微小气泡状进入体内常无症状,若快速进入大量空气,可因气栓致死。一旦发现大量空气进入,应立即阻断静脉回路,面罩吸氧,左侧卧位并取头胸部低位,从而使空气聚集在右心房;心脏骤停等严重患者,除心肺复苏外应施心房穿刺抽气术、高压氧治疗等。

(二)远期并发症 指ESRD患者长期接受血透治疗过程中出现的并发症,包括心脑血管并发症、贫血、感染、营养不良、骨关节病变等。

1. 心脑血管并发症 占透析患者死因的50%左右,包括左室肥厚、左室功能异常、缺血性心脏病、心力衰竭、外周血管病变、脑卒中等。发病危险因素除传统因素外,还包括尿毒症毒素、贫血、高同型半胱氨酸血症、甲状旁腺功能亢进、氧化应激、慢性炎症、营养不良等尿毒症相关危险因素。防治关键在于充分透析,有效控制发病危险因素,并定期进行心血管疾病评估。

2. 贫血 原因包括促红细胞生成素生成不足、红细胞寿命缩短、出血(失血)、慢性炎症、缺铁、继发性甲状旁腺功能亢进等。补充促红细胞生成素是最主要治疗手段。一般情况下,血红蛋白低于100g/L时即应治疗,治疗靶目标是使血红蛋白达到110～120g/L,可皮下或静脉给药。起始剂量在皮下给药者80～120U/(kg·w),静脉给药者120～150U/(kg·w),分2～3次使用;剂量调整依血红蛋白的变化进行,如每月增加>30g/L或已达标,则用量减少25%。维持剂量约为起始量的2/3。在促红细胞生成素治疗的同时应补充铁剂,以使患者转铁蛋白饱和度维持>20%,血清铁蛋白维持≥200ng/ml,首选静脉补铁。

血透患者贫血防治的关键措施包括充分透析、合理规范使用促红细胞生成素和铁剂治疗、减少活动性失血、加强营养、纠正继发性甲状旁腺功能亢进、避免铝中毒发生等。

3. 矿物质和骨代谢障碍 是常见并发症,主要表现为低钙血症、高磷血症、甲状旁腺激素分泌异常(继发性甲状旁腺功能亢进),以及由此引起的肾性骨病、软组织钙化等。治疗的关键是纠正高磷血症,包括控制饮食中磷的摄入、根据血钙水平选用合适的磷结合剂、充分透析等。对于轻中度甲状旁腺功能亢进者可应用活性维生素D治疗,但应密切监测血钙、血磷水平,避免发生高钙血症和高磷血症;有条件者也可应用抑制甲状旁腺激素分泌药物如钙敏感受体激动剂。重症甲状旁腺功能亢进者,特别是存在甲状旁腺腺瘤者可采取外科手术或无水酒精介入治疗。最终使患者的血清校正钙水平维持在正常低限,约2.10～2.37mmol/L(8.4～9.5mg/dl);血磷水平维持在1.13～1.78mmol/L(3.5～5.5mg/dl);血钙磷乘积维持在55mg^2/dl^2及以下;血iPTH维持在150～300pg/ml。

4. 感染 是血透患者的第二位死因。透析患者由于免疫功能低下、营养不良、合并糖尿病、使用临时血管通路、复用透析器、透析液或供液管路污染等因素,易发生感染。包括感染性疾病和血源传染性疾病,前者以肺部感染和败血症最为常见而严重,充分透析、加强营养等有利于预防感染。

肝炎病毒感染易出现于血透治疗,与患者的免疫功能低下、透析操作不当、消毒不严格(尤其复用透析器时)、输血等因素有关。感染后多数患者无明显症状,少数可出现食欲缺乏、恶心、黄疸等。治疗应根据病毒复制程度、肝功能情况等决定,目标是抑制病毒复制,延缓肝病进展,防止肝硬化和肝癌发生,可采用干扰素或抗病毒药物治疗。预防是关键,包括严格执行消毒隔离制度、严格透析器复用程序、避免输血、注射乙肝疫苗等。

5. 营养不良 维持性透析患者的常见并发症,可增加患者的死亡率和住院率、增加感染风险。主要与营养摄入不足、丢失过多、微炎症和尿毒症毒素等导致蛋白质分解代谢增加有关。应定期评估患者营养状态,并进行饮食指导,一旦发生或可能发生营养不良,即应寻找原因,加强营养支持,严重者可予鼻饲、透析中胃肠外营养,甚至全静脉营养。充分透析,特别是采用高通量透析对患者的营养改善有益。

6. 其他　心理障碍如抑郁、焦虑等在透析患者多见，需要给予心理治疗，家庭和社会的关心也十分重要，必要时应给予药物治疗。

参考文献

1. 丁小强. 血液净化疗法//王吉耀. 内科学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2010.

2. 陈香美. 血液净化标准操作规程（2010版）. 北京：人民军医出版社，2010.

3. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of Dialysis. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD-MBD Work Group. KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease-mineral and bone disorder (CKD-MBD). Kidney Int, 2009, 76(113): 1-130.

5. Hemodialysis Adequacy 2006 Work Group. Clinical practice guidelines for hemodialysis adequacy, update 2006. Am J Kidney Dis, 2006, 48(1): 2-90.

第四节　血液滤过与血液透析滤过

滕杰　丁小强

【血液滤过】

与血液透析利用扩散原理清除溶质不同，血液滤过(hemofiltration, HF)利用对流方式清除溶质和水分。HF对中分子尿毒症毒素的清除及血流动力学的影响方面优于HD，但因超滤量限制，对小分子尿毒症毒素清除则逊于常规HD。

（一）原理　HF模仿肾单位的滤过重吸收原理，将患者血液引入膜面积与肾小球滤过膜面积相当的血液滤过器中，在跨膜压力差作用下，血浆水分及其溶质经由滤过膜上侧孔大量滤出，整个过程模拟肾小球滤过功能，以清除潴留于血中过多水分和尿毒症毒素。为了补偿被滤出液体和电解质，保持机体内环境平衡，需要在滤过器后或前同步输入与正常细胞外液成分相仿的等量或略少于超滤量的置换液，以代替肾小管重吸收功能。由于模拟了肾小球滤过和肾小球重吸收过程，所以HF是一种更接近于生理状态的肾脏替代疗法。

HF通过对流作用清除水分及部分溶质，其溶质清除率取决于超滤量及滤过膜的筛系数，分子体积小于滤过膜侧孔的溶质均能被清除，清除量与溶质的血浆浓度呈正比，而与溶质的分子量无关，也即滤出液的溶质浓度与血浆浓度相等，故又称为等渗超滤；而HD则是通过扩散作用清除溶质，其溶质清除率与溶质的分子量成反比，因此超滤液中小分子溶质的浓度远高于血浆，故又称为高渗超滤。HD比HF有更高的小分子溶质清除率，而HF对中分子溶质清除率高于HD。同时，HF等渗清除水和溶质，不降低血浆渗透压，有利于细胞内液和组织间液再灌注到血液中，治疗期间对患者的血流动力学影响较小。因此，HF尤其适合于需要清除过多中分子毒素、心血管功能差不能耐受HD治疗的患者。

（二）方法　HF需要具有良好通透性及生物相容性的滤过膜及血液滤过器、无菌置换液及配备精确容量平衡控制系统的血液滤过机。

1. 血液滤过器　目前血液滤过器的构造与透析器相同，主要为空心纤维型，滤过膜是由高分子聚合材料制成的非对称膜，即由微孔基础结构支持的超薄膜，膜材料包括聚砜、聚醚砜、聚丙烯腈、聚酰胺等。血液滤过器及滤过膜应该具备以下要求：①水分通透性高，超滤系数(Kuf)≥50ml/(h·mmHg)；②溶质转运面积系数(KoA)及溶质清除率高，尿素清除率>600ml/min，β_2-微球蛋白清除率>60ml/min；③膜表面积大（1.5m^2以上）；④截留分子量明确，使代谢产物（包括中分子物质）顺利通过，而白蛋白等仍留在血液内；⑤由无毒、无致热原，具有与血液生物相容性好的材料制成；⑥物理性能高度稳定。

2. 置换液　HF时由于大量血浆中溶质和水被滤出，故必须补充相应量置换液。置换液必须无菌、无病毒、无致热原，内毒素<0.03EU/ml，细菌数少于1×10^{-6}CFU/ml。电解质成分应与血浆相当，并可调整钠、钙等浓度，以适应个体化治疗需求。常用置换液配方为：钠135～145mmol/L、钾2.0～3.0mmol/L、钙1.25～1.75mmol/L、镁0.5～0.75mmol/L、氯103～110mmol/L、碳酸氢盐30～34mmol/L。置换液的获得可通过联机法(on-line)制备、使用市售置换液袋装成品或采用静脉输液制剂配制。

3. 容量平衡控制系统　可自动调节超滤量与补液量平衡，避免血容量不足或过多。置换液补充方式包括前稀释置换法（置换液在血滤器之前输入）、后稀释法（置换液在血滤器之后输入）和混合稀释法（置换液在血滤器前及血滤器后同时输入）。前稀释法由于血液稀释，可滤过溶质的浓度减低，清除率下降，但血浆白蛋白、凝血因子和纤维蛋白原等不易在滤膜上形成覆盖层，故随着滤过时间延长不至于降低超滤速率，缺点是补充置换液量较多；而后稀释法主要优点为可滤过物质清除率高，但血浆蛋白易在滤膜上形成覆盖层，影响超滤速率。目前多使用后稀释法。

4. 治疗参数　HF用于治疗终末期肾病时，通常每周3次，每次4～5小时，建议血流量大于250ml/min。采用前稀释置换法所需置换量大，每次不低于40～50L。高危出血倾向患者对抗凝治疗有顾虑时，可选择前稀释法。后稀释法置换液用量较前稀释法少，每次为20～30L，但高凝状态患者易导致滤器凝血，故有高凝倾向的患者不宜选用本方式。HF治疗时抗凝方案与血液透析治疗相似，但采用前稀释置换法时抗凝剂量应适当减少。

为防止超滤后血液过度浓缩，增加滤器凝血风险及降低滤膜通透性，置换液补充方式及速度需根据血浆流速及超滤速度进行调节。粗略估算方法为前稀释置换法时，置换液流速低于血浆流速的1/2，而后稀释置换法时，置换液流速低于血浆流速的1/3。

（三）临床应用　HF时血浆中溶质浓度变动小，血浆渗透压基本不变，清除大量水分后，血浆蛋白浓度相对升高，有利于周围组织水分进入血管内，从而减轻水肿。HF时还能在细胞外液中保持较高水平钠浓度以维持细胞外液高渗状态，使细胞内液向细胞外转移，即使在总体水明显减少情况下，仍能保持细胞外液容量稳定。因此，HF对血流动力学影响小，是较为安全有效的肾脏替代治疗方法。此外，HF对大、中分子量物质的清除显著优于HD，可以清除较多甲状旁腺激素及其他中、大分子尿毒症毒素，有助于减轻终末期肾病伴严重甲状旁腺功能亢进患者的肾性骨营养不良。

1. 适应证　HF适用于终末期肾病和急性肾损伤患者，特别是伴有下列情况者：①终末期肾病患者采用常规维持性HD不能控制的体液过多、顽固性高血压和心力衰竭；②常规HD期间或透析后易发生低血压和失衡综合征；③明显高磷血症或严重继发性甲状旁腺功能亢进；④尿毒症神经病变；⑤心血管功能不稳定、多脏器功能障碍及病情危重的急性肾损伤患者。

2. 禁忌证　同HD。

3. 风险与副作用　HF除可出现与HD相同的并发症外，还因大量超滤液丢失一定量氨基酸、蛋白质、某些对人体有用的生物活性物质及一定量体内必需的微量元素，故接受HF治疗的终末期肾病患者应保证营养，提高饮食中蛋白质摄入量。此外，由于HF时需输入大量置换液，如果置换液发生污染，可出现发热甚至脓毒症。故需定期检测反渗水、置换液的细菌及内毒素含量，定期更换内毒素过滤器，临时配制置换液必须严格无菌操作。一旦出现发热，应同时做血液和置换液细菌培养及置换液内毒素检测，并积极抗感染治疗。

【血液透析滤过】

（一）原理　血液透析滤过（hemodiafiltration，HDF）可同时通过扩散和对流两种机制清除溶质，是HD与HF的结合，从而兼具HD和HF两种疗法的优点，在保留HD对小分子毒素清除能力的同时，增强了对中分子毒素的清除作用，对血流动力学的影响也小于单纯HD。此外，目前的HDF机大多配有内毒素滤器，具有在线联机制备置换液功能，将透析液通过能滤过细菌和致热源的内毒素滤器，生成超纯置换液后直接使用，操作简便，因而比单纯HF更为常用。

（二）方法

1. 机器　采用血液滤过机，并配备透析液配制系统。

2. 透析滤过器　HDF所用透析滤过器与HF所用血液滤过器相同，均为高通透性、高生物相容性的滤器，HDF治疗应根据患者体表面积选择相应滤器膜面积。

3. 置换液与透析液　联机HDF的关键是超纯透析液和置换液制备，透析液需达到超纯水程度，要求细菌生长数＜0.1CFU/ml，内毒素＜0.03EU/ml。HDF所需置换液与HF治疗时相同。

4. 治疗参数　HDF治疗常需要较高血流量及透析液流量，以达到最佳清除效果。一般设定血流量＞250ml/min、透析液流量600～800ml/min，每周3次，每次4小时。

（三）临床应用　HDF较HD能更好地清除中分子尿毒症毒素，血流动力学影响小；较HF有更好的小分子毒素清除，其临床应用将更为广泛。

1. 适应证　HF适用于终末期肾病和急性肾损伤患者，特别是伴有下列情况者：①终末期肾病患者采用常规维持性HD不能控制的体液过多、顽固性高血压和心力衰竭；②常规HD期间或透后易发生低血压和失衡综合征；③明显高磷血症或严重继发性甲状旁腺功能亢进；④尿毒症神经病变；⑤心血管功能不稳定、多脏器功能障碍及病情危重的急性肾损伤患者。

2. 禁忌证　HDF治疗禁忌证与HD、HF相似。

3. 风险与副作用　HDF治疗风险主要是透析液、置换液污染及反超滤。每次HDF治疗，多达数十升的液体与血液间接接触或直接输入体内。如果透析液或置换液发生污染，大量致热原进入患者血液，可引起发热、低血压、心动过速、呼吸困难、胸痛、腹痛等急性反应，少量细菌来源的颗粒反复多次进入患者血液，也会导致慢性微炎症状态而引起并发症，但较常规HD相关并发症轻微。此外，采用高超滤系数的透析滤过器，或HDF期间静脉压、超滤率较低时，靠近透析滤过器出口处的血液压力可能低于透析液侧，引发反超滤，严重者可致肺水肿。预防措施包括设定适宜的跨膜压（100～400mmHg），提高血流量（常＞250ml/min），补液同时增加超滤率等。

HDF副作用主要与血液中有用成分丢失有关。高通量合成膜可造成可溶性维生素、微量元素、小分子多肽及蛋白及部分药物的丢失，尤其是采用后稀释法。因此长期进行HDF治疗的患者，应适当补充相关营养素，并调整部分用药方案。

参考文献

1. Penne EL, Visser L, van den Dorpel MA, et al. Microbiological quality and quality control of purified water and dialysis fluids for online hemodiafiltration in routine clinical practice. Kidney Int, 2009, 76(6): 665-672.

2. Ledebo I, Blankestijn PJ. Haemodiafiltration-optimal efficiency and safety. NDT Plus, 2010, 3(1): 8-16.

3. den Hoedt CH, Mazairac AH, van den Dorpel MA, et al.

Effect of hemodiafiltration on mortality, inflammation and quality of life. Contrib Nephrol, 2011, 168: 39-52.

第五节　单纯超滤和序贯透析

邹建洲　丁小强

单纯超滤(isolated ultrafiltration)是一种以清除机体水分为目的的血液净化治疗方法。其过程是血液引入透析器后,单纯依赖透析膜两侧跨膜压差而达到清除体内水分的目的。其中水分和溶质的清除依赖对流原理,治疗过程中不使用透析液。

序贯透析(sequential dialysis)是指一次治疗中,先后单独应用单纯超滤和血液透析模式进行治疗的一种血液净化疗法。即将扩散清除溶质与超滤脱水两个过程分开进行,以达到既有效清除氮质,又满足脱水的治疗要求。

(一)操作方法

1. 单纯超滤　常规透析机上均配有单纯超滤系统,脱水速度通过机器控制跨膜压来调节,通常1小时可超滤1200～1500ml,但实际操作中超滤速度应根据患者耐受程度、心血管功能状态及血流动力学参数等设定,以免过快超滤引起血容量快速下降而导致低血压等并发症。

2. 序贯透析　单纯超滤结束时,将处于旁路状态的透析液开通,继续进行血液透析3～5小时。也可将透析过程置于超滤之前。序贯透析时氮质清除效果与常规透析相同,水清除多于透析、超滤总量也易控制,低血压发生率低。但因透析与超滤分别进行,故每次治疗时间稍长于常规透析。

(二)临床评价　单纯超滤时因水分和溶质的清除是等渗清除,即清除液中的溶质浓度与血浆中相近,因此治疗中患者血渗透压变化不大;同时因无须透析液,也避免了透析液成分对血管调节的影响,故单纯超滤中患者低血压发生率低,血流动力学较稳定。但因每次治疗仅脱水1000～3000ml,其溶质浓度与血浆又相近,故治疗对溶质的清除量小,难以达到有效清除溶质的目的。为此,如需有效清除溶质,应采用序贯透析方法或血液滤过疗法。

(三)适应证与禁忌证　单纯超滤能迅速有效清除体内过多水分,在1～2小时内控制或改善心力衰竭症状,疗效确切,操作方便,不良反应少,因此适合于药物治疗效果不佳的各种原因所致的严重水肿、难治性心力衰竭及急、慢性肺水肿。而序贯透析因兼具单纯超滤和透析功能,因此适用于下列情况:①急性肺水肿或严重充血性心力衰竭的急救,继发于AKI或ESRD,或者无肾脏疾病者;②维持性血液透析ESRD患者,未能满意控制体液潴留者;③常规透析易发生低血压者;④心血管状态不稳定的老年透析患者。

单纯超滤和序贯透析无绝对禁忌证,但是对于严重低血压、致命性心律失常及高度血栓栓塞风险的患者应慎重。

(四)并发症　单纯超滤一般安全可靠,但过度或过快超滤脱水,亦可发生低血压、恶心、呕吐、肌肉痉挛等并发症,严重者可出现心脏骤停。治疗中如跨膜压过高,也可发生破膜反应。因此治疗中应严密监测患者的血压、心率和呼吸以及相关治疗参数等。

参考文献

1. 丁小强. 血液净化疗法//王吉耀. 内科学. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2010.

2. 陈香美. 血液净化标准操作规程(2010版). 北京:人民军医出版社,2010.

3. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of Dialysis. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

4. Costanzo MR, Ronco C. Isolated ultrafiltration in heart failure patients. Curr Cardiol Rep, 2012, 14(3): 254-264.

第六节　连续性肾脏替代治疗

邹建洲　滕杰　丁小强

连续性肾脏替代疗法(continuous renal replacement therapy, CRRT)是指采用每天连续24小时或接近24小时的一种连续性血液净化疗法,以替代受损的肾脏功能,为一组血液净化方法的总称。其主要特点是采用低阻力、高效能滤过器,以缓慢和连续(较长时间)的清除溶质及水分。缓慢清除溶质有利于维持电解质和渗透压等内环境的平衡;缓慢脱水有利于血流动力学的稳定。连续清除溶质和水则可达到较大的总清除量,以满足临床治疗的需要。

近年随着CRRT技术的成熟,其临床应用范围远远超过了肾脏替代治疗,已从最初的提高危重急性肾损伤的疗效,扩展到了各种临床常见危重病如重症胰腺炎、急性呼吸窘迫综合征、多器官功能衰竭综合征等的急救,并在重症监护病房得到普遍应用。

一、CRRT技术分类

CRRT根据血管通路、水和溶质清除原理等不同而有不同方法,具体如下:

(一)连续性动-静脉血液滤过(continuous arteriovenous hemofiltration, CAVH)和连续性静-静脉血液滤过(continuous venovenous hemofiltration, CVVH)　治疗中采用高通量半透膜,溶质的清除依靠对流作用完成,水分清除依靠超滤作用完成。其中CAVH是指引出的血液来源于动脉,最后回流入体表较大的静脉,体外循环的血流驱动力为动-静脉压力差,因此体外循环的管路阻力应尽可能小。此时超滤量除与滤器性能及动静脉压力差有关外,尚可通过调节滤出液袋的水平位置来调节,滤出液袋水平位置越低,则负压越大、滤过压也越高。通常,CAVH时血流量可达50～

100ml/min，超滤率可达 10～15ml/min，基本可满足机体水分的清除，但对于溶质的清除则显不足，尤其是合并高分解代谢情况时。

CVVH 时体外循环的血液是从体内静脉引出，再回到静脉，体外循环的血流驱动力由 CRRT 机器上的血泵提供，因此可达到较高的血流量和超滤率。通常 CVVH 的血流量可达 100～300ml/min，超滤率可达 10～30ml/min。

当 CAVH 或 CVVH 均由 CRRT 机器提供动力时，为增加超滤率，还可在滤出液侧增加负压，通过调节负压水平来调节超滤率。

（二）连续性动-静脉血液透析（continuous arteriovenous hemodialysis，CAVHD）和连续性静-静脉血液透析（continuous venovenous hemodialysis，CVVHD）　主要是依靠弥散作用来清除溶质，可克服 CAVH 和 CVVH 对小分子溶质清除效率低的缺点。早期多采用小面积低通量透析器，溶质清除效率低。当前多采用较大面积的高通量透析器，既提高了小分子溶质的清除效率，也提高了中大分子溶质的清除量。两种治疗模式的血路管连接及体外循环血流动力驱动分别与 CAVH 和 CVVH 相似。

（三）连续性动-静脉血液滤过透析（continuous arteriovenous hemodiafiltration，CAVHDF）和连续性静-静脉血液滤过透析（continuous venovenous hemodiafiltration，CVVHDF）　采用高通量的滤器，治疗中透析和滤过同时进行。与单纯血液滤过比较，小分子溶质的清除效率显著提高；与单纯透析相比，中大分子溶质的清除效率也显著提高。

（四）缓慢连续单纯超滤（slow continuous ultrafiltration，SCUF）　采用高通透性膜的滤器，治疗中仅清除水分，而不能有效清除溶质。可每日 24 小时连续进行或根据脱水需要而决定治疗时间，主要适用于一些需清除体内过多液体但又不能耐受较快速脱水的情况。

二、CRRT 技术要求

（一）血管通路　根据患者的病情和治疗模式不同，血管通路可选择动静脉直接穿刺及中心静脉留置导管。其中动静脉直接穿刺主要用于 CAVH 或 CAVHD 模式，动脉穿刺的部位多采用肱动脉、股动脉或足背动脉，工具多采用 Kramer 设计的特制扩张导管，导管内径约 2～3mm，长度 80～100mm，以使整个体外循环通路的阻力降到最小。这样一般可保证血流量在 50～120ml/min。

当前由于 CRRT 机器的普遍使用，中心静脉留置导管成为最普遍的选择。可以选择双腔导管，也可应用单腔导管，优点是不增加心脏负担，对血流动力学影响小；血流量大，可达到 250～350ml/min；无动脉穿刺并发症。置管静脉的选择建议按右侧颈内静脉-股静脉-左侧颈内静脉-优势侧的锁骨下静脉的顺序进行。

（二）血滤器或透析器选择　CAVH 由于是一种低血流量、低压力和低超滤压力条件下的治疗，因此要求在滤器面积相同的情况下尽量选择短的滤器，并要求半透膜为合成膜、膜的通透性要高、生物相容性要好、血流阻力小等。在 CVVH 等治疗模式，因采用 CRRT 机器提供动力，上述要求则不是很重要，但建议采用高生物相容性的透析器或滤器，对改善患者预后可能有帮助。

（三）置换液　进行血液滤过治疗时需补充置换液。置换液的成分应与人体细胞外液成分接近，并可根据患者情况调节置换液成分如钠、钾和碱基等，特别是碱基成分。通常建议使用碳酸氢盐作为碱基缓冲剂，特别是在多器官功能衰竭综合征、脓毒症伴乳酸酸中毒、合并肝功能障碍者。

目前国内市售的置换液多为乳酸盐置换液，尚无碳酸氢盐置换液成品，需自行配制，常用配方有 Kaplan 配方、Port 配方和乳酸林格液配方等，各有优缺点。为此复旦大学附属中山医院应用注射用水自行配制 CRRT 置换液，其电解质等成分浓度可根据患者病情随时调整，配方见表 19-4-7，可供参考。

表 19-4-7　复旦大学附属中山医院 CRRT 置换液配方

配　方	用量（ml）	成分	浓　度（mmol/L）
生理盐水	2500	Na^+	140
注射用水	1000	Cl^-	105
10%氯化钾	12	K^+	4.2
10%葡萄糖酸钙	40	Ca^{2+}	2.4
25%硫酸镁	3	Mg^{2+}	0.8
5%碳酸氢钠	250	HCO_3^-	39
50%葡萄糖*	10	葡萄糖	7.3
必要时添加磷制剂*		渗透压	301mOsm/(kg·H_2O)

注：* 硫酸镁临用前加入，根据患者情况酌情调整葡萄糖水、氯化钾及碳酸氢钠用量

置换液既可以从血滤器前的动脉管路输入（称为前稀释法），也可从血滤器后的静脉管路输入（称为后稀释法）。前稀释法具有使用肝素量小、不易凝血、滤器使用时间长等优点；不足之处是进入血滤器的血液已被置换液稀释，清除效率降低，适用于高凝状态或血细胞比容>35%者。后稀释法节省置换液用量，清除效率高，但容易凝血，因此超滤速度不能超过血流速度的 30%。

（四）抗凝　CRRT 治疗时的抗凝方法与常规血液透析类似。但是由于 CRRT 治疗对象为危重患者，多存在凝血功能异常，因此应用抗凝治疗前，应充分评价患者应用抗凝后的潜在风险和益处。对无出血风险或者凝血功能受损者，可以使用抗凝（与常规血液透析类似）；对存在出血风险

者，建议选择局部枸橼酸抗凝；对存在肝素导致的血小板减少症患者，推荐使用直接凝血酶抑制剂（如阿加曲班）或Xa因子抑制剂。

需注意的是由于CRRT治疗时间长，因此应用抗凝剂的时间长、用量大，故在治疗中应严密监测患者的凝血功能，避免出血并发症发生。

（五）治疗剂量　CRRT治疗的主要目的包括调节维持电解质、酸碱和容量平衡，并与患者的实际需要相适应；防止肾脏进一步损伤；促进肾脏功能的恢复；为其他支持疗法创造条件。为达到此目的，当选择透析治疗模式时，推荐每周的治疗剂量应达到Kt/V3.9；选择滤过治疗模式时，治疗剂量应达到20～25ml/(kg·h)（后稀释法），而对于脓毒症、重症胰腺炎、多器官功能衰竭综合征等炎症介导的疾病，治疗剂量应达到35～45ml/(kg·h)（后稀释法）或更高。

三、CRRT治疗适应证和禁忌证

（一）适应证　CRRT治疗由于水和溶质的清除缓慢，因此对血流动力学的影响小，不易引起透析失衡综合征，并有利于脑水肿的纠正；治疗的持续进行则保证了大量清除溶质和水分，且不易出现溶质反跳现象，最终使内环境保持稳定，利于疾病的恢复。因此CRRT临床上适用于伴有血流动力学不稳定、严重水钠潴留、需大量补液、严重高分解代谢状态、严重电解质紊乱等情况的危重患者，包括：①合并上述情况的急性肾损伤，及合并急性颅脑损伤或其他原因导致的颅内压增高或脑水肿的急性肾损伤；②合并上述情况的终末期肾病。

CRRT对机体失控的炎症状态具有一定的调节作用，因此适用于炎症介导的一些危重病救治，包括全身性炎症反应综合征、急性出血坏死性胰腺炎、多脏器功能障碍综合征、急性呼吸窘迫综合征、脓毒症等。

此外，一些非肾脏疾病如挤压综合征、乳酸酸中毒、心肺体外循环手术、慢性心力衰竭、肿瘤溶解综合征、热射病、肝性脑病、药物或毒物中毒、严重的电解质和酸碱代谢紊乱等也可应用CRRT进行治疗。

（二）禁忌证　CRRT无绝对禁忌证，但存在以下情况时应慎用，包括无法建立合适的血管通路、严重的凝血功能障碍、严重的活动性出血，特别是颅内出血者。

四、治疗技术选择

根据临床治疗的目的和患者的耐受性，可选用不同的技术。如治疗目的主要以溶质清除为重点，如血氮质浓度高、存在高分解代谢状态、严重高钾血症等，可选择透析为主的治疗技术，如CVVHD、CAVHD、CVVHDF或CAVHDF；如治疗主要是为了清除水分，可选用超滤或滤过为主的治疗技术，如SCUF、CAVH、CVVH或CAVHDF和CVVHDF；如治疗对象为炎症介导的疾病如脓毒症、重症胰腺炎、呼吸窘迫综合征、多器官功能衰竭综合征等，可选择高容量滤过疗法，如高容量的CAVH、CVVH或CAVHDF和CVVHDF。

由于动脉穿刺可引起动静脉短路，而导致低血压、加重心脏负荷并引起心力衰竭等，故目前多采用静-静脉通路。但采用动脉穿刺时，可由动-静脉压力差驱动血液而不需血泵，故方法简单，在一些特殊情况如灾害性事件时可以应用。

五、CRRT治疗并发症及处理

CRRT治疗相关并发症分为与置换液相关、血管通路相关和抗凝相关。置换液相关并发症的发生与置换液的成分异常、污染等有关，在置换液配制过程中严格执行无菌操作、严密监测患者的生化指标及生命体征等是防治重要手段。由于CRRT选择的材料生物相容性均比较高且治疗为缓慢持续，因此总体并发症发生率较常规血液透析要低。但是由于持续抗凝，因此出血的风险会增加，在临床实践中应严密监测患者的凝血功能。

六、新型CRRT技术

（一）连续性高流量透析（continuous high flux dialysis, CHFD）　由学者Ronco于1992年提出，包括连续性血液透析和一个透析液容量控制系统。采用高流量血滤器，10L碳酸氢盐透析液以100ml/min速度再循环。超滤过程由速度不同的两个泵控制，第一个泵输送已加温的透析液，第二个泵调节透析液流出量和控制超滤。透析液可以一次性或循环使用，能清除大小不同的分子。当超滤为零时，在滤器内同时存在超滤和反超滤，此时弥散和对流同时存在，其中对流发生在滤器的"动脉端"，此处超滤量最大；反超滤发生在滤器的"静脉端"，此时反超入透析器的透析液相当于补充置换液，故CHFD实际相当于无须置换液的"HDF"系统，为此要求透析液必须无菌、无致热原。由于该系统既可控制超滤，又可保证对流，与单纯血液透析相比能增加大分子溶质的清除，适用于血液中存在中大分子物质异常的情况，如脓毒症、多器官功能衰竭综合征、高分解代谢急性肾损伤等。

（二）连续性高容量血液滤过（high volume hemofiltration, HVHF）　HVHF是指置换量>35ml/(kg·h)，每日输入置换液总量>50L的CVVH疗法。通常要求采用高通量滤器，面积1.6～2.2m²，血流量达到300ml/min以上。实施方法有两种，分别为：①标准CVVH，置换液输入量维持在3～4L/h；②夜间标准CVVH模式，白天开始时采用6L/h的置换液输入方式进行，每日总量>60L。

与传统 CVVH[置换量 20ml/(kg·h)]比较，HVHF可改善免疫抑制状态及内皮细胞的功能障碍，更好的改善患者的心功能和循环功能、维持电解质及液体平衡，更好的纠正高代谢状态、酸中毒，并能改善器官血流灌注和功能，因此尤其适用于存在炎症反应明显的疾病如全身炎症反应综合征、脓毒症、多器官功能衰竭综合征等。

(三) 连续性血浆滤过吸附(continuous plasma filtration adsorption, CPFA) 应用血浆滤过器连续分离血浆，然后滤过的血浆进入包裹的活性炭或树脂吸附装置，进行净化，净化后的血浆再经静脉通路返回体内。治疗中不需补充置换液，血流量为 50～200ml/min，血浆流量为 20～30ml/min。该治疗模式可选择性的去除炎症介质、细胞因子、内毒素和活化的补体，减少低血压的发生，因此临床上主要用于清除内毒素及促炎症介质。

参考文献

1. 丁小强. 血液净化疗法//王吉耀. 内科学. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，2010.

2. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of Dialysis. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. Kidney int, 2012, 2: 1-138.

第七节　血浆置换及相关技术

邹建洲　丁小强

血浆置换(plasma exchange, PE)是指将患者血液引至体外，经离心法或膜分离法分离血浆和细胞成分，弃去血浆，而把细胞成分以及所需补充的白蛋白、血浆及平衡液等回输体内，以清除体内致病物质，包括自身抗体、免疫复合物、胆固醇、胆红素、药物和毒物等。目前多采用膜式分离法(即血浆分离器)分离血浆。血浆分离器是用高分子聚合物制成的空心纤维型滤器，滤过膜孔径为 0.2～0.6μm，可允许血浆滤过，但能截留所有细胞成分。

(一) 技术要求 血浆置换多是短期治疗，因此多选择中心静脉置管建立血管通路。为防止双腔静脉导管所致的再循环发生，血浆置换疗法建议应用单腔静脉导管，如应用双腔导管则建议仅用作动脉端引血用，静脉回血建议另建体表静脉通路。

血浆置换时血流量通常为 100～150ml/min，跨膜压通常应控制在 50mmHg 左右，不允许超过 75mmHg，否则易导致血浆分离器破膜及发生溶血。

每次血浆置换，通常置换血浆容量约 1～1.5 倍，最多不超过 2 倍。其血浆容量(plasma volume, PV)的估算公式为：$PV=(1-Hct)\times(b+cw)$。其中 PV 为血浆容量(ml)；Hct 为血细胞比容；w 为体重(kg)；b 为常数，男性为 1530，女性为 864；c 为常数，男性为 41，女性为 47.2。若患者的血细胞比容正常(0.45)，则血浆容量可粗略估算为 40ml/kg。

置换液可采用 4%～5%人体白蛋白、新鲜血浆及复方氯化钠溶液，晶体与胶体的容积比为 1：2，其中血浆代用品最大补充量只能为交换总量的 20%。对于某些特殊类型患者，如肝衰竭患者建议给予新鲜血浆或新鲜冷冻血浆，血栓性血小板减少性紫癜/溶血性尿毒性综合征患者则建议全部应用新鲜冷冻血浆作为置换液。

(二) 适应证 血浆置换的治疗范畴已广泛涉及神经系统疾病、肾脏病、血液病、肝脏疾病、代谢性疾病、结缔组织病及移植领域等。血浆置换有明确疗效且可作为常规治疗的疾病有：神经系统疾病如吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré 综合征)、重症肌无力、慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经病；血液系统疾病如巨球蛋白血症、冷球蛋白血症、血栓性血小板减少性紫癜、输血后紫癜；代谢性疾病如高胆固醇血症和高胆红素血症；肾脏疾病如肺出血-肾炎综合征(Goodpasture 综合征)等。血浆置换治疗可能有效的疾病有：溶血尿毒综合征、血友病甲、系统性红斑狼疮、血管炎尤其是抗中性粒细胞胞浆抗体阳性者、急进性肾小球肾炎、多发性骨髓瘤、紫癜性肾炎、肾移植排异反应、药物和毒物中毒。

(三) 并发症 血浆置换的并发症与常规血液透析相似，包括与血管通路及抗凝剂有关的并发症。此外，与置换有关的并发症有体外循环容积过大或回输液胶体渗透压偏低所致低血压、血浆凝血因子不足所致出血、血液成分丢失、病毒性肝炎等传染病感染、低钙血症、碱中毒等，临床应密切监测。

(四) 二重滤过血浆置换疗法(double filtration plasmapheresis, DFPP) 目前，为更加特异性地清除致病物质，以提高疗效，减少血制品的应用及相关并发症，可采用二重滤过法(double filtration)进行血浆分离。通过两个不同滤器串联排列，由于滤过膜孔径大小不同，可将血浆成分分开，首次滤过时血浆中全部蛋白被分离出来，第 2 次滤过时由于滤过膜孔径较小，大分子致病物质被滞留并弃去，而白蛋白及小分子物质则顺利通过，然后与血细胞成分一同回输体内。白蛋白分子量为 69 000Da，当致病物质分子量大于白蛋白 10 倍时，可采用二重滤过法分离，如巨球蛋白血症(IgM 分子量为 970kDa)以及家族性高脂血症(β-脂蛋白分子量为 240kDa)等较适合采用二重滤过。此外，多发性骨髓瘤、难治性类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、移植前后的抗体去除、重症肌无力、炎症性脱髓鞘性多发性神经病、系统性硬化等疾病也可应用 DFPP 治疗。

二重滤过对血浆容量及正常成分改变较小，特异性高，故所用置换液较小，约为常规血浆置换时需补充置换液量的 1/2～1/4，甚至可完全不用。

参考文献

1. 丁小强. 血液净化疗法//王吉耀. 内科学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2010.

2. Nguyen TC，Kiss JE，Goldman JR，et al. The role of plasmapheresis in critical illness. Crit Care Clin，2012，28(3)：453-468.

3. Pusey CD，Levy JB. Plasmapheresis in immunologic renal disease. Blood Purif，2012，33(1-3)：190-198.

19

第八节　血浆吸附和免疫吸附

邹建洲　丁小强

血浆吸附(plasma adsorption)是指将患者的血液引出体外后，首先经血浆分离器，分离出血浆，然后血浆与固相的吸附剂接触，以吸附方式清除血浆中的某些内源性致病物质或外源性药物或毒物，净化后的血浆再与循环血液一起回输给患者，从而达到治疗目的的一种血液净化疗法。

目前，血浆与吸附剂的吸附主要有物理吸附、化学吸附、生物亲和吸附和物理化学亲和吸附四种方式，所用的吸附材料则分别有活性炭和吸附树脂、离子交换树脂类、生物亲和吸附剂及物理化学亲和吸附剂。其中采用生物亲和吸附剂如葡萄球菌蛋白A吸附剂、抗原抗体结合型吸附剂等作为吸附材料来进行治疗时称为免疫吸附疗法(immunoadsorption)。

血浆吸附疗法是在血浆置换的基础上发展而来，与血浆置换比较，该方法对患者血浆正常成分及血浆容量影响小，治疗中无须追加血浆或白蛋白溶液，因此避免了一些血源性传染病的感染，减少了凝血因子的丢失，不影响同时进行的药物治疗。与应用全血进行吸附的血液灌流相比，由于避免了吸附材料与血细胞的接触，不会促发细胞免疫反应发生，机体的耐受性更好。

吸附疗法由于对致病因子的清除具有选择性强、特异性高、清除量大等特点，已被广泛用于神经系统疾病、肾脏病、血液病、肝脏疾病、代谢性疾病、结缔组织病及移植领域等疾病治疗，如神经系统疾病中的重症肌无力、Guillain-Barré综合征等，血液系统疾病中的特发性血小板减少性紫癜、血友病等，肾脏疾病中的Goodpasture综合征等，结缔组织疾病中的系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎等，肝病中的高胆红素血症。其他如急性药物和毒物中毒、脓毒症(内毒素吸附)、高胆固醇血症、器官移植领域中的超急性排异等也可应用免疫吸附疗法。上述疾病临床证实疗效显著。

需注意的是吸附疗法由于吸附材料与致病因子之间的结合存在饱和性，且治疗本身仅是吸附血液循环中的致病因子，因此临床上为达到有效清除致病物质，需要反复多次进行治疗。同时，吸附治疗本身不是一种对因治疗，仅是一种对症处理，因此临床上需要与针对原发病因的治疗同时进行。

吸附疗法的并发症主要包括与体外循环相关的并发症和与吸附剂相关的并发症，其中体外循环相关并发症与常规血液透析类似，与吸附剂相关并发症主要是由于吸附材料的脱落并进入血液循环引起，包括致热原反应、过敏反应、中毒反应等。如是抗原性吸附剂脱落并进入血液，还可刺激机体产生相应抗体，引起抗体水平的反跳。

参考文献

1. 丁小强. 血液净化疗法//王吉耀. 内科学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2010.

2. Daugirdas JT，Blake PG，Ing TS. Handbook of Dialysis. 4th ed. New York：Lippincott Williams & Wilkins，2007.

第九节　血液灌流

邹建洲　丁小强

血液灌流(hemoperfusion，HP)是指患者血液引出体外，并经过血液灌流器，通过吸附的方式清除血液中的有害代谢产物或外源性毒物或药物，而净化后的血液再回输入患者体内的一种血液净化疗法。临床上多被用于药物或毒物的解毒、肝性脑病、尿毒症等治疗。

血液灌流吸附剂包括活性炭及吸附树脂。活性炭是一种广谱吸附剂，能吸附多种化合物，特点是吸附速度快、吸附量大，但机械强度差，易有微粒脱落。树脂是具有网状立体结构的高分子聚合物，聚合物骨架上带有极性基团时称为极性吸附树脂，易吸附极性大且溶于水的物质；而非极性吸附树脂易吸附脂溶性物质。吸附剂小孔的孔径和表面积是影响树脂吸附性能的两个重要因素。血液灌流器一般为圆柱形，容量为100～300g炭量体积。

血液灌流的操作基本与常规血液透析相似，但是在治疗中需注意如下几点：

1. 抗凝剂应用　由于吸附剂表面积较透析膜大且较粗糙，因此治疗时肝素的用量与血液透析相比，需适当加大剂量，但应密切监测患者凝血情况，以免引起出血并发症。

2. 血流量　灌流时血流量一般采用100～200ml/min。因流速越快，吸附率越低；流速越慢，吸附率越高。

3. 治疗时间　血液灌流治疗时间约2～3小时，因为此时灌流器基本达到吸附饱和状态，此时如需继续治疗可换用第二个灌流器。

4. 治疗频率　某些患者因药物或毒物为高脂溶性而在脂肪组织中蓄积，或洗胃不彻底，可在灌流治疗后一段时间，药物或毒物血浓度出现回升(反跳现象)。对此可在数小时或1天后，再次血液灌流治疗。一般经过2～3次治疗，药物或毒物即可大部清除。

血液灌流最常用于药物或毒物中毒，也可用于尿毒

症、肝性脑病、免疫性疾病、感染性疾病等的辅助治疗。药物或毒物可分为水溶性和脂溶性(或与蛋白质结合)两大类。水溶性药物或毒物中毒,如甲醇、水杨酸等,血液透析治疗也有一定效果;脂溶性或与蛋白质结合的药物或毒物中毒,血液灌流效果好(表19-4-8)。但对于代谢清除率超过血液灌流清除率的药物或毒物,一般不选择应用血液灌流治疗。此外,对于肝性脑病及高胆红素血症,血液灌流亦有一定疗效。血液灌流治疗免疫性疾病、感染性疾病等,目前仅处于小范围临床试用阶段,据报道有一定疗效。

表19-4-8　可经血液灌流清除的药物或毒物

分类	药　物
安眠药	巴比妥类:巴比妥、苯巴比妥、戊巴比妥、异戊巴比妥、司可巴比妥、硫喷妥 非巴比妥类:水合氯醛、地西泮等
解热镇痛药	阿司匹林、水杨酸、保泰松、对乙酰氨基酚等
抗抑郁药	阿米替林、丙咪嗪等三环类抗抑郁药
心血管类药	地高辛、地尔硫䓬、丙吡胺、美托洛尔、普鲁卡因胺、奎尼丁
抗生素	庆大霉素、异烟肼、氨苄西林、克林霉素
抗肿瘤药	阿霉素、甲氨蝶呤
其他药物	西咪替丁、氨茶碱、异烟肼、氯喹
有机溶剂和气体	四氯化碳、氧化乙烯、三氧乙烯、二甲苯、有机磷、有机氯、百草枯
植物和动物毒素	毒蕈等

血液灌流的并发症与血液透析相似。如果吸附剂生物相容性差,可出现寒战、发热、粒细胞及血小板减少等不良反应,此时可应用糖皮质激素治疗。如有胸闷、呼吸困难,应考虑是否有炭颗粒脱落引起栓塞的可能。如灌流器凝血,则可能是肝素剂量过低所致。由于血液灌流治疗时肝素剂量应用较大,可引起出血并发症。

参考文献

1. 丁小强. 血液净化疗法//王吉耀. 内科学. 第2版. 北京:人民卫生出版社,2010.

2. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of Dialysis. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

3. de Pont AC. Extracorporeal treatment of intoxications. Curr Opin Crit Care, 2007, 3(6): 668-673.

第十节　其他血液净化新技术

邹建洲　丁小强

随着对疾病认识水平的提高,血液净化技术也在不断改进,包括对现有技术的改进如高通量血液透析、高效血液透析、夜间血液透析、每天短时血液透析等,以及为了加强各种溶质的清除而发明的组合式血液净化疗法如分子吸附再循环系统等。下面简要介绍。

(一)高通量血液透析(high flux hemodialysis)　主要指采用高通量透析器进行血液透析的一种治疗方法。要求透析器的超滤系数>20ml/(h·mmHg),血流量达到300～450ml/min,透析液流量为600～800ml/min,每次治疗时间3小时以上,每周治疗至少9小时。其优点是溶质清除尤其是中大分子溶质的清除高于常规透析,故单次透析时间可缩短。研究提示对血液透析患者的心脑血管并发症的发生风险有降低作用,尤其适合于低白蛋白血症患者。

(二)高效能血液透析(high efficiency hemodialysis)　主要指采用高效透析器的一种血液透析模式。其优点是对小分子溶质清除效能显著高于常规透析,对中分子溶质的清除也有提高,但不如高通量透析。

上述两种透析模式由于水和溶质清除速率较快,故低血压和失衡综合征等并发症的发生率较常规透析高,临床应用时需注意。

(三)每天血液透析(daily hemodialysis)　指每周透析5～7天,每次1.5～3.5小时,采用较高的血流量和透析液流量。较每周透析3次的模式有更好的溶质清除率。其优点是可有效降低尿毒症患者血浆毒素的峰值,更好地控制透析间期的体重增长,使透析治疗更具生理性。

(四)夜间血液透析(nocturnal hemodialysis)　指在晚上进行的长时间血液透析,每次治疗5～8小时,每周3～7次,可以在家中透析,也可在透析中心进行。研究提示与常规每周3次透析比较,每天夜间血液透析患者的血流动力学更稳定、血压控制更好、中分子溶质的清除显著增加,是一种较接近生理性的透析方式。

(五)分子吸附再循环系统(molecular adsorbent recirculating system,MARS)　为20世纪90年代发明的一种基于白蛋白透析技术的新型非生物型人工肝系统。主要由血液循环、白蛋白液循环和透析液循环三个循环系统组成。

研究显示该治疗模式可有效广泛清除血液中的各种代谢产物，包括芳香族氨基酸、胆汁酸盐、胆红素、铜、内源性苯二氮草类、吲哚、硫醇、中长链脂肪酸、酚类、前列环素、色氨酸、血氨、某些细胞因子（如 TNF-α、IL-6、IL-8 等）、某些激素（如游离 T_3、T_4）等，因此临床对肝肾综合征、肝性脑病、全身炎症反应综合征等有一定疗效，主要用于急性肝衰竭、慢性肝病失代偿期、胆汁淤积导致的顽固性瘙痒症、急性中毒等病症的治疗。

参考文献

1. 丁小强. 血液净化疗法//王吉耀. 内科学. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，2010.

2. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. Handbook of Dialysis. 4th ed. New York: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

3. Wauters J, Wilmer A. Albumin dialysis: current practice and future options. Liver Int, 2011, 31(3): 9-12.

第五章　同种异体肾移植的内科问题

邹建洲　丁小强

同种异体肾移植（allograft renal transplantation）是终末期肾病的重要治疗手段，成功的肾移植其长期生存率和患者生活质量优于透析疗法。同种异体肾移植根据供肾来源不同可分为尸体肾移植和活体肾移植。近年由于尸体供肾的减少及人们观念的转变，我国活体肾移植数量显著增加。

随着组织配型技术的进步、排斥反应免疫学机制的研究进展及新型免疫抑制剂的问世，肾移植技术取得长足进步，患者和移植肾长期存活率显著提高，如尸体肾移植最长存活者已超过 30 余年。为保证肾移植的顺利进行及移植肾和患者的长期存活，需要对拟行肾移植的患者进行严格的术前评估、术后规范处理及长期管理，此均为肾移植的内科问题。下面简要介绍。

【受者选择】

（一）移植指征　各种病因导致的不可逆的终末期肾病并达到透析指征时，均可考虑肾脏移植治疗。原发病为糖尿病者因心血管并发症发生率高，故可适当提早接受肾移植，其最理想的模式是同时接受肾脏和胰腺移植。

一些疾病术后易出现移植肾肾病复发，虽不是移植的绝对禁忌证，但需考虑选择供肾类型，一般不选择活体供肾。对于抗肾小球基底膜抗体肾炎、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎肾炎和狼疮性肾炎，需经治疗循环抗体阴性后再行肾移植术，否则易复发。对受者的年龄目前没有绝对限制，但婴幼儿接受肾移植的预后相对较差，可先行透析治疗，待体重增长至 10～20kg 以上时行肾移植术。年龄高于 65 岁尤其是伴有其他脏器严重疾病时预后较差，选择时应慎重。

（二）禁忌证　绝对禁忌证包括配型不符、各种原因使患者不能耐受移植手术等。相对禁忌证包括活动性感染，如活动性乙型和丙型肝炎病毒感染、未控制的结核菌感染和活动性艾滋病；进展期的代谢性疾病；新近发现（<2 年）或不能有效治疗的其他脏器恶性肿瘤；无法保证移植肾血供的血管疾病等。此外，对于预期寿命较短、静脉吸毒者、原发性高草酸血症、无法承担移植后费用及依从性差者不建议行肾移植治疗。

【供者选择】

供者应符合下列条件：①年龄 20～60 岁。②无相应脏器疾病。供肾者肾功能正常，尿液检查正常，无慢性肾脏疾病史和可累及肾脏的慢性病如糖尿病、严重高血压等。③无恶性肿瘤（非转移性颅内肿瘤除外）。④无传染性疾病，如病毒性肝炎和 HIV 感染等。⑤与受者 ABO 血型相容，T 淋巴细胞毒交叉试验阴性。⑥无精神异常。

目前肾脏移植相当部分为活体供肾，大多来自血缘相近的亲属。由于活体供肾效果优于尸体供肾，因此近年来也广泛接受非血缘相关供肾，且效果较好，但应注意伦理问题。由于摘除一侧肾脏后，另一侧肾脏在数十年后可出现肾小球硬化和肾功能减退，故供者年龄需在 20～30 岁以上，以 20～55 岁较为合适。应无手术禁忌证。某些遗传性家族性疾病患者的亲属拟作供者时应作特殊检查以发现隐匿患者，一般不考虑这些患者亲属间供肾。

【术前准备】

（一）组织配型

1. HLA配型　供者与受者间相容性的主要决定因素是人类白细胞抗原（HLA），包括Ⅰ类和Ⅱ类，前者主要为HLA-A、HLA-B，后者主要为HLA-DR，每种各有2个抗原，故主要有6个HLA抗原。HLA基因位于人类第6对染色体。HLA-A、HLA-B和HLA-DR位点各有2个单倍体，分别来自父方和母方。兄弟姐妹间6个单倍体或6种抗原中均匹配、一半匹配和均不匹配的机会分别为25%、50%和25%，而父母与子女间则每种抗原或单倍体均有一半匹配。通常，HLA匹配程度越高，则术后生存率越高。

2. 交叉配型　可了解受者体内含有的各种抗体，筛选出已致敏的受者。目前主要开展的是淋巴细胞交叉配型试验，可了解受者血清中是否存在针对供者淋巴细胞的抗体。

3. 群体反应性抗体检测　群体反应性抗体（panel reactive antibody，PRA）亦为一种特异性的抗HLA抗体，通过检测可判断等候肾移植患者的致敏情况。一般PRA>10%者称为致敏，>50%者为高度致敏。通常术前PRA水平越高，术后急性排斥反应发生率越高。

4. 血型　供者和受者血型应相同，或达到输血要求。

（二）受者病情评估和术前处理　术前应对患者手术和术后免疫抑制剂治疗的耐受性作详细评估。

1. 感染性疾病　应作HIV、乙型和丙型病毒性肝炎的检查。原则上HIV阳性者不作移植手术；乙型和丙型病毒性肝炎患者需作肾脏移植术时，应待肝炎治疗病情稳定后手术，并需排除早期肝癌，有严重肝衰竭者可同时作肝脏移植。受者移植前还应行巨细胞病毒（CMV）感染检测，检查CMV-IgG或CMV-DNA，如果受者CMV-IgG阴性，则术后需预防性CMV治疗；CMV-IgG阳性者，术后也应监测病毒变化，必要时应予抗CMV治疗。

此外，有条件时应行丁型肝炎病毒检测。因丁型肝炎病毒感染者肾移植易发生严重的急性肝功能损害、急性重型肝炎甚至死亡等，故丁型肝炎病毒携带者禁止行肾移植。

2. 原发病的评估及治疗　某些肾脏病在移植后易复发，故术前应尽可能明确原发病的诊断。抗肾小球基底膜抗体肾炎、系统性红斑狼疮、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎等患者，应先治疗使临床情况稳定、免疫学指标转阴性才能考虑行肾移植。尿毒症患者如血肌酐和尿素氮等显著升高、存在高钾血症、严重代谢性酸中毒和明显水钠潴留时，应先进行透析治疗，以纠正危及生命的紧急情况，提高患者的手术耐受性。对于维持性透析患者，应在术前48小时内接受透析治疗。

3. 心理评估和治疗　术前应向患者及其家属简要介绍移植的有关知识，手术的必要性和可能出现的并发症等，以取得他们的合作。

（三）供者健康状况评估　应作详细检查，以了解有无禁忌证。对于活体肾移植供者，还应分别对两个肾进行肾小球滤过率的检测，合格供肾者应遵行“损伤最小化”原则，选择肾小球滤过率较低的肾脏捐给受者。

（四）高致敏受者的处理　致敏受者肾移植后发生急性排斥反应的风险大、远期预后差，因此临床上多不主张行肾移植。但因供肾减少，受者等待时间较长，导致致敏受者数量大增；而新型免疫抑制剂的应用使排斥反应的发生得到显著改善。因此，当前致敏患者仍可接受肾移植治疗，但在移植前需进行预处理，临床常用手段包括免疫吸附、血浆置换、静脉注射大剂量免疫球蛋白、抗体诱导（如应用抗CD20单克隆抗体）、预先应用免疫抑制剂等，能有效降低术后急性排斥反应的发生风险。

【术后随访和治疗】

肾移植术后应密切随访肾功能、尿量和尿液检查、肾脏B型和彩色超声波检查、肝功能和血液学等检查，以了解移植肾功能和血供情况、有无急性排斥反应及免疫抑制剂的副作用等。

（一）术后早期处理

1. 维持水、电解质和酸碱平衡　术后早期由于移植肾缺氧所致的肾小管对水、钠和钾重吸收功能减退，可出现明显多尿；而移植肾功能延迟恢复、急性排斥或肾小管坏死等也可引起无尿或少尿，故容易出现水、电解质和酸碱平衡紊乱，应及时识别和纠正。

2. 防治感染　术后放置导尿管、肾和膀胱周围引流管，以及免疫抑制剂应用等极易诱发肺、尿路及创面感染，故应加强支持疗法和消毒隔离，早日拔除不必要的插管。术后前4～5天可用抗生素预防感染，拔去导尿管及引流管后停用。免疫力低下最易发生在术后1～2个月，尤易发生CMV感染，国外报道最高感染率可达60%～70%，发病率20%～30%。预防性应用更昔洛韦或阿昔洛韦可有效减少CMV感染率和发病率。

3. 饮食　术后肠鸣音恢复、排气通畅，即可给予半量流质；若无腹胀，可逐渐改为易消化的半流质和普通饮食；肾功能迅速恢复者不限制蛋白质摄入量；原有高血压、心脏显著扩大或心功能减退者仍应适当限制钠盐与钾盐。

（二）免疫抑制治疗　免疫抑制治疗是预防和治疗排斥反应的主要措施，也是移植肾长期存活的关键。理想的免疫抑制剂应仅选择性地抑制排斥反应，但目前大多药物的免疫抑制作用是非选择性的，故使机体对细菌、真菌和肿瘤等的免疫反应降低。

1. 非选择性免疫抑制剂　①糖皮质激素。手术前即刻或手术中给予甲泼尼龙200～300mg静脉滴注，以后很快减量，口服维持，术后1周泼尼松减为每日30mg。如病情稳定6～12个月，可逐渐减量至10～15mg每日或隔日维持治疗。②硫唑嘌呤。通过抑制嘌呤核苷酸的合成而抑制淋巴细胞等有核细胞的增殖和分化。本药主要经肝脏代

谢，因此肾衰竭时无须调整剂量。该药可引起骨髓抑制、肝损害和秃发等。起始量为3～5mg/(kg·d)，用药后约5天可获得稳态浓度，维持剂量常为1～3mg/(kg·d)。③吗替麦考酚酯。为硫唑嘌呤的衍生物，能选择性地抑制嘌呤核苷酸的经典合成途径，故主要作用于活化的淋巴细胞。与硫唑嘌呤相比，吗替麦考酚酯的免疫抑制作用较强，而副作用较小，故可代替硫唑嘌呤。术后推荐剂量每日口服2g，分2次服用。新近研究发现吗替麦考酚酯的活性产物霉酚酸浓度与急性排斥反应有一定相关，而用药剂量、肾功能、血清白蛋白水平、性别和体重等因素均能影响血霉酚酸浓度，因此提出吗替麦考酚酯应用时也需监测血药浓度。目前推荐的肾移植受者霉酚酸目标浓度为30～60(mg·h)/L。④环孢素A(CsA)和他克莫司(tacrolimus，FK-506)。统称为钙调磷酸酶抑制剂。通过抑制钙调磷酸酶，阻断IL-2、干扰素-γ和TNF-α等炎症因子的mRNA转录，从而抑制T细胞增殖。副作用主要是肝、肾毒性，CsA也可引起高血压、毛发增多和牙龈增生，FK-506则可引起糖耐量异常和糖尿病。CsA一般用法为术前10mg/kg 1次，术后8～10mg/(kg·d)，逐渐减量至3～5mg/(kg·d)维持用药，分2次服用；FK-506的起始剂量推荐为0.1～0.2mg/(kg·d)，分2次服用。两药均需根据血药浓度进行剂量调整，以避免出现药物毒性。⑤西罗莫司(sirolimus，原称rapamycin)。结构与FK-506相似，但作用机制不同，主要阻断T淋巴细胞对IL-2和其他细胞因子的反应。其免疫抑制作用与FK-506相当。可引起高脂血症和血栓性血小板减少性紫癜等。西罗莫司给药后的达峰时间约为1.4小时，平均半衰期为62±16小时。通常采用每天1次给药方案，首剂负荷量6mg，第2天剂量为2mg/d，此后根据药物谷浓度调整剂量，通常目标靶谷浓度为5～8ng/ml。为避免食物对药物浓度的影响，可以固定在餐前或餐后给药。由于西罗莫司的肾毒性小且具有抗肿瘤作用，因此适用于钙调磷酸酶抑制剂肾毒性受者的替代治疗及有肿瘤病史的患者。

2. 选择性免疫抑制剂　目前常见的为淋巴细胞抗体。包括：①抗淋巴细胞球蛋白(antilymphocyte globulin，ALG)和抗人T淋巴(胸腺)细胞球蛋白(antithymocytic globulin，ATG)。属多克隆抗体，具有免疫抑制活性，能减少周围血中的T淋巴细胞，从而能减少排斥反应的发生率和严重性，减少激素的需要量，减少由化学免疫抑制剂治疗所带来的并发症和死亡率，主要用于移植早期预防排斥反应，副作用有畏寒、发热、荨麻疹、关节酸痛和血小板减少等。②原位克隆OKT3(orthoclone OKT3)。系针对CD3分子的特异性单克隆抗体。可有效地逆转肾移植排斥反应，用于治疗对激素无反应性的急性排斥反应，包括心、肝移植排斥反应。用药过程中要注意首剂治疗反应。③抗IL-2R Mab制剂。嵌合的人源化单克隆抗IL-2受体抗体的疗效已得到初步肯定，如巴利昔单抗(basiliximab，舒莱)及达利珠单抗(daclizumab，赛尼哌)，能有效阻断IL-2与其受体的结合，显著减少急性排斥反应发生率，并减少糖皮质激素剂量，副作用明显低于OKT3。

3. 肾移植术后免疫抑制方案的选择和应用　肾移植受者的免疫抑制方案包括免疫诱导和维持治疗。免疫诱导方案以上述特异性的蛋白类免疫抑制剂为主，其中ATG、ALG及OKT3诱导治疗因会增加感染的发生率，尤其是OKT3应用时，巨细胞病毒感染发生率显著升高，因此临床已逐步减少应用。目前常用的诱导药物为抗IL-2R Mab制剂，其不良反应少，应用后感染发生率无显著增加。

维持性免疫抑制方案主要采用多种非特异性免疫抑制剂的联合应用。其优点是可以多靶点的进行免疫抑制，并能减少每一种免疫抑制剂的用量，从而获得最大限度的免疫抑制效果，降低排斥反应的发生及药物副作用。目前常用的联合治疗方案有环孢素＋硫唑嘌呤＋泼尼松、环孢素＋吗替麦考酚酯＋泼尼松、他克莫司＋吗替麦考酚酯＋泼尼松、西罗莫司＋钙调磷酸酶抑制剂＋泼尼松和西罗莫司＋吗替麦考酚酯＋泼尼松。临床可根据患者实际情况选用。

（三）排斥反应及其处理　指受者对移植器官的一种免疫反应，包括超急性排斥反应、加速性急性排斥反应、急性排斥反应和慢性排斥反应等类型。早期诊断和及时治疗排斥反应对保护移植肾功能、提高生存率十分重要。

1. 超急性排斥反应(hyperacute rejection，HAR)　是移植肾在恢复血液循环后即刻或几小时内发生的急性不可逆的体液免疫反应。发病机制主要是由于受者体内预先存在的抗供者HLA抗体在移植后与内皮细胞结合，快速激活补体和凝血系统而发生。均发生于移植后的48小时内，大部分发生于手术过程中或术后几小时。典型临床表现为移植肾开放血流后无尿或尿量减少并迅速停止或仅有少量血性分泌物，移植肾脏色泽迅速由红转为花斑，进而呈暗红色、暗褐色甚至紫色。对于超急性排异反应的治疗目前尚无良策，一旦发生应尽早切除移植肾。严格的术前准备是防止其发生的最好办法。

2. 加速性急性排斥反应(accelerate rejection)　属急性体液性排异反应。其发生机制和病理变化与超急性排异反应相似，但在免疫攻击强度和数量上有异，故起病早晚与病程发展有快慢之分。多发生于移植术后2～5天，亦可延至4周或更晚。发生越早，程度越重。病理改变主要表现为肾小球和肾小动脉广泛性血管病理损害，如纤维蛋白和血小板沉积、纤维蛋白样坏死、内皮细胞水肿、中性粒细胞黏附于血管壁、血管腔内有不同程度血栓形成、出血和梗死灶等。常以发热或尿量减少为首发症状，可伴有乏力、恶心、呕吐、腹胀、肾区胀痛，并可出现肉眼血尿，继而少尿、无尿，肾功能快速减退和丧失，血压显著升高，移植肾区持续隐痛或剧烈刺痛难以耐受或仅有胀痛，肾质地显著变硬，常伴压痛，个别发生肾破裂出血。移植肾动态肾显像常显示

无血流或极少血流通过。临床上如怀疑该病，应尽早作移植肾活组织检查，一旦确诊应及早用 ATG 或 ALG 治疗，如无效可考虑摘除移植肾。国内亦有应用免疫吸附联合 FK-506 和吗替麦考酚酯强化治疗的挽救治疗方案，据报道取得了较好效果。

3. 急性排斥反应(acute rejection)　系细胞免疫反应所致，为术后 1 年内移植肾失功能的主要原因。虽可发生在术后任何阶段，但以术后 3～6 个月内最常见。表现为急性肾损伤、高血压和轻度的白细胞增多，可有发热、移植肾肿大和胀痛，也可无明显症状。特征性病理表现为肾小管炎，肾小管上皮细胞间淋巴细胞浸润，肾间质炎症常见。需与肾前性因素引起的肾功能减退、CsA 肾毒性、尿路感染和梗阻作鉴别。确诊有赖于肾活检病理检查。治疗首选甲泼尼龙冲击疗法，效果不佳时可应用 ALG、OKT3 等。多数患者无须摘除移植肾，但是对于频繁发作、难以控制的急性排异并伴有明显全身症状者、排异反应伴有不可逆的肾功能损害且局部症状明显者、移植肾特异性感染者、移植肾破裂难以手术修补者可考虑行移植肾摘除。

4. 慢性排斥反应(chronic rejection)　指移植物慢性进行性功能减退，统称为慢性移植肾失功能(chronic renal allograft dysfunction)，原因包括原发肾脏病复发、高血压、CsA 和 FK-506 的肾毒性、慢性排斥反应等。其机制包括免疫性和非免疫性两个方面，多发生在术后 6～12 个月后，病情进展缓慢，是影响患者长期生存的主要因素。目前缺乏有效的治疗措施。应用 ACEI 控制系统高血压和肾小球高血压有助于延缓肾功能减退。肾活检有助于鉴别诊断。

(四) 肾移植并发症及处理　随着肾移植技术的进步，外科并发症已逐步减少，内科并发症已成为移植患者的主要问题，也是影响患者预后、生活质量的重要因素，主要包括感染、心血管并发症、代谢性疾病、肿瘤等。

1. 感染　由于免疫抑制剂的应用，移植术后感染十分常见，是患者死亡的重要原因，且可诱发排斥反应。感染可以发生在移植物，也可以发生在其他脏器。感染部位和致病病原体与移植种类、移植后时间以及机体的免疫状态有关。移植后 1 个月内的感染主要与外科手术直接相关，属医院内感染，包括伤口感染、肺炎、导管相关性脓毒症和尿路感染，致病菌主要为细菌和真菌。移植 6 个月后的感染则主要为机会性病毒、原虫和细菌感染，尤其易发生在加强抗排斥反应后。及时调整免疫抑制剂用量，避免因误诊排斥反应而增大免疫抑制剂用量等对减少感染的发生很重要。大环内酯类抗生素如红霉素、抗真菌药物如酮康唑、钙拮抗药如地尔硫䓬和维拉帕米能与 CsA 和 FK-506 竞争性利用 P_{450} 降解酶，从而使 CsA 和 FK-506 等的降解减少，故两类药物合用时后者的剂量应减少。

(1) 细菌感染：术后 1 个月内的感染以细菌感染最为常见，手术创口、肺部和尿路是最常见的感染部位，导管相关性脓毒症也较常见。手术 1 个月后则以机会菌感染多见。由于免疫抑制剂和糖皮质激素的应用，感染的临床表现常较为隐匿或不典型，可迅速发展为全身性感染而无明显局部感染灶。故应早期识别和诊断，及时有效治疗。系统体检、影像学和病原学检查尤其是血培养对诊断十分有帮助。在治疗方面，细菌感染时除根据细菌培养和药物敏感性试验结果外，常应结合应用广谱抗生素。药物的应用需考虑到药物肝、肾毒性。

(2) 病毒感染：多见于术后 6 个月内，多为疱疹病毒感染，其中以 CMV 感染最为常见，后果也最为严重，常因导致弥漫性肺部感染而致死。CMV 感染多表现为发热、肝脾大、白细胞减少等，可侵袭胃肠道和肺。血清 CMV-IgM 抗体升高，血、尿、痰液中巨细胞病毒抗原检测阳性，尿液、扁桃体分泌物或支气管吸出液分离出病毒或涂片染色寻找到包涵体有助于诊断。CMV 肺炎治疗的一线药物是更昔洛韦，疗程一般为 2～4 周。抗 CMV 特异性免疫球蛋白可用于辅助治疗。严重呼吸功能障碍者可同时应用中等剂量糖皮质激素(甲泼尼龙 40～80mg/d)，并暂停其他免疫抑制剂。

移植 6 个月后则以慢性病毒感染常见，如乙型和丙型肝炎病毒感染、CMV 感染和 EB 病毒感染等。移植前患者均应接种乙型肝炎病毒疫苗。

(3) 真菌感染：肾移植后深部真菌感染是较常见的严重并发症。它可发生在术后任何时期，但多见于前 3 个月内，多因反复大剂量激素冲击治疗或长期用广谱抗生素，或伴随于弥漫性肺部感染发生。常见菌株有念珠菌、曲菌和奴卡尔菌等。

口腔和皮肤真菌感染需局部用药，而深部真菌感染则需全身用药，可选择两性霉素 B 和氟康唑等。对于侵袭性曲霉菌肺炎，高分辨胸部 CT 结合痰液的病原学检查具有较好的敏感性和特异性，1,3-β-D 葡聚糖试验和(G 试验)和半乳甘露聚糖抗原试验(GM 试验)也有辅助诊断价值，关键是掌握检测的时机和频度。曲菌感染选用伊曲康唑或伏立康唑治疗。当高危患者出现咯血、胸痛等重要线索且高分辨 CT 有特征性表现时，足以拟诊并开始治疗。对于真菌感染，早期治疗对于降低死亡率起着关键作用。

(4) 卡氏孢子虫感染：多见于长期大量免疫抑制剂治疗和低球蛋白血症者。多发生于移植后 3 个月内，临床表现为高热、干咳、呼吸困难，病程进展快，可出现明显低氧血症和呼吸衰竭，动脉低氧血症可发生在呼吸困难或肺部 X 线改变之前。X 线摄片早期显示两肺野散在不规则、网状、细小结节状阴影，进而在肺门周围有模糊阴影，增大成结节并常融合。本病确诊较为困难，病原体检出率低。一旦高度怀疑，即应尽早选用喷他脒(pentamidine isethionate)、复方磺胺甲基异噁唑(SMZ)或磺胺嘧啶(SD)治疗。高危患者服用小剂量磺胺嘧啶有一定的预防作用。

2. 心血管并发症　肾移植术后高血压多见，且是影响移植肾功能的重要因素。与发病有关的因素有原发病、排

19

斥反应、肾动脉狭窄和 CsA 肾毒性等。一旦患者出现高血压，应仔细鉴别引起高血压的原因。治疗以 ACEI、ARB 和钙拮抗药常用，降压目标值为 130/80mmHg。

心脏并发症是肾移植患者的重要死亡原因，术前应对患者作详细的心脏病筛查，及时防治相关危险因素是心血管并发症防治的重要措施。

3. 内分泌和代谢并发症　由于糖皮质激素等的应用、饮食不节制、活动过少等因素，肥胖在肾移植多见。适当的饮食控制和锻炼有助于肥胖的防治。高脂血症在肾移植患者发生率高，可达 60%左右，其发病与药物（糖皮质激素、CsA、西罗莫司、利尿药）及合并症等有关。由于高脂血症与心血管并发症及移植物慢性血管病变密切相关，故应积极治疗。单纯饮食干预多不足以有效控制高脂血症，常需选用他汀类调脂药物治疗。糖尿病也是移植术后的重要并发症，其发病与糖皮质激素、FK-506 及肥胖等有关。

4. 肾脏原发疾病的复发　一些肾脏病在移植术后可复发。①原发性肾小球疾病。局灶节段性肾小球硬化时，移植肾肾炎的发生率高达 20%～30%。膜增生性肾炎和 IgA 肾炎等术后也可复发。②继发性肾小球疾病。如溶血尿毒综合征、镰形细胞病、轻链沉积病、抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎肾损害、过敏性紫癜性肾炎、抗肾小球基底膜疾病、肾淀粉样变、原发性混合性冷球蛋白血症等时，移植后易引起移植肾损害。此外，草酸盐沉积症患者因移植后仍存在草酸盐代谢障碍，移植肾损害复发率极高。

肾移植后原发肾脏病复发多发生在移植后 9～12 个月，可表现为单纯蛋白尿、肾病综合征或普通型慢性肾炎，多数患者肾功能在较长时间内保持正常，亦有在术后早期或慢性肾炎病程中突然出现进行性肾功能减退。肾活检病理检查有助于明确诊断。临床上原发肾脏病复发应与慢性排斥反应、CsA 肾毒性和高血压肾损害等作鉴别。

5. 恶性肿瘤　在长期应用免疫抑制剂的患者，恶性肿瘤的发生率为 5%～6%，是普通人群的 100 倍。以皮肤癌和恶性淋巴瘤等多见，临床应重视。

参考文献

1. 丁小强，王吉耀. 器官移植的内科问题//王吉耀. 内科学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2010.

2. Nankivell BJ, Kuypers DR. Diagnosis and prevention of chronic kidney allograft loss. Lancet，2011，378(9800)：1428-1437.

3. Shamseddin MK, Knoll GA. Posttransplantation proteinuria：an approach to diagnosis and management. Clin J Am Soc Nephrol，2011，6(7)：1786-1793.

第六章　原发性肾小球疾病

第一节　肾小球疾病概论和分型

方艺　丁小强

肾小球疾病（renal glomerular diseases）是一组以血尿和（或）蛋白尿为特征的肾脏疾病，常伴有水肿、高血压等临床表现，严重者出现肾功能减退。根据病因可分为原发性、继发性和遗传性三大类。原发性肾小球疾病（primary glomerular diseases）是指各种病因引起双侧肾脏弥漫性或局灶性肾小球病变，可表现为不同的病理类型，其原发病变在肾小球，并排除继发于全身疾病的肾小球损伤及遗传性疾病。原发性肾小球疾病多数原因不明，除少数急性肾小球疾病外，起病隐匿，早期常无明显自觉症状，病程呈慢性进展，是导致慢性肾衰竭最常见的病因之一。

国内外大型流行病学调查结果显示，普通人群慢性肾脏病的患病率为 11%左右，美国的资料显示原发性肾小球疾病是继糖尿病肾病、高血压肾病的第三大致病因素；我国 2009—2010 年全国 61 家三甲医院肾脏内科住院患者抽样调查的结果提示，原发性肾小球疾病是我国肾病住院患者的首位病因。本章节主要介绍原发性肾小球疾病。

【发病机制】

免疫因素在原发性肾小球疾病中起重要作用，然而该发病机制较为复杂，不仅与直接致病因素相关，同时也受到患者遗传背景的影响，不但涉及患者的易感性，还与脂质代谢异常、肾小球的血流动力学改变、血压水平等多种因素相关（图 19-6-1）。

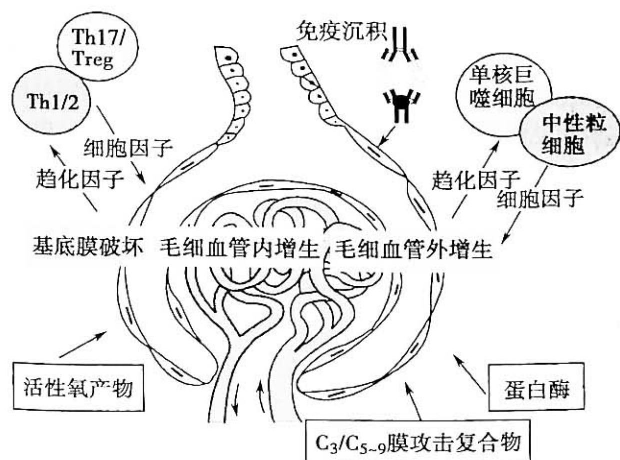


图 19-6-1　原发性肾小球疾病发病机制

（一）肾脏疾病免疫学发病机制　原发性肾小球疾病的主要发病机制是免疫系统功能异常导致肾小球损伤。传统学说认为循环免疫复合物或原位免疫复合物沉积于肾小球，激发补体系统以及T淋巴细胞和单核-巨噬细胞等免疫细胞，产生各种细胞因子（如白细胞介素-1、2、6、8，肿瘤坏死因子）、细胞黏附分子及各种肽类生长因子等重要炎症介质，导致并加重肾小球损伤。小球损伤的类型不仅取决于机体最初的免疫应答，也取决于免疫反应的持续状态及其对肾小球的作用；炎症反应的激活及其转归也影响了肾小球的损伤程度。（图 19-6-2）。

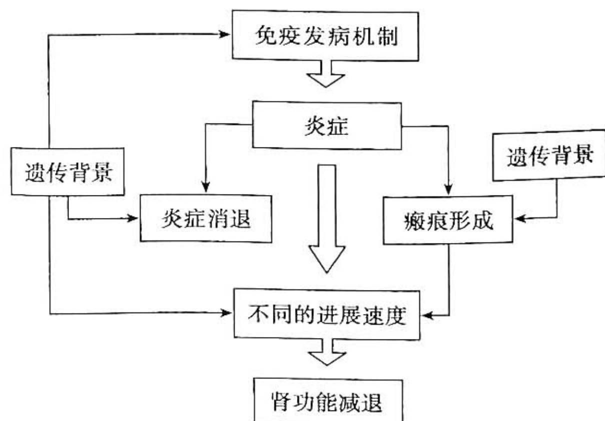


图 19-6-2　肾小球损伤机制

1. 肾脏损伤的体液免疫机制

（1）循环免疫复合物沉积：外源性或内源性抗原刺激产生抗体，在血液中形成免疫复合物（CIC），主要沉积于肾小球基底膜内皮下及系膜区，激活有关介质系统，引起肾小球损伤。

（2）原位免疫复合物形成：原位免疫复合物包括肾性抗原和非肾性抗原两类。肾性抗原是指抗原来自肾小球结构成分，如GBM内的Ⅳ型胶原纤维，或者系膜细胞表面的Thy-1，在病理状态下这些抗原诱导生成自身抗体后与之结合，形成原位免疫复合物并激活补体系统，导致免疫损伤，如Goodpasture综合征、Ⅰ型急进性肾炎和抗Thy-1抗体诱发的系膜增生性肾炎等。非肾性抗原是指外源性抗原包括植物血凝刀豆素A、阳离子铁蛋白、牛血清蛋白和溶菌酶等，由于它们对肾组织具有某种特异的免疫性、生化性或电生理性的亲和力，可“植入”肾小球毛细血管壁形成“固定”抗原，与相应的抗体在抗原原位结合形成免疫复合物。如链球菌感染后肾炎，其致病抗原甲型溶血性链球菌胞浆蛋白中的成分可先植入于肾小球基底膜，形成上皮下免疫复合物沉积。

2. 肾脏损害的细胞免疫机制　细胞免疫在肾炎发病中的主要机制包括：①T淋巴细胞与固定于肾小球的抗原相互作用；②循环中T淋巴细胞与抗原相互作用导致一系列淋巴因子释放、趋化、激活吞噬细胞；③发挥细胞毒作用。近年来的研究显示，T辅助细胞不同亚类，例如Th1/Th2、Treg/Th17等比例失衡在肾小球疾病的发病中起重要作用。

（二）炎症介质和细胞因子的作用

1. 促炎症因子　白细胞介素-1（IL-1）和肿瘤坏死因子（TNF）是两种主要的促炎因子。两种细胞因子作用相似，均可激活内皮细胞，上调中性粒细胞，促进单核巨噬细胞分化成炎症细胞。此外，循环中IL-6、IL-18水平上升也提示肾脏病变的活动和进展。

2. 抗炎因子与肾脏病　白细胞介素-4、10、13（IL-4、IL-10、IL-13）均可由Th2细胞分泌，上述抗炎因子分别通过降低巨噬细胞活性、抑制系膜细胞IL-1和TNF-α产生等机制参与免疫调节并发挥其抑制炎症的作用。

3. 过氧化脂质体增殖激活受体-γ（PPAR-γ）　属于核受体超家族转录因子，体内实验结果表明PPAR-γ在多种器官中具有抗增生、抗炎症的效应。在肾脏疾病的动物模型中证实PPAR-γ活化后具有降低蛋白尿、延缓CKD进展的效果。

4. 黏附分子　在肾小球肾炎的发病过程中，免疫细胞可借助细胞表面的黏附分子而与同类细胞、血管内皮细胞及靶细胞等黏附作用，从而形成免疫、炎症反应，导致组织损伤。细胞间黏附分子（ICAM）为细胞表面单链跨膜糖蛋白。炎症介质IL-1α、IL-1β、TNF-α、TNF-β及IFN-γ等可刺激肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞、肾小球血管内皮细胞和上皮细胞表达ICAM-Ⅰ。ICAM-Ⅰ除有介导炎症时白细胞黏附、迁移作用外，还参与抗原递呈、T细胞活化及T细胞细胞毒作用。血管细胞黏附分子（VCAM-Ⅰ）为细胞表面可诱导的糖蛋白，炎症介质如IL-1、TNF-α及IL-4可诱导血管内皮细胞、肾小球系膜细胞、肾小管上皮细胞及某些组织的巨噬细胞表达VCAM-Ⅰ。VCAM-Ⅰ除介导T细胞跨内皮移行等黏附作用外，另有传递信息和辅助T细胞活化等功能。

5. 超氧化合物　主要来自于中性粒细胞、单核细胞和

肾小球细胞，其介导的致病机制为：①损伤 DNA 碱基和脱氧核糖核酸。②损害蛋白质上糖基及多聚糖成分。③与生物膜内脂质系统中的多价不饱和脂肪酸结合，引起脂质过氧化、细胞膜功能受损及细胞器功能改变。④增加 GBM 对蛋白酶损伤的易感性，加速 GBM 的降解；影响肾小球内环核苷酸及(或)前列腺素的代谢。⑤与许多细胞内酶的巯基共价结合使酶失活而导致组织损伤。

6. 前列腺素和血栓素 前列腺素和血栓素都是花生四烯酸的代谢产物，但两者的生物作用相反。前列腺素的主要作用为抑制血小板凝集，使已形成的血小板栓子解聚并扩张血管。而血栓素则具有较强的诱导血小板凝集、促进血小板释放的作用。可诱导白细胞趋化，并导致动脉平滑肌收缩、降低肾小球滤过率。正常情况下，前列腺素与血栓素维持动态平衡，任何因素导致该系统失衡都将引起一系列损伤反应。

7. 其他 肾脏损伤常伴有纤维蛋白沉积、血小板聚集，导致肾小球内凝血，加重肾脏损害。纤维蛋白在肾小球毛细血管腔及鲍曼囊内积聚可能与新月体形成及肾小球硬化有关。此外，内皮素(ET_S)和肾素-血管紧张素-醛固酮系统激活、脂质代谢异常、肾小球的血流动力学改变在肾炎的进展中也起了重要的作用。

（三）影响肾小球疾病进展的因素

1. 疾病本身和非免疫因素介导的肾损害的继续进展 某些诱因如上呼吸道感染后诱发肾小球活动性病变，导致肾小球滤过功能减退。此时病理常表现为肾小球系膜细胞增生、中性粒细胞浸润、细胞新月体形成以及肾间质各类细胞片状或弥漫性浸润等活动性病变。患者如得到及时和正确的治疗，可延缓疾病进展，改善预后。某些急进性肾小球肾炎早期，或活动性肾小球肾炎伴血肌酐轻、中度升高，易误诊为慢性肾炎氮质血症期而未得到及时诊治，肾小球细胞性新月体可在几天内转变为纤维化新月体，肾小管间质大量炎症浸润亦可快速进展至纤维化，致使病情慢性化，最终转化为慢性肾衰竭。

2. 高血压 多数原发性肾小球疾病在病程早期或病情发展阶段可出现不同程度的高血压，如血压控制不佳则可加速肾小球硬化和肾小动脉硬化，例如不少患者在一次高血压危象后发展为尿毒症。故控制高血压是保护肾功能重要措施。

3. 重型肾病综合征 重型肾病综合征未能控制时，常易引起肾小球滤过功能减退，原因为：①严重水肿引起有效血容量不足；②严重低蛋白血症引起肾间质水肿；③长期大量蛋白尿可加重肾损害；④高脂血症，特别是高胆固醇血症可刺激肾小球系膜增生、基质增多和肾小球硬化。

4. 药物肾毒性加重肾间质损害 各种药物的长期应用，如用于减少蛋白尿的吲哚美辛，作为免疫抑制剂的环孢素等，他们本身可导致肾小管间质或血管的病变；长期应用利尿药，可加重合并用药的肾毒性；长程甘露醇治疗可导致渗透性肾病。

5. 高凝状态和肾静脉血栓形成 原发性肾小球疾病的免疫发病机制可激活凝血系统，促进血液凝固、肾内纤维素沉积及血小板凝集，导致肾小球滤过率下降。此外，肾功能不全时血清尿激酶浓度降低亦影响纤溶酶原激活，致使已沉积在肾小球内和肾小血管内的纤维蛋白裂解减少，各种增生性肾小球肾炎常伴有明显的纤维蛋白沉积。微小病变、膜性肾炎伴肾病综合征患者的肾静脉血栓形成发生率占 20%～35%。

6. 感染 肾病综合征患者的低蛋白血症、免疫抑制剂治疗患者的免疫力低下，容易并发呼吸道和泌尿道感染，严重感染常可诱发急性间质性肾炎，加重肾损害；治疗重症感染时无法避免的肾毒性抗感染药物使用；此外，泌尿道感染亦可加重肾功能损害。

7. 过度疲劳 部分患者在隐匿病程中或已患有肾疾未引起重视，过劳后病情进展；此外，精神因素在疾病进展中亦起重要作用。

原发性肾小球疾病患者出现肾功能减退，特别是首次发生血肌酐升高，应积极寻找原因，及时治疗，常可使肾小球滤过功能部分或完全逆转，并在相当时期内保持良好肾功能。

【临床表现】

原发性肾小球疾病常见的临床表现包括肾脏疾病本身的表现及肾功能减退后引起各系统并发症的表现，这些表现可以是症状、体征和实验室及影像学检查异常，包括尿色异常、尿泡沫增多、尿量异常、排尿异常、水肿、腰酸腰痛、乏力、贫血、高血压、精神神经异常等。肾小球病变常以某种临床综合征或症候群的形式出现，各种临床综合征或症候群有其各自的特点，但相互之间可能有重叠。同一种临床综合征可能发生于不同病理类型的肾小球疾病，同一种病理类型的肾小球疾病也可表现为不同的临床综合征(表 19-6-1)。

表 19-6-1 原发性肾小球疾病的常见临床综合征

名　称	临床特点
急性肾炎综合征	起病急骤，以血尿、蛋白尿为主要表现，常伴有水肿和高血压
急进性肾炎综合征	急性起病，肾功能进行性减退，常伴有少尿、血尿、高血压和水肿，可在几天、几周或几个月内发展为肾衰竭
慢性肾炎综合征	起病隐匿，病程冗长，有不同程度的蛋白尿和血尿，可有水肿、高血压和不同程度的肾小球滤过功能减退
隐匿性肾炎综合征	无症状性的轻度蛋白尿和(或)血尿或单纯肉眼或镜下血尿，肾功能正常
肾病综合征	大量蛋白尿，24 小时尿蛋白＞3.5g/d，低蛋白血症，血浆白蛋白低于 30g/L；明显水肿和高脂血症

【诊断与鉴别诊断】

肾脏疾病的诊断一般包括定位(解剖)诊断、病因诊断、临床诊断、病理诊断、功能诊断等五个层次。原发性肾小球疾病的临床诊断主要按照临床综合征或症候群来进行诊断。原发性肾小球疾病的病理诊断主要包括病理类型和病理分级或分期;功能诊断主要涉及肾小球滤过率评价。如果肾小球滤过率下降,还需要明确是急性抑或是慢性,及其病因。急性肾损伤和慢性肾脏病均需按肾功能减退程度进行分期。

在鉴别诊断方面需要注意的是:临床上对单纯血尿或少量蛋白尿诊断为隐匿性肾炎时要倍加谨慎,以免将外科或其他疾病引起的无症状尿检异常误诊为隐匿性肾炎;其次,原发性肾小球疾病的病理类型可以由多种继发性疾病所致。因此,临床上即使明确了病理诊断,仍需系统排除继发性病因;对于无病理资料的病例,血尿、蛋白尿、肾功能减退的诊断和病因鉴别是原发性肾小球疾病诊断与鉴别诊断中最常见的三个内容。血尿和蛋白尿的诊断和鉴别诊断方法见图 19-6-3 和图 19-6-4。肾功能减退是各种肾脏疾病发展至严重阶段的表现,临床诊断首先应鉴别是急性、慢性抑或是慢性肾脏病基础上的急性加重,仍然可以从病史、体检和实验室及影像学检查三个方面着手展开。

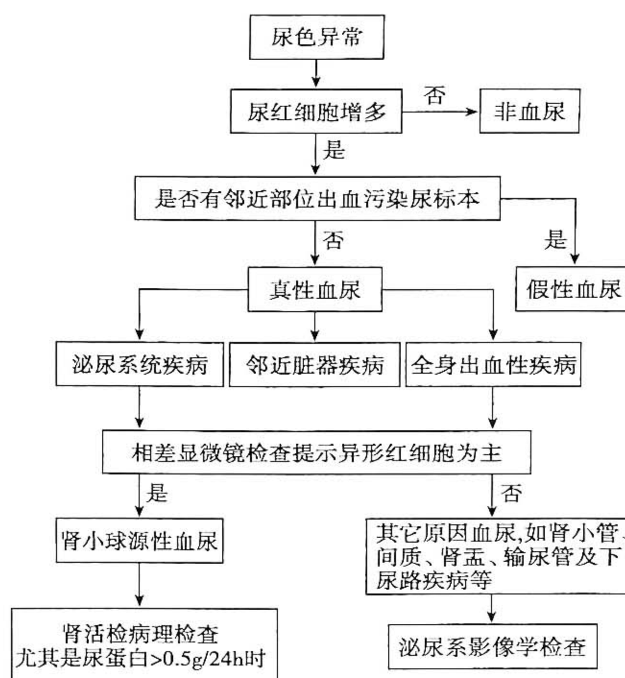


图 19-6-3　血尿诊断与鉴别诊断流程

【肾小球疾病的分类与病理诊断】

目前国际上常用的肾小球疾病分类方法多根据病理改变进行分型。鉴于我国部分地区尚未普遍开展肾活组织病理检查,故暂时保留原发性肾小球疾病的临床分型。

(一) 临床分型

1. 肾炎综合征(nephritic syndrome)

(1) 急性肾小球肾炎。

(2) 快速进展性肾小球肾炎。

(3) 慢性肾小球肾炎。

2. 肾病综合征(nephrotic syndrome)。

3. 无症状性蛋白尿和(或)血尿(asymptomatic pro-

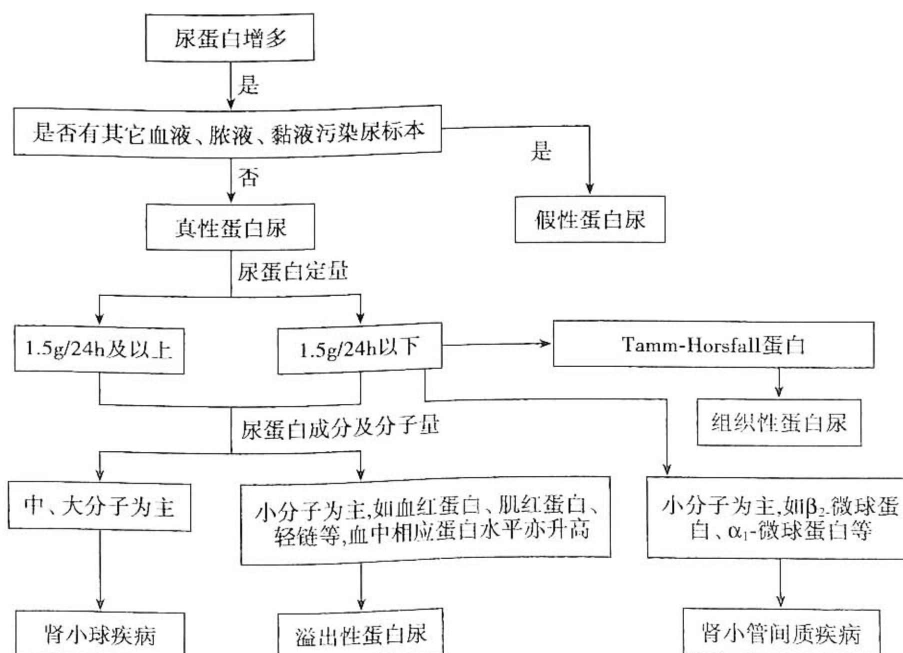


图 19-6-4　蛋白尿的诊断与鉴别诊断

teinuria with or without hematuria)。

（二）病理分类　肾脏疾病的病理诊断是临床诊断必要而有益的补充，有时也是确诊的唯一方法。对于肾小球疾病的诊断，一般情况下都必须有病理诊断和分型或分类，后者对评估病情、制订治疗方案、判断预后起到关键作用。某一种临床综合征或症候群可以表现为多种病理分类，某一种病理分类也有可能来自于多种原发性或继发性肾脏疾病。

1. 肾小球疾病的基本病理改变　主要包括增生和硬化。其中增生是指细胞的增生，累及的细胞包括系膜细胞、毛细血管内皮细胞和肾小囊壁层上皮细胞。硬化是指肾小球系膜的细胞外基质增加，使系膜区增宽。

2. 肾小球疾病病理分类　分类的基本原则是依据基本病变性质和病变累及的范围。病变累及范围首先按照病变累及的肾小球的比例分为局灶和弥漫，局灶指病变肾小球数占总肾小球数的比例＜50%，弥漫指病变累及肾小球比例≥50%；然后按照病变累及的毛细血管袢比例分为节段和球性，节段指病变血管袢占某个肾小球血管袢总数的比例＜50%，球性指病变累及血管袢比例≥50%。

（1）微小病变型肾病（minimal change glomerulonephropathy）。

（2）局灶节段性肾小球病变（focal segmental glomerular lesions），包括局灶节段性肾小球硬化症（focal segmental glomerulosclerosis，FSGS）和局灶性肾小球肾炎（focal glomerulonephritis）。

（3）弥漫性肾小球肾炎（diffusive glomerulonephritis）

1）膜性肾小球肾炎（膜性肾病）（membranous nephropathy，MN）。

2）增生性肾小球肾炎（proliferative glomerulonephritis）：①系膜增生性肾小球肾炎（mesangial proliferative glomerulonephritis），包括 IgA 肾病（IgA nephropathy）；②毛细血管内增生性肾小球肾炎（endocapillary proliferative glomerulonephritis）；③系膜毛细血管性肾小球肾炎（mesangiocapillary glomerulonephritis），包括膜增生性肾炎（membranoproliferative glomerulonephritis，MPGN）Ⅰ型和Ⅲ型；④致密物沉积肾小球肾炎（dense deposit glomerulonephritis），又称膜增生性肾炎Ⅱ型；⑤新月体性肾小球肾炎（crescentic glomerulonephritis）。

3）硬化性肾小球肾炎（sclerosing glomerulonephritis）。

（4）未分类肾小球肾炎（unclassified glomerulonephritis）。

原发性肾小球疾病临床表现与病理分型之间也有一定的联系。如以肾病为临床表现的病理类型主要为微小病变、膜性肾病或局灶节段肾小球硬化；以肾炎为表现的病理类型，则以系膜增生性或膜增生性肾小球肾炎最为常见；以无症状性血尿、蛋白尿为临床表现者，多见于系膜增生和局灶节段增生性肾小球肾炎。各类型肾小球疾病患者可出现相同的临床表现，但其病理改变可以不同，有时出现同一病理改变又可有不同的临床表现或不同的病因，而同一病因也可引起不同的病理类型。此外，原发性肾小球疾病临床表现有时与病理类型亦可不一致，如临床表现较重而病理类型相对较轻，反之，病理类型较重而临床表现并无明显加重。故原发性肾小球肾炎的病理诊断应与其临床表现及实验室检查相结合判断，才能较为全面了解某一肾小球肾炎类型及其病变程度。

【治疗原则】

（一）一般治疗　任何活动指标包括明显血尿、蛋白尿、水肿或严重高血压，或肾功能短期内变化，均应休息。肾小球肾炎稳定期，患者无水肿、高血压，肾功能正常，仅有轻微血尿或蛋白尿者，可以一般活动，酌情从事轻微工作，但要预防感染，切忌劳累，勿使用对肾脏有毒性作用的药物，并密切动态随访。对近期内发现肾功能损害患者，特别是原先肾功能正常者应休息，有条件者应住院进一步诊治。有水肿和高血压者应控制钠盐摄入（每日 2～3g），无水肿及高血压、肾功能正常者不必限制钠盐摄入。大量蛋白质丢失，肾功能正常者，宜补充生物效价高的动物蛋白质，如鸡蛋、牛奶、鱼类和瘦肉等。已有肾功能减退者（内生肌酐清除率＜30ml/min），蛋白质酌情适量限制在 0.4～0.6g/kg，并辅以口服氨基酸 α-酮酸治疗。

（二）利尿药的合理应用　肾性水肿常用的利尿药为袢利尿药，包括呋塞米（速尿）和布美他尼（丁尿胺），疗效不明显时可加用潴钾利尿药，以螺内酯为宜；渗透性利尿药，如甘露醇只限于严重水肿、上述药物无效时，并应注意剂量与用药天数。对顽固性水肿者有时联合使用袢利尿药、噻嗪类和潴钾利尿药同时阻断髓袢升支厚壁段和远端小管对钠的重吸收，有时产生明显的利尿效果。肾功能减退者适量选用袢利尿药如呋塞米（忌用依他尼酸）为宜，此时，噻嗪类利尿效果欠佳，潴钾利尿药长期使用有引起高钾血症之虞，应慎用。新型利尿药托拉塞米对于血钾的影响较小，但费用相对昂贵。利尿药的使用应采用短期或间歇用药为宜，以避免过度利尿造成血容量不足和长期用药对肾脏的毒性作用，以及加重水、电解质紊乱和酸碱平衡失调；此外，各种利尿药尚有各自不同的副作用，如听力减退、高尿酸血症、肾石症、肾功能减退和渗透性肾病等。用药期间，特别对老年患者，要注意观察病情变化，密切监测血电解质，及时调整剂量、用法或停药，出现疗效的同时注意防止副作用。

（三）糖皮质激素和免疫抑制剂的合理使用　原发性肾小球肾病、急进性肾炎早期和部分慢性肾小球肾炎（膜性肾炎、系膜增生性肾炎、膜增生性肾炎甚至部分局灶节段性肾小球硬化）患者，特别是伴有肾间质明显炎症细胞浸润者，常需糖皮质激素及（或）其他免疫抑制剂的治疗。由于

此类药物的不良反应和副作用，选用时需严格掌握适应证、用法与用量，慎重权衡药效与治疗风险。

1. 糖皮质激素(简称激素)　有抗炎和免疫抑制作用，能减轻急性炎性渗出，稳定溶酶体膜，降低毛细血管通透性而减少尿蛋白漏出，抑制 IL-2、IL-6 和 TNF-α 等细胞因子合成并抑制慢性炎症中的增生反应，降低成纤维细胞活性，减轻组织修复所致的纤维化。此外，它尚可抑制核因子 κB 活性，阻断后者进入细胞从而抑制靶基因激活，使细胞因子及炎症介质的合成和分泌减少，起到免疫抑制效应。激素还可抑制抗体生成、诱导产生一类抑制炎症的调节蛋白如脂皮素等。

目前临床上常用激素的制剂有中效的泼尼松(在体内转化为皮质醇产生活性)、泼尼松龙和甲泼尼龙等；长效如地塞米松等。后者因潴钠明显，目前已较少用。激素可经胃肠道迅速吸收，其口服吸收速度与激素脂溶度成正比，故片剂为最常用的剂型。甲泼尼龙血浆半衰期为 2.3～4 小时。皮质激素的用法和用量各树一帜。不同类型原发性肾小球疾病和不同病理改变对激素反应不一，笔者主张适时、适量、因人而异的个体化用药方案。适时是指及时、尽早用药，并择机减量，适量是指依据患者年龄、病情、病理改变严重程度、病程长短和既往用药的疗效，和患者全身状况评估作出用量决定，既要考虑有效剂量，又要避免过量，临床上遇见上述患者经激素治疗后病情改善，尿蛋白减少或消失，肾功能恢复正常或有明显改善，或未见疗效时即发生严重感染或出血等并发症甚至导致死亡，或因长期用药导致股骨颈无菌性坏死等。因此，强调边治疗边调整用量的个体化用药方案，治疗中密切观察有效性和安全性。

不同病理类型的肾小球疾病时，用法与用量不完全一致。一般成人常用量的初始剂量为：①泼尼松或泼尼松龙按每日 0.5～1.0mg/kg，晨起 1 次口服为宜；②甲泼尼龙按体重每日 0.4～0.8mg/kg，用法同上。甲泼尼龙静脉滴注主要用于治疗重症肾小球肾炎、急进性肾小球肾炎早期，或由于高度水肿影响胃肠道吸收患者。剂量在 80～240mg/d，3～7 天；而冲击治疗应严格掌握适应证，多用于治疗细胞型新月体肾炎，剂量为 480mg/d，3～5 天。一般规律起始用量要足够，减量宜慢，疗程相对延长，勿突然停药。递减过程和维持量视不同类型及治疗反应而定。对激素耐药的肾病患者，如膜性肾病，常需加用环磷酰胺(CTX)、硫唑嘌呤、环孢素或霉酚酸酯(骁悉)等其他免疫抑制剂，但任何免疫抑制剂的选择一定要结合患者的全身情况和对治疗的耐受程度；选择免疫抑制剂需严格掌握适应证，如患者有潜伏感染或病毒携带，或合并消化道症状、血象改变、肾功能损害或肝功能损害时，慎重衡量利弊。目前多主张几种药物小剂量联合应用以增强疗效，减少毒性作用。

2. 环磷酰胺(CTX)　一种烷化剂，它在体外无活性，进入体内经肝脏 P_{450} 药酶水解为醛磷酰胺，再转运至组织中形成磷酰胺氮芥而发挥作用。CTX 可非选择性抑制 T 和 B 淋巴细胞，药物对 B 淋巴细胞的抑制作用强于 T 淋巴细胞，故对抗体的抑制作用较强。在原发性肾小球疾病治疗中，CTX 适用于：①对激素产生依赖或拮抗的原发性肾小球疾病；②激素治疗膜性肾病疗效欠佳；③狼疮性肾炎。具体用法与用量详见本篇第七章第一节"系统性红斑狼疮肾损害"。目前临床上多以静脉内注射或冲击治疗为主，罕用口服片剂。一般成人常用量为 1.5～2.5mg/kg，每日或隔日静注 1 次，总量 8～10g。静脉冲击治疗，剂量为每次 8～15mg/kg，每隔 3～4 周 1 次，总量同上。首次冲击剂量以 400～500mg 为宜，密切随访血象细胞及副作用。常见不良反应为增加感染易感性、血象细胞减少特别是血白细胞和粒细胞减少、出血性膀胱炎、脱发、性功能抑制。此外，孕妇忌用 CTX，因它有致突变或致畸形作用，可引起胎儿死亡或先天性畸形。多数学者认为静脉冲击治疗配合小剂量激素联合治疗可提高疗效和减少不良反应发生。

3. 环孢素 A　高度选择性抑制 T 辅助细胞，小剂量可封闭淋巴细胞上的白细胞介素Ⅱ的受体，而大剂量则可抑制白细胞介素Ⅱ的释放，从而对致敏的淋巴细胞增殖、细胞毒性 T 细胞和 B 淋巴细胞的分化增殖均有明显抑制作用。在原发性肾小球疾病免疫调节治疗中，环孢素 A 列为第二线治疗药物，主要用于治疗对激素依赖或拮抗的原发性肾小球肾病(微小病变)或难治性膜性肾病；或对激素和环磷酰胺有禁忌证的原发性肾病综合征。但对肾小球滤过功能轻度减退者慎用，血肌酐＞221μmol/L(2.5mg/dl)者禁用。起始剂量为 3.0～5.0mg/kg，当出现显效时递减剂量，每次减 25～50mg，维持量为 50～75mg/d，一般原则是减量要慢、维持时间要长，勿突然停药。环孢素 A 的不良反应为：①肾毒性：发生率为 10%～40%。早期主要为肾小管损伤，继之萎缩、肾间质纤维化及肾微动脉损伤。环孢素 A 急性肾毒性尚与肾血流量下降有关，其肾毒性与剂量呈正相关性。早期停药后大部分患者肾功能可逐渐恢复；长期较大剂量用药者可出现不可逆的肾小管萎缩、间质纤维化和肾小动脉内膜损害、硬化等。②肝脏毒性：发生率为 5%～10%，亦多呈剂量依赖性，对原有乙型肝炎患者慎用，肝病活动患者忌用。③高血压：可高达 30%，一般加用或调整降压药才能控制。④感染。⑤其他副作用包括胃肠道不良反应、震颤、多毛、牙龈增生和高尿酸血症等。此外用药期间如血肌酐浓度较用药前增加 30%或以上者，应减少药物剂量，如血肌酐持续增高不降者先停药观察，进一步寻找肾功能减退原因。

4. 吗替麦考酚酯　本药口服后迅速分解为有活性的霉酚酸(MPA)，口服后 6～12 小时达到血药浓度高峰，进食可使 MPA 浓度降低 40%。MPA 可有效地抑制 B、T 淋巴细胞的合成和增殖。它可减少细胞因子、生长因子的产生，从而抑制血管平滑肌细胞增殖；对肾小球系膜细胞增殖亦有明显抑制作用。在原发性肾小球疾病治疗时，本药常作为二线药物，用于激素或环孢素 A 治疗或疗效欠佳的病

例。临床上也可与激素及(或)环孢素A联合应用于治疗某些原发性肾小球疾病引起肾病综合征病例，达到协同治疗和减轻药物不良反应的目的。一般成人起始常用量为1.5～2.0g，分2次空腹口服，出现疗效后可逐渐减量，维持量为0.25～0.5g/d。疗程至少3～6个月。常见的不良反应为：①胃肠道症状：出现腹泻等，轻度者无须减药或停药；②感染：为病毒与细菌感染等；③少数可出现血白细胞减少或血小板减少，停药后可自行恢复；④其他：少数可出现一过性丙氨酸氨基转移酶升高，若不超过正常值2倍，且无血胆红素升高者，则在严密观察下继续用药或剂量减半，若不恢复则应停药。

5. **来氟米特**　活性代谢产物可抑制嘧啶从头合成途径、抑制酪氨酸激酶途径，从而发挥抗淋巴细胞增殖作用。其负荷剂量为50～100mg/d，连续3天，维持剂量为20～30mg/d。常见副作用为腹泻、恶心、脱发、皮疹、感染及肝酶上升。用药过程中需检测肝功能。

6. **利妥昔单抗**　用于B细胞清除治疗的最具代表性药物，利妥昔单抗是采用基因重组技术研制的一种人鼠嵌合性单克隆抗体，能特异性地与跨膜抗原CD20结合。后者位于前B和成熟B淋巴细胞的表面，利妥昔单抗与B细胞上的CD20抗原结合后，启动介导B细胞溶解的免疫反应。该药物最初应用于B淋巴细胞性恶性肿瘤，后逐渐应用于自身免疫性疾病，尽管利妥昔单抗不作为肾小球疾病的常用药物，但已有研究报道利妥昔单抗治疗可用于治疗成人膜性肾病和儿童硬化性肾炎。

(四) 抗高血压药物的应用　在原发性肾小球疾病中，原发性肾小球肾病和隐匿性肾炎发生高血压较少，主要见于慢性肾小球肾炎、急进性肾炎和部分急性肾小球肾炎，对有容量负荷者应控制钠盐摄入、适量呋塞米(速尿)，并根据高血压程度加用β受体阻断药或钙拮抗药，肾性高血压较原发性高血压难以控制，对中度以上高血压往往需要两种降压药联合用药。最理想联合用药是血管紧张素转化酶抑制药(ACEI)[Scr在309μmol/L(3.5mg/dl)内时应用]或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARB)加长效钙拮抗药(CCB)，或三种药合用。肾功能异常者服用ACEI和(或)ARB类药物后，需定期随访血肌酐水平和血钾水平，一旦Scr上升幅度超过基础水平的30%或者出现高钾血症，宜暂停服用ACEI和ARB类药物，并除外导致Scr和血钾升高的其他因素。对有急进性高血压或高血压危象应立即降压时，以选用硝普钠静脉滴注达到迅速控制血压并维持血压在正常上限为目的。

(五) 控制感染病灶　甚为重要，但要避免使用肾毒性抗生素。

(六) 抗凝治疗　肾病综合征和慢性肾小球肾炎伴肾小球滤过功能轻度减退者常伴有血高凝状态，微小病变和膜性肾病更易发生肾静脉血栓形成，笔者推荐联合应用肝素和尿激酶特别是早期使用可降低蛋白尿并有改善肾小球滤过功能的作用。

(七) 高脂血症的治疗　原发性肾小球疾病中以肾病为主要表现者(如膜性肾病、微小病变)常伴有明显高胆固醇血症和高甘油三酯血症，既往认为随着上述病变控制，血清白蛋白的升高，高脂血症可自行缓解或恢复正常，但近10多年国内外学者包括复旦大学附属中山医院肾病实验室的高胆固醇血症肾毒性动物实验均达成共识，高胆固醇血症可促使肾小球系膜细胞增生和肾小球硬化，因此长期严重高胆固醇血症和高甘油三酯应予及时治疗，以防止心血管并发症发生和肾损害。

原发性肾小球疾病发生发展过程中常伴有肾小球滤过功能减退，它是目前我国慢性肾衰竭的首位病因，早期诊断和及时干预是延缓慢性肾病进展、减少尿毒症的关键措施。

参考文献

1. Brenner, BM. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2012.

2. Goldman. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2011.

3. Fauci. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. The McGraw-Hill Companies, 2008.

第二节　无症状蛋白尿和(或)血尿

刘红　丁小强

【概述】

无症状性蛋白尿或血尿是指患者无任何临床症状，在常规尿液检查中发现蛋白尿或镜下血尿，往往是早期发现肾小球疾病的依据。由于各个国家和地区常规尿液检查的频率不同，致使对一些肾小球疾病(如IgA肾病)发病率的报道差异很大。在我国，目前尚无对普通人群进行大规模的尿常规筛查，了解无症状蛋白尿或血尿发生率的研究报道。应逐步开展对于高危人群如糖尿病、高血压、心脏病或有肾脏病家族史患者的尿液筛查，特别是白蛋白尿的检查，以期早期发现肾脏疾病或肾脏疾病的高危因素。

【无症状性镜下血尿】

无症状性血尿(asymptomatic hematuria)指离心尿(3000rpm离心5分钟)镜检，每高倍视野红细胞数>2个或红细胞>10×10^6/L。

肾小球性镜下血尿的发病机制是由于肾小球基底膜出现微小破裂，红细胞受机械挤压漏出至尿囊腔中所致。一般多发生在系膜旁区基底膜，在有系膜区损伤的疾病中易于发生。由于挤压及肾内渗透压改变的影响，尿中红细胞呈畸形。但当大量红细胞漏出或肉眼血尿时，即使是肾小球性血尿，红细胞也可为均一型。

无症状性镜下血尿患者无任何临床表现，往往在常规体检中发现。可见于泌尿系结石、肿瘤、感染以及多种肾小球和肾小管-间质疾病等多种疾病。国外文献报道人群中镜下血尿的发生率约5%～6%，在校学生约为4%，但多数镜下血尿与尿路疾病如输尿管、膀胱、前列腺等病变相关，不足10%的血尿是肾小球性血尿。老年人持续镜下血尿则需考虑恶性肿瘤。除肿瘤外，其他致镜下血尿的原因有创伤，代谢性疾病如高钙尿症，血管性病变如肾动脉梗死、肾静脉栓塞，囊性病变如多囊肾、髓质囊样变、髓质海绵肾，间质性病变如肾乳头坏死、肾盂积水、药物性间质性肾炎。儿童无症状性镜下血尿中，约15%为高钙尿症、10%～15%为IgA肾病。约80%的儿童和10%～20%的成人镜下血尿原因不明。

若患者明确为无症状性肾小球性血尿，同时无蛋白尿、无红细胞管型，肾功能正常，则最常见肾病理改变为IgA肾病、薄基底膜病、遗传性肾炎，也有部分患者肾组织学表现为正常的肾小球。

无症状性镜下血尿的评估见图19-6-5。

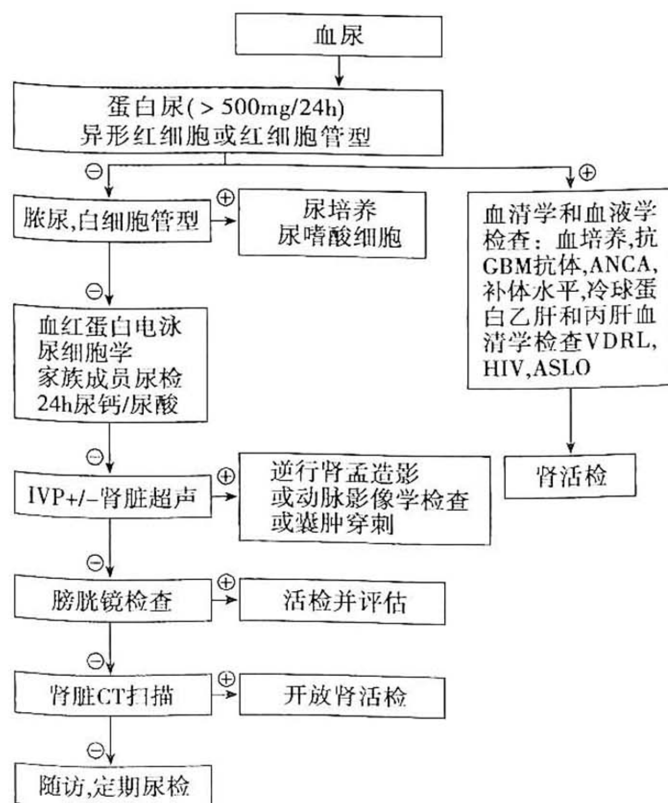


图19-6-5　血尿评估

【无症状性蛋白尿】

无症状性蛋白尿(asymptomatic proteinuria)是指轻、中度蛋白尿，不伴明显症状。可见于多种肾小球和肾小管-间质疾病，以及溢出性、功能性和体位性蛋白尿。

正常情况下，肾小球基底膜存在电荷屏障和机械屏障，阻止血浆中的蛋白分子滤出。肾小球的内皮窗孔、基底膜和上皮侧足突的裂孔膜上都有不同大小的孔径，形成机械屏障，阻止分子量>150kDa的分子通过，同时血浆分子的形状不同也影响其通过机械屏障，如长形的分子较圆形的分子更易通过基底膜的机械屏障。电荷屏障主要由肾小球基底膜内外疏松层的阴离子位点(主要是硫酸肝素蛋白多糖)和脏层上皮细胞表面的涎糖蛋白构成。电荷屏障可以阻止分子量>70kDa的血浆蛋白从基底膜滤出。若因各种原因使肾小球的电荷屏障或机械屏障受损，则尿液中可以出现不同分子量的蛋白尿，此为肾小球性的蛋白尿。

肾小管重吸收障碍也是产生蛋白尿的重要原因。正常情况下，一些低分子的蛋白如β_1、β_2、α_1-微球蛋白可以从肾小球滤过但被肾小管上皮细胞重吸收。当肾小管上皮细胞受损，则小分子蛋白吸收受阻，尿中出现低分子的小管性蛋白尿。

当处于发热、心衰、剧烈运动等状态下，部分人尿中亦可以出现<1.0g/d的少量蛋白尿，此为功能性蛋白尿。此外，在一些疾病状态下，如浆细胞增生性疾病时，体内产生过度的低分子蛋白如轻链、重链、各种免疫球蛋白片段，则尿中可见溢出性蛋白。

体位性蛋白尿多见于青少年，30岁以上者少见。在静息平卧状态下尿中无蛋白检出，但直立尤其是运动后，可以出现尿蛋白，一般尿蛋白量<1.0g/d，但也可多达2.0g/d。体位性蛋白尿具体原因不明，可能与肾小球血流动力学改变或主动脉、肠系膜上动脉压迫左肾静脉相关，部分患者可能有轻度的肾小球疾病。诊断体位性蛋白尿必须平卧8小时的尿蛋白定量<50mg。由于部分肾小球疾病患者早期也可仅表现为体位性蛋白尿，因此对于诊断为体位性蛋白的患者每年应重新评估患者的尿蛋白定量。

无症状蛋白尿的评估见图19-6-6。

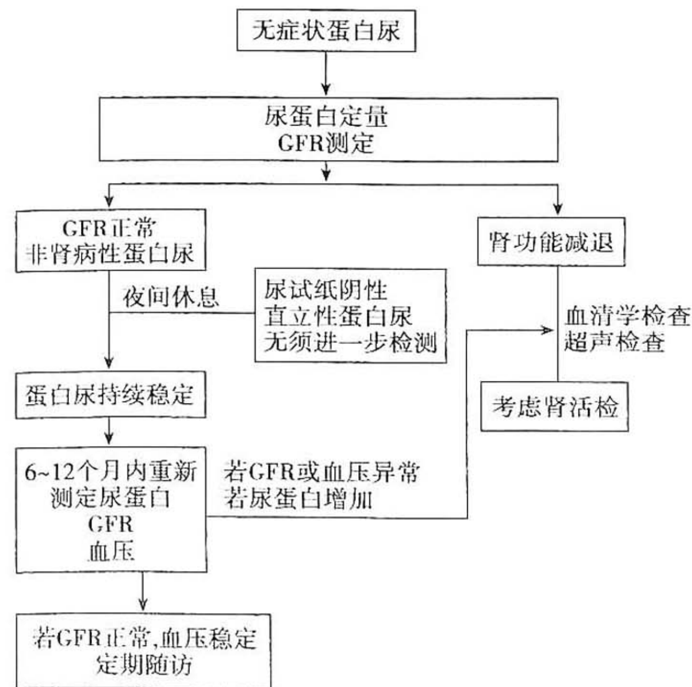


图19-6-6　无症状蛋白尿评估

【无症状性蛋白尿和(或)血尿】

无症状性蛋白尿和(或)血尿(asymptomatic proteinuria with or without hematuria)多见于肾小球疾病。患者可有严重的肾小球损伤、高血压、进展性肾功能减退的风险，但也有患者组织学上仅表现为轻微病变。对于无症状性蛋白尿和(或)血尿患者，即使尿蛋白在0.5～1.0g/24h，但只要有持续镜下血尿或红细胞管型，都是肾穿刺的指征。

【肉眼血尿】

肾小球性的无痛性肉眼血尿通常是棕色的或浓茶色的，而不是鲜红色的，一般也没有血块。需要与其他棕色尿相鉴别，如血红蛋白尿、肌红蛋白尿、卟啉尿，也需与食物色素(如食用甜菜根)、药物颜色(如利福平)所致的棕色尿相鉴别。

肾小球性肉眼血尿主要见于儿童和青年，40岁以后成人较少见。IgA肾病是最常见致肉眼血尿的肾小球疾病。肉眼血尿一般是无痛性的，但也可伴有腰部钝痛，这时需考虑肾结石或腰痛血尿综合征。IgA肾病的肉眼血尿一般是在上呼吸道感染后1天至数天内出现，由此可与急性感染后肾小球肾炎相鉴别，后者感染后有2～3周的潜伏期才出现血尿，而且一般具有其他肾炎综合征的特点。除非已经明确有肾小球肾炎病史，否则对任何年龄出现肉眼血尿的患者，均应进行相应的尿路系统的检查，包括膀胱镜的检查。

参考文献

1. 薛宁，丁小强，钟一红，等. 健康体检人群单次尿检异常和肾功能减退的危险因素. 复旦学报(医学版)，2010，37(5)：514-518.

2. Ohmaru N, Nakatsu T, Izumi R, et al. Distribution pattern of urine albumin creatinine ratio and the prevalence of high-normal levels in untreated. Intern Med, 2011, 50(16): 1621-1629.

3. Shen P, Ding X, Teng J, et al. Clinicopathological characteristics and outcome of adult patients with hematuria and/or proteinuria found during routine examination. Nephron Clin Pract, 2006, 103(4): 149-156.

第三节　急性链球菌感染后肾小球肾炎

刘红　丁小强

一、急性链球菌感染后肾小球肾炎

【概述】

急性链球菌感染后肾小球肾炎(acute post streptococcal glomerulonephritis, PSGN)，简称急性肾炎，是由于链球菌感染后诱发的急性肾炎综合征(血尿、蛋白尿、水肿和高血压)，可伴一过性肾功能损害。其他病原微生物如细菌、病毒及寄生虫等亦可致病，但临床表现一般不如链球菌感染所致的急性肾炎典型。

【病因与发病机制】

发病机制：①免疫复合物沉积于肾脏；②抗原原位种植于肾脏；③肾脏正常抗原改变，诱导自身免疫反应。

A组链球菌表面的M蛋白与肾小球成分存在交叉抗原。抗肾小球皮质抗体可以与M蛋白中的6型和12型起交叉反应，而抗1型M蛋白氨基端的抗体可以与肾小球系膜细胞的骨架蛋白起交叉反应。近年来，在PSGN患者肾组织的沉积物中提纯出两个主要的抗原，一个是肾炎相关血纤维蛋白溶酶受体，甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)，另一个为阳离子链球菌抗原，即阳离子蛋白酶链球菌致热性外毒素B(SPEB)和它的具免疫原性的酶原(zymogen)。在急性PSGN患者肾组织中已经鉴定出GAPDH和SPEB，在大多数恢复期患者的血清中也检测出这两种抗原的抗体。GAPDH在肾小球中产生类似血纤维蛋白溶酶的作用，表明肾小球局部的直接炎症损伤，但它不与补体或免疫球蛋白共同沉积。而SPEB与补体和IgG共同沉积，提示免疫介导的肾小球损伤参与疾病的发生发展。SPEB是至今唯一提纯的链球菌致病原，并在电镜下证实存在于上皮侧驼峰。在拉丁美洲裔及中欧的急性PSGN患者肾组织中只发现SPEB而没有GAPDH，血清中也只发现SPEB抗体，这与日本的研究不尽一致，可能在不同的种族中，由不同的链球菌片断导致急性肾炎。

持续的链球菌感染产生抗原血症，形成循环免疫复合物，沉积于上皮侧和系膜，触发炎症反应，激活局部补体，促进中性炎症细胞和单核巨噬细胞聚集。由于肾小球中存在CD4T淋巴细胞，因此存在细胞介导的免疫反应。细胞因子和血管活性物质也介导了局部炎症和损伤。尿中MCP-1与PSGN急性期蛋白尿严重程度相关。

【病理】

急性期肾脏体积常较正常增大，病理改变为弥漫性毛细血管内增生性肾小球肾炎。除肾小球内皮细胞和系膜细胞增生外，肾小球内可见较多炎细胞浸润，主要为中性粒细胞和单核细胞，嗜酸细胞和淋巴细胞偶见。部分毛细血管袢可见轻度增厚，Masson染色高倍镜下有时可见上皮侧小结节状嗜复红物沉积。鲍曼囊腔中有时可见红细胞及中性粒细胞浸润。若是在急病的恢复期，则光镜下可仅表现为系膜增生，而肾小球肿胀、炎细胞浸润和上皮侧嗜复红物沉积均可消失，毛细胞血管袢也恢复正常厚度。肾小管间质病变一般较轻，当蛋白尿较多时，有时可见近端小管上皮细胞胞浆内的蛋白吸收颗粒，间质可有轻度水肿或散在炎细

胞浸润。免疫荧光检查（在疾病最初的2～3周内）可见IgG和C3沿毛细血管壁呈弥漫粗颗粒样沉积，半数患者可见IgM沉积，一般无IgA和C1q沉积。电镜检查最特征性的表现是上皮细胞下"驼峰状"电子致密物沉积。PSGN病理改变呈自限性，可完全恢复。若起病1个月后仍有较强IgG沉积，则可致病变迁延不愈。

【临床表现】

本病主要发生于儿童，高峰年龄为2～6岁，2岁以下或40岁以上的患者仅占所有患者15%。发作前常有前驱感染，潜伏期为7～21天，一般为10天左右。皮肤感染引起者的潜伏期较呼吸道感染稍长。典型的急性PSGN临床表现为突发的血尿、蛋白尿、高血压，部分患者表现为一过性氮质血症。患者的病情轻重不一，轻者可无明显临床症状，仅表现为镜下血尿及血C3的规律性变化，重者表现为少尿型急性肾损伤。

1. 尿液改变　多数患者有肾小球源性血尿，2/3的患者表现为镜下血尿，半数患者为肉眼血尿。血尿常伴有轻、中度的蛋白尿，少数患者表现为肾病综合征水平的蛋白尿。尿量在水肿时减少，一日尿量常在400～700ml，持续1～2周后逐渐增加，少尿时尿比重稍增高。少数病例尿量明显减少，少于300ml，甚至无尿，为严重的表现。在恢复期每天尿量可达2000ml以上。尿量减少者常见，但无尿较少发生。若尿少持续存在，则提示可能形成新月体肾炎。

2. 水肿　90%PSGN患者可发生水肿，常为多数患者就诊的首发症状。水肿的原因是水钠潴留。典型表现为晨起时颜面水肿或伴双下肢凹陷性水肿，儿童严重患者可出现腹水和全身水肿。急性PSGN的水肿和高血压均随利尿后好转，通常在1～2周内消失。

3. 高血压　75%以上患者会出现一过性高血压，一般为轻、中度。其主要原因是水、钠潴留，经利尿治疗后可很快恢复正常，约半数患者需要降压治疗。儿童患者偶见头痛、意识模糊、嗜睡甚至惊厥等脑病表现。这可能不仅为严重高血压所致，而是中枢神经系统血管炎所致。

高血压脑病是指血压急剧增高时出现的以神经系统症状，如头痛、呕吐、抽搐及昏迷为主要表现的综合征。一般认为在全身性高血压基础上，脑内阻力小血管自身调节紊乱，导致发生缺氧及程度不等的脑水肿所致。多与严重高血压有关，有时血压可突然升高而发病，不一定与水肿严重程度相平行。

高血压脑病发生于急性肾小球肾炎病程的早期，一般在第1～2周内，平均在第5天。起病较急，发生抽搐，昏迷前患者的血压急剧增高，诉头痛、恶心、呕吐，并有不同程度的意识改变，出现嗜睡、烦躁等。有些患者还有视觉障碍，包括暂时性黑矇。神经系统检查多无定位体征，浅反射及腱反射可减弱或消失，踝阵挛可阳性，并可出现病理反射，部分重症患者可有脑疝征象，如瞳孔变化、呼吸节律紊乱等。眼底检查除常见广泛或局部的视网膜小动脉痉挛外，有时或可见到视网膜出血、渗出及视乳头水肿等。脑电图检查可见一时性的局灶性紊乱或双侧同步尖慢波，有时节律性较差，许多病例两种异常同时存在。脑脊液检查外观清亮，压力和蛋白质正常或略增，偶有少数红细胞或白细胞。

一般经过适当抢救后可恢复。个别重症患儿，特别是呈癫痫持续状态者，虽经有效治疗免于死亡，但可因脑缺氧过久造成器质性损害而留下后遗症。



4. 心功能衰竭　是临床工作中需紧急处理的急症。可表现为颈静脉怒张、奔马律、呼吸困难和肺水肿。全心衰竭在老年PSGN患者中发生率可达40%。心力衰竭最主要的原因是容量过多。由于肾小球滤过率降低，水、钠排出减少，但肾小管再吸收并未相应地减少，导致水、钠滞留于体内，加上肾缺血肾素分泌可能增加，产生继发性醛固酮增多，加重了钠的滞留，使血浆容量扩大。高血压、心肌本身的病变也是一个促进因素。心功能衰竭常发生于急性肾小球肾炎起病后的第1～2周内。起病缓急轻重不一。少数严重病例可以急性肺水肿突然起病，而急性肾小球肾炎的其他表现可能完全被掩盖。出现急性肺水肿的原因与正常肺循环中肺动脉低阻力、低压力及大流量有关。还与肺组织结构疏松、胸腔内负压等因素有关。急性肾小球肾炎时全身呈充血状态，血容量增大，而肺循环对容量扩张的储备能力远较体循环小。在小儿，血容量增加100～200ml时即可致肺微血管压力增加而发生肺水肿。X线检查发现早期即可有心影增大，甚至在临床症状不明显者X线检查也有此改变；有时还可见少量胸腔及心包积液。心力衰竭病情常危急，但经积极抢救并获较好利尿效果后，可迅速好转，扩大的心脏可完全恢复正常，唯心电图T波改变有时需数周才能恢复。

5. 肾功能异常　部分患者在起病的早期由于肾小球滤过率降低，尿量减少而出现一过性氮质血症，多数患者予以利尿消肿数日后恢复正常，仅极少数患者发展至严重的急性肾损伤。

【实验室检查】

（一）尿液检查

1. 血尿　几乎所有患者都有镜下血尿或肉眼血尿。尿中红细胞多为畸形红细胞。肉眼血尿持续时间不长，大多数天后转为镜下血尿，此后可持续很久，但一般在6个月以内消失，也有持续2年才完全恢复。

2. 蛋白尿　患者常有蛋白尿，半数患者蛋白尿少于500mg/d。约20%的患者可出现肾病综合征范围的蛋白尿，成人多见。一般于病后2～3周尿蛋白转为少量或微量，2～3个月多消失，成人患者消失较慢。若蛋白尿持续异常提示患者为慢性增生性肾炎。

3. 尿沉渣　早期除有多量红细胞外，白细胞也常增

加，小管上皮细胞及各种管型也很常见。管型中以透明管型及颗粒管型最多见，红细胞管型的出现提示病情的活动性。

4. 尿中纤维蛋白降解产物（FDP）和 C3 含量常增高，尤其在利尿期。

（二）血常规检查 可有轻度贫血，常与水钠潴留、血液稀释有关。白细胞计数可正常或升高，血沉在急性期常加快。急性期，出凝血功能可出现异常，血小板减少。血纤维蛋白、血纤维蛋白溶酶、Ⅷ因子降低，循环中见高分子的血纤维蛋白复合物，往往提示疾病活动且预后不良。

（三）肾功能及血生化检查 在 PSGN 的急性期，肾小球滤过率（GFR）可下降，表现为一过性氮质血症，多见于老年患者。肾小管功能常不受影响，浓缩功能多正常，但尿中钠、钾排泄下降。由于肾小球滤过率下降，血容量增加，部分患者出现低肾素、低血管紧张素血症，从而产生轻至中度的高钾血症。利尿治疗后高钾血症可纠正。

（四）有关链球菌感染的细菌学及血清学检查

1. 咽拭子和细菌培养 急性 PSGN 自咽部或皮肤感染灶培养细菌，其结果可提示 A 组链球菌的感染。但试验的敏感性和特异性同试验方法有关，一般阳性率仅 20%～30%。相比血清学检查结果，受影响的因素较多。

2. 抗链球菌溶血素“O”抗体（ASO） 在咽部感染的患者中，90%ASO 滴度可＞200U。在诊断价值上，ASO 滴度的逐渐上升比单纯的滴度升高更有意义。在上呼吸道感染的患者中 2/3 会有 ASO 滴度上升。ASO 滴度上升 2 倍以上，高度提示近期曾有过链球菌感染。

（五）免疫学检查 动态观察 C3 的变化对诊断 PSGN 非常重要。疾病早期，补体（C3 和 CH50）下降，8 周内逐渐恢复到正常水平，是 PSGN 的重要特征。血浆中可溶性补体终末产物 C5b-9 在急性期上升，随疾病恢复逐渐恢复正常。若患者有大于 3 个月以上的低补体血症常提示其他疾病的存在，如膜增生性肾小球肾炎、狼疮性肾炎、潜在感染或先天性低补体血症等。

【诊断与鉴别诊断】

链球菌感染后 1～3 周出现血尿、蛋白尿、水肿和高血压等典型临床表现，伴血清 C3 的动态变化，8 周内病情逐渐减轻至完全缓解者，即可作出临床诊断。若起病后 2～3 月病情无明显好转，仍有高血压或持续性低补体血症，或肾小球滤过率进行性下降，应行肾活检以明确诊断。

急性肾小球肾炎应与以下疾病鉴别：

1. 系膜增生性肾小球肾炎（IgA 肾病和非 IgA 系膜增生性肾小球肾炎） 可呈急性肾炎综合征表现，潜伏期较短，多于前驱感染后数小时到数日内出现血尿等急性肾炎综合征症状。患者无血清 ASO 滴度进行性升高，无补体 C3，病情反复、迁延。IgA 肾病患者的血尿发作常与上呼吸道感染有关。

2. 其他病原微生物感染后所致的急性肾炎 其他细菌、病毒及寄生虫等感染所引起的肾小球肾炎常于感染的极期或感染后 3～5 天出现急性肾炎综合征表现。病毒感染所引起的肾炎临床症状较轻，血清补体多正常，水肿和高血压少见，肾功能正常，呈自限性发展过程。

3. 膜增生性肾小球肾炎（MPGN） 又称系膜毛细血管性肾小球肾炎。临床表现类似急性肾炎综合征，但蛋白尿明显，血清补体水平持续低下，8 周内不恢复，病变持续发展，无自愈倾向。鉴别诊断困难者需作肾活检。

4. 急进性肾小球肾炎 临床表现及发病过程与急性肾炎相似，但临床症状常较重，早期出现少尿或无尿，肾功能持续进行性下降。确诊有困难时，应尽快作肾活检明确诊断。

5. 全身性疾病肾脏损害 系统性红斑狼疮、系统性血管炎、原发性冷球蛋白血症等均可引起肾损害，亦可合并低补体血症，临床表现类似急性肾炎综合征，可根据其他系统受累的典型临床表现和实验室检查来鉴别。

【治疗】

PSGN 以对症支持治疗为主，同时防治各种并发症、保护肾功能，以利于其自然病程的恢复。

1. 一般治疗 急性期应休息 2～3 周，直至肉眼血尿消失、水肿消退及血压恢复正常。水肿明显及血压高者应限制饮食中水和钠的摄入。肾功能正常者无须限制饮食中蛋白的摄入量，氮质血症时应适当减少蛋白的摄入。

2. 感染灶的治疗 上呼吸道或皮肤感染者，应选用无肾毒性的抗生素治疗 10～14 天，如青霉素、头孢菌素等，青霉素过敏者可用大环内酯类抗生素。抗生素的应用主要是预防患者亲属及接触者感染致肾炎链球菌，而由于 PSGN 是免疫介导的疾病，抗生素的应用对于 PSGN 治疗作用不大。与尿异常相关反复发作的慢性扁桃体炎，可在病情稳定[尿蛋白≤(＋)，尿沉渣红细胞＜10 个/HP]后行扁桃体摘除术，手术前、后使用抗生素 2 周。

3. 对症治疗 限制水、钠摄入，水肿仍明显者，应适当使用利尿药。经上述处理血压仍控制不佳者，应给予降压药，防止心、脑并发症的发生。高钾血症患者应用离子交换树脂或透析，此时一些保钾制剂如氨苯蝶啶、安体舒通、阿米洛利等不能应用。

4. 激素冲击及透析治疗 若肾活检提示有较多新月体形成，病程呈急进性进展，则治疗同新月体肾炎类似，可用大剂量甲泼尼龙冲击治疗。对于有容量过多、心功能衰竭、肺淤血，经利尿疗效不佳的患者或发生急性肾衰竭有透析指征者应及时行透析治疗。成人患者可行血透或连续性静脉血滤，儿童患者可行腹透治疗。由于本病呈自愈倾向，透析治疗帮助患者度过危险期后，肾功能即可恢复，一般不需维持性透析治疗。

5. 持续蛋白尿的治疗 对于成人 PSGN 患者，若起病

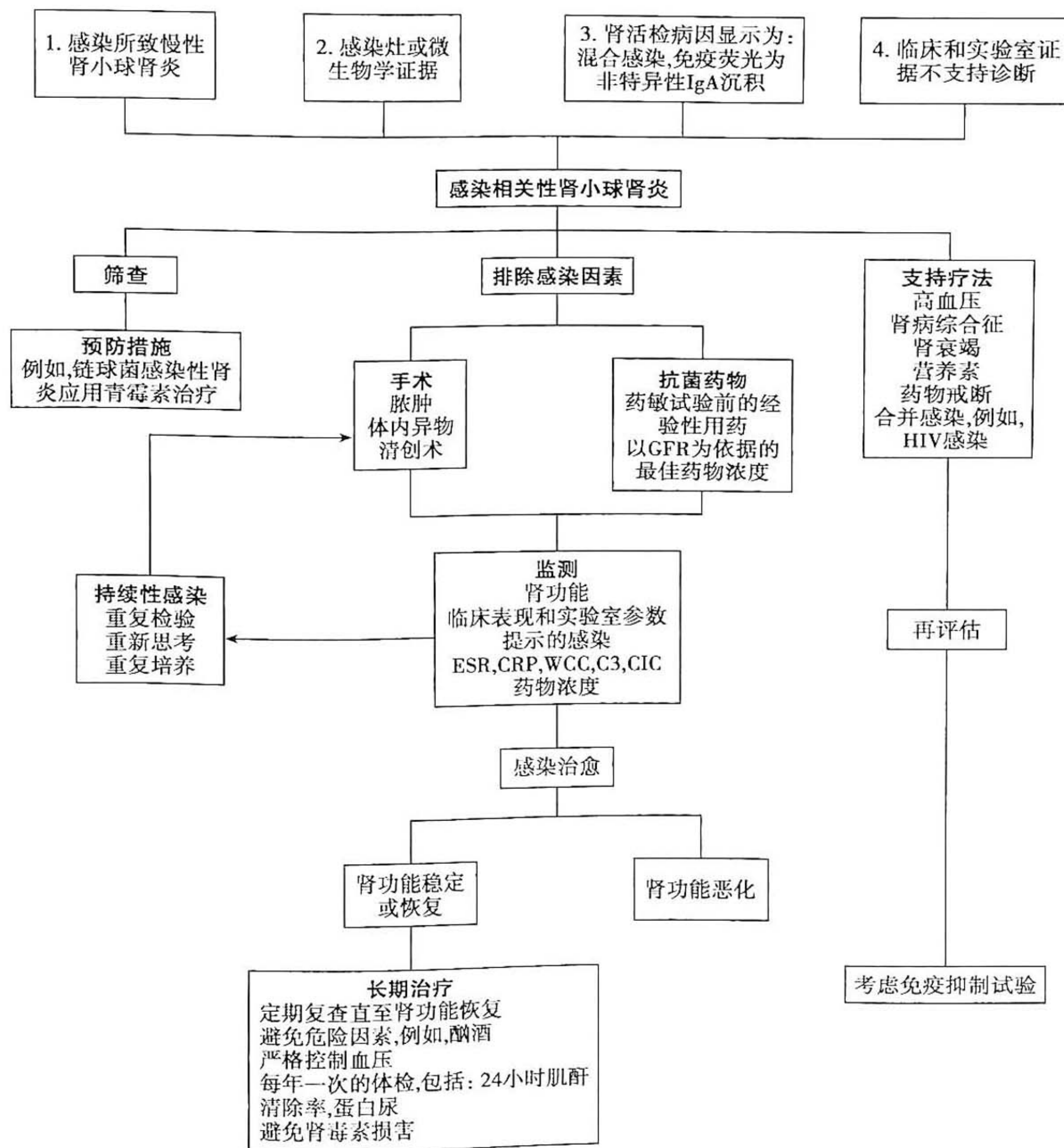


图 19-6-7　感染相关性肾小球肾炎的诊断和治疗

后6个月仍有蛋白尿，甚至尿蛋白>1.0g/24h，则需应用血管紧张素转换酶抑制药（ACEI）或血管紧张素受体拮抗药（ARB）。

感染相关性肾炎的治疗见图19-6-7。

【预后】

本病急性期预后良好，尤其是儿童。绝大多数患者于2～4周内水肿消退、肉眼血尿消失、血压恢复正常。少数患者的少量镜下血尿和微量白蛋白尿可迁延6～12个月才消失。血清补体水平4～8周内恢复正常。

PSGN的长期预后，尤其是成年患者的预后报道不一。但多数患者的预后良好，仅有少部分患者遗留尿异常和（或）高血压。若蛋白尿持续，往往提示患者病情迁延至慢性增生性肾小球肾炎。也有些患者在PSGN发生后10～40年才逐渐出现蛋白尿、高血压和肾功能损害。影响预后的因素主要有：①年龄：成人较儿童差，尤其是老年人；②散发者较流行者差；③持续大量蛋白尿、高血压和（或）肾功能损害者预后较差；④肾组织增生病变重，有广泛新月体形成者预后差。

二、非链球菌感染后肾小球肾炎

非链球菌感染后肾小球肾炎（nonstreptococcal postinfectious glomerulonephritis）的病因以细菌引起者较常见，包括菌血症状态、各种病毒性和寄生虫性疾病，肺炎双球菌、金黄色及表皮葡萄球菌、肺炎杆菌、脑膜炎球菌、伤寒杆菌等均有报道。若感染时间短，或疾病有自愈倾向，则临床

表现为急性肾炎；若长期不愈，则按患者免疫状态可转变为急进性肾炎或膜增生性肾炎。其他感染如梅毒、钩端螺旋体病、组织胞浆菌病、弓形体病以及恶性疟疾中也有发生；病毒感染如传染性单核细胞增多症、流感病毒、艾可病毒、麻疹病毒、乙型肝炎病毒、丙肝病毒、巨细胞病毒等感染后均可发生肾炎。主要的感染相关肾脏综合征见表 19-6-2。

表 19-6-2　主要的感染相关的肾脏综合征

类　型	病程	临床表现	其　他	举　例
系膜增生性肾小球肾炎 IgM、C3 沉积为主 IgA 沉积为主	急性 急性或慢性	亚临床，镜下血尿，非肾性蛋白尿	以 IgA 沉积为主的病例常伴有肝病	急性伤寒热，急性疟疾
弥漫增生性肾小球肾炎 IgM；IgG，C3 仅有 C3	急性	肾功能异常，高血压，蛋白尿，水肿	偶见新月体或者血栓	心内膜炎或者肺炎球菌性肺炎相关的肾小球肾炎，链球菌感染后肾小球肾炎
膜增生性肾小球肾炎Ⅰ型（±冷球蛋白血症）	慢性	肾性或者非肾性，GFR 下降	偶伴硬化	丙肝相关性肾小球肾炎，血吸虫性肾小球肾炎（Ⅲ型），疟疾（三日疟）性肾病
膜性（肾病）	慢性	肾病综合征	偶伴系膜区沉积	乙肝相关性肾小球肾炎，梅毒
局灶阶段性肾小球硬化	急性或者慢性	肾病综合征，GFR 下降		HIV 或者细小病毒 B19 感染

（一）其他细菌感染后肾小球肾炎　骨髓炎、腹内、盆腔浆膜腔和肠道脓肿与肾小球肾炎相关。这些情况的共同特征是一般感染出现数月后才被确诊和治疗。肾脏病变从轻的尿检异常至快速进展性肾炎均可出现，但最常见的表现是肾病综合征。补体通常正常，常见多克隆丙种球蛋白病，这可能与许多微生物具有超抗原相关。肾组织学病变包括膜增生性肾小球肾炎、弥漫增生性肾小球肾炎或系膜增生性肾炎。可以出现新月体。治疗是根治感染。只有早期治疗，肾功能才能完全恢复。

先天性和继发性（或早期潜伏）梅毒可能与肾小球肾炎相关。在先天性梅毒，患儿出生 4～12 周出现全身水肿。8%的患者出现肾病综合征，为最主要的临床表现。0.3%获得性梅毒患者累及肾。成人可表现为肾病综合征或偶见急性肾炎。梅毒血清学检查阳性（快速梅毒血浆素检测，VDRL 和荧光密螺旋体抗体吸收试验）。膜性肾病是最常见的病理类型。但也可见其他组织学类型，如弥漫增生性肾小球肾炎伴或不伴新月体，MPGN 和系膜增生性肾小球肾炎。在免疫沉积部位分出密螺旋体抗原。治疗梅毒也可治疗梅毒相关的肾小球疾病，4～18 周后肾脏病变有可能完全缓解。

急性伤寒热（沙门菌感染）的特点是发热、脾肿大和胃肠道症状。严重者出现弥散性血管内凝血或溶血尿毒综合征，休克或急性肾损伤。2%的患者为有临床症状的肾小球肾炎，25%的患者为无症状镜下血尿或轻的蛋白尿。诊断需从血液或粪便中培养出致病菌或 Widal 试验示抗体滴度升高。尿道中沙门菌和血吸虫共同感染可产生特殊类型的肾小球肾炎。

麻风（分枝杆菌）感染可能与肾小球肾炎、间质性肾炎、淀粉样变相关。文献报道，尸检淀粉样变占 4%～31%，间质性肾炎占 4%～54%。具有临床表现的肾小球肾炎<2%，但肾活检病理检查中 13%～70%患者有肾小球肾炎。临床表现多为肾病综合征，少见的为急性肾炎综合征，快速进展性肾小球肾炎更为罕见。最常见的病理类型是 MPGN 和弥漫增生性肾小球肾炎。免疫荧光示 IgG、C3、IgM、IgA 和纤维素沉积。不同患者麻风相关的肾小球疾病对麻风治疗反应不一。红斑结节麻风伴急性肾损伤可用短程泼尼松（40～50mg/d）治疗。

急性葡萄球菌感染性肺炎可出现镜下血尿和蛋白尿，为免疫复合物介异的肾损伤，病理表现为系膜增生性或弥漫增生性肾炎，免疫荧光和电镜表现类似于链球菌感染后肾炎。已在免疫沉积中发现肺炎球菌抗原，细菌囊壁抗原可以激活补体替代途径。很罕见的，在肺炎球菌神经胺酶的作用下，肺炎球菌 Thomsen-Friedenreich 抗原暴露导致溶血尿毒综合征。

胃肠炎症可能与系膜增生或弥漫增生性肾炎相关。其他细菌如大肠埃希菌、脑膜炎球菌和支原体都有报道诱发肾炎。

（二）病毒感染　肾小球肾炎可由一些病毒感染所致。最常见的乙型肝炎、丙型肝炎和 HIV 感染。少见的肾小球肾炎也可因黄热病、腮腺炎、疟疾、疱疹或水痘感染所致。

发病机制包括外源性免疫复合物沉积于肾脏或形成原位免疫复合物；病毒损伤后导致机体针对内源性抗原产生自身抗体；病毒诱导前炎症因子、化学趋化因子、黏附分子、生长因子释放以及病毒蛋白产生的直接的细胞损伤作用。

1. 甲型肝炎病毒相关性肾病　严重甲型肝炎病毒感染相关肾衰竭可能是由于诱发间质性肾炎或者急性肾小管坏死所致。极少数也可表现为免疫复合物相关的弥漫增生性肾炎伴免疫球蛋白和补体 C3 沉积，临床表现为肾炎或肾病综合征。肝炎病情改善时，肾炎通常也可以缓解。

2. 乙型肝炎病毒相关性肾病　急性乙型肝炎病毒感染可能与短期的血清病样综合征相关：荨麻疹或斑丘疹、神经病变、关节痛或关节炎，镜下血尿和非肾病综合征范围蛋白尿。肾活检病理检查示系膜增生性肾炎。当肝炎缓解时，肾脏病临床表现可自行恢复。急性乙肝病毒感染后约10%的成年人以及大多数的儿童患者会成为慢性携带者。在中国和东南亚地区，50%的慢性携带孕妇会通过垂直传播传给婴儿，而在中东、印度、非洲，儿童和年轻患者更多的是横向传播。欧洲和美国乙型肝炎的患病率低，大多数携带者是由于药物滥用、输血或性传播后天感染所致。乙型肝炎病毒携带者最常见的乙肝相关性肾炎是膜性肾病、膜性增生性肾小球肾炎、结节性多动脉炎和 IgA 肾病。

（1）膜性肾病：膜性肾病在亚洲人群中常见。已证实它与患者携带乙肝病毒表面抗原相关。患者年龄一般为2～12 岁，男性好发，表现为肾病综合征、镜下血尿，肾功能正常。其他临床症状包括无症状性蛋白尿，慢性肾衰竭少见。儿童乙型肝炎病程平稳，有时可自动缓解。而成人往往不易缓解，出现慢性活动性肝炎或肝硬化等严重的肝脏病变，同时伴有慢性肾脏疾病。肾组织病理检查示毛细血管袢 IgG、IgM、C3 颗粒状沉积，电镜下上皮侧、系膜区和内皮侧有免疫复合物沉积，有时肾小球中可见病毒颗粒。现认为 HBV 相关膜性肾病发病机制是 HBeAg 和抗 HBe 抗体被动沉积或形成原位复合物。因为抗 HBe 抗体带阳离子，基底膜带阴离子，因此易于穿过基底膜到上皮下侧。

（2）膜增生性肾小球肾炎：成人 HBV 相关肾炎最常见的肾小球病理改变是膜增生性肾小球炎（membraneoproloferative glomerulonephritis，MPGN）。54%的患者伴有高血压，20%出现肾功能减退，镜下血尿常见。HBV 相关膜增生性肾小球肾炎的发病机制是肾小球系膜区和内皮下沉积 HBsAg 和抗 HBs 抗体免疫复合物。肾组织类似于原发性 MPGN，但内皮轻度增生伴内皮下较多沉积。少见的病理类型是类似于Ⅲ型冷球蛋白血症伴上皮下和系膜区沉积。

（3）系膜增生性肾小球肾炎伴 IgA 沉积：患者肾活检为 IgA 肾病，但肾组织中有 HBV DNA。

（4）结节性多动脉炎：HBV 相关血管炎（HBV 相关结节性多动脉炎，HBV-PAN）主要见于因滥用药物或经输血的成年男性，通常发生于轻型肝炎的恢复期。垂直感染的患者或儿童患者则无此病报道。典型的 HBV-PAN 患者在轻度或无症状感染肝炎时表现为血清病样改变。HBV 相关血清病，随着 HBsAg 的清除，疾病可自动缓解，而 HBV-PAN 患者，随疾病进展可累及多脏器。小动脉和中动脉血管炎可表现为心肌缺血、肠系膜绞痛、变应性肉芽肿（Churg-Strauss）性肺综合征、哮喘、嗜酸性粒细胞增多、脑缺血或多发性单神经炎。肾血管炎表现为镜下血尿、肾病或非肾病性蛋白尿，肾素依赖性高血压以及肾功能减退。现认为 HBV PAN 的发病机制是 HBsAg 和抗 HBs 抗体免疫复合物沉积于血管壁，激活补体，激活炎症反应。血管上常见 IgM 和 HBsAg 沉积，表明损伤是由 HBsAg/IgM 复合物介导。血清检测发现 HBsAg 和抗 HBV 核心抗原抗体。通常血清补体正常，ANCA 阴性。肾活检病理除有小动脉血管炎病变外，肾小球可见不同程度的毛细血管袢塌陷，如同缺血性病变。与特发性显微镜下多动脉炎不同，坏死性病变和新月体形成罕见。系膜增生性肾炎、弥漫增生性肾炎、MPGN 或 MN 均有报道。HBV-PAN 可予激素冲击和细胞毒药物环磷酰胺治疗，能显著增加短期生存率，但长期研究证实加速患者的肝脏病变。近来研究显示短程激素[泼尼松 1mg/(g·d)×2 周]和血浆置换（3 周以上，9～12 次）治疗，继以 IFN-α 和（或）拉米夫定治疗患者长期预后良好。

3. 丙型肝炎病毒相关肾炎

（1）膜增生性肾炎：丙型肝炎相关肾脏疾病通常为 MPGN，表现为蛋白尿（轻度或大量），镜下血尿及轻度至中度肾功能不全。冷球蛋白血症（约 90%混合性冷蛋白血症患者有抗 HCV 抗体，50%的 HCV 患者有冷球蛋白血症）和非冷球蛋白血症 HCV 相关 MPGN 患者肾组织病理表现类似，但后者炎细胞浸润和免疫聚集不如前者严重。丙型肝炎病毒感染可能导致严重的肾小管间质损伤。偶见严重的血管炎，包括急进性肾炎，见于长期丙型肝炎病毒感染（>10 年）的成年女性患者。

（2）其他丙型肝炎病毒相关肾小球肾炎：丙型肝炎病毒感染可能与其他伴或不伴冷球蛋白血症肾小球疾病相关。HCV-MN 类似于特发性 MN，但 HCV RNA 和抗 HCV 抗体阳性，有报道肾小球上皮侧免疫沉积中可检出 HCV 抗原。其他 HCV 相关肾脏疾病包括纤维丝状肾炎、局灶性肾小球硬化（尤其是非洲裔美国人）和血栓性微血管病与抗心磷脂抗体综合征（尤其是肾移植后）。

4. 人免疫缺陷病毒相关性肾脏疾病　HIV 感染与一些肾脏综合征，包括 HIV 相关性肾病（HIVAN）、免疫复合物肾小球肾炎、血栓性微血管病、血管炎、急性肾损伤和电解质紊乱相关。此外，HIVAN 可以与其他感染所致肾病共存，如 HBV 或梅毒相关性膜性肾病、HCV（MPGN 伴冷球蛋白血症），也可合并糖尿病。此外，多种治疗 HIV 感染的药物也可导致肾功能减退。

（1）人类免疫缺陷病毒相关性肾病（HIVAN）：HIVAN

是HIV感染最常见的肾脏病变。在非裔美国人，发病率为3.5%(蛋白尿患者肾活检)～12%(尸检)。HIVAN为肾细胞感染HIV-1病毒所致。在人肾小管和肾小球细胞中不仅发现HIV-1mRNA和DNA，还且在肾组织中发现了病毒复制。因此肾脏可能是HIV攻击的靶器官。HIVAN通常是HIV感染晚期表现，偶可见于早期感染患者。黑人多见，可能是环境因素和遗传因素共同作用的结果。典型临床表现为肾病范围蛋白尿和进行性氮质血症。外周水肿和高血压少见，可能HIVAN易于丢失盐分。尿常规常见小管上皮细胞，超声检查示肾脏体积正常或增大。随着治疗进展，HIV-ESRD患者的死亡率与其他透析患者无显著差异，腹膜透析和血液透析疗效相近，HIV感染患者肾移植后短期生存率与无感染患者类似。

(2) 人类免疫缺陷病毒相关的免疫复合物肾小球肾炎：HIV相关肾小球肾炎多表现为膜增生性肾小球肾炎，在系膜区、内皮下、上皮侧均可见免疫复合物沉积，大量沉积时类似狼疮性改变。膜性肾病少见。临床表现从轻的镜下血尿至肾衰竭均可见。蛋白尿一般为肾病范围，但通常无高脂血症。与HIVAN不同，高血压常见。30%～50%患者有低补体血症和冷球蛋白血症。HIV相关免疫复合物肾炎一般快速进展至肾衰竭，若合并HCV感染，则疾病进展更为迅猛。

(3) 人类免疫缺陷病毒相关的血栓性微血管病：HIV感染偶见诱发溶血尿毒综合征。临床特征为高血压、溶血性贫血、血小板减少和出现精神症状。可能是由于血管内皮细胞损伤所致。肾脏损伤的特征是小动脉和肾小球毛细血管血栓形成，肾小球系膜溶解。本病预后较差，生存期一般短于2年。

5. 其他病毒感染相关的肾小球疾病　健康人重症巨细胞病毒(cytomegalovirus，CMV)感染罕见。CMV感染与IgA肾病和移植肾肾病可能并无因果关系。极少报道成人和新生儿免疫复合物肾炎性弥漫增生性肾小球肾炎，颗粒状免疫沉积物中包含CMV抗原。CMV感染可累及移植肾，其特点是肾小管细胞和间质巨噬细胞中有病毒包涵体，它可能导致肾小管功能障碍。但无证据表明它可导致肾小球损伤。例外的是，巨细胞病毒合并HIV感染时，可出现塌陷性肾小球病及终末期肾脏病。

细小病毒B19感染可导致镰状细胞病患者出现再生障碍危象，极少数危象患者3天至7周后发生肾病综合征。急性期肾组织病理改变为弥漫增生性肾小球肾炎或MPGN，后期为塌陷性FSGS，类似于海洛因肾病和HIVAN。少数无镰状细胞病患者发生细小病毒B19感染相关肾小球肾炎。临床体征包括短暂出现皮疹、关节痛或关节炎和贫血。塌陷性肾小球肾炎患者血清抗细小病毒B19抗体升高，表现为FSGS的肾组织中可发现病毒DNA。

其他病毒，特别是导致上呼吸道感染的病毒可诱发短暂的蛋白尿，肾组织学改变为系膜增生。这表明，发热性疾病引起的轻度蛋白尿并不总是通过改变肾小球内跨膜压，即通过血流动力学改变引起肾小球滤过率改变所致，而可能是由未诊断的、短暂的、轻的肾小球肾炎所致。例如超过25%的流行性腮腺炎患者可以出现短期的镜下血尿和非肾病蛋白尿，肾功能正常。肾活检提示系膜增生性肾小球肾炎，IgM、IgA、C3沉积，在系膜区发现腮腺炎抗原。麻疹感染偶见与之相关的毛细血管内增生性肾炎。早期也有报道微小病变患者麻疹感染后肾病综合征缓解。极少数水痘感染患者可出现相关的肾病综合征，肾组织病理改变类似于腮腺炎感染时病变，在肾小球毛细血管壁和系膜区可发现水痘病毒。腺病毒、甲型和乙型流感病毒感染也可致短暂的镜下血尿、蛋白尿，3%的患者出现补体下降。肾组织病理为MPGN伴免疫沉积，主要是C3及少量的IgM和IgG沉积。上呼吸道柯萨奇病毒B-5和A-4株感染有时与镜下血尿、轻度蛋白尿和弥漫增生性肾炎相关。严重登革出血热患者，可出现急性肾损伤，在一些非重症患者，可出现急性毛细血管内增生性肾炎伴系膜增生，临床表现为镜下血尿和蛋白尿。在系膜区和毛细血管袢有粗颗粒IgG、IgM和C3沉积，在毛细血管袢沉积强度较系膜区弱。10%～15%急性EB病毒感染的患者可出现镜下血尿和蛋白尿。急性间质性肾炎最为常见，但也可为肾小球弥漫增生和MPGN。EB病毒不仅在浸润的巨噬细胞中复制，还可在近端小管细胞内复制。EB病毒感染可能是导致慢性间质性肾炎的主要原因。

(三) 寄生虫感染

1. 疟疾相关的肾脏疾病　疟疾是由感染疟原虫的按蚊叮咬所致，是主要的世界卫生问题。全球患者达3亿～5亿，每年150万～270万人因患此病而死亡。疟疾相关的水、电解质紊乱和急性肾损伤常见。疟疾性急性肾损伤、肾衰竭的死亡率为15%～45%。卵形疟、三日疟和恶性疟感染可致短暂的急性肾小球肾炎。恶性疟感染常见急性肾炎和肾病综合征，肾组织病理多表现为系膜增生，IgM和C3细颗粒状沉积，电镜下系膜区电子致密物沉积。患者临床表现为镜下血尿，轻度蛋白尿和低补体血症(低C3和C4水平)伴循环免疫复合物。三日疟感染特点是慢性肾小球肾炎。临床表现除每4天出现疟疾症状外无特殊。儿童(高峰年龄6～8岁)和年轻患者可有肾病综合征。血清补体正常，因伴营养不良，故血胆固醇正常，晚期可出现高血压。肾脏病理表现为MPGN，IgG、IgM和C3粗颗粒状沉积，电镜见内皮下电子致密物，膜内空泡(免疫复合物吸收所致)形成，罕见新月体形成。三日疟引起慢性肾病而恶性疟不导致慢性肾病的原因可能与它们的发病机制相关。恶性疟感染所有的红细胞，患者病情重，就诊早，而三日疟只感染敏感红细胞，病情较为平稳。与恶性疟感染后主要由Th1介导不同，三日疟主要是由Th2介导的。由于感染三日疟后病程更长，机体有更长的时间产生体液和细胞介导的反应，患者可出现肝脾肿大、淤血。即使治疗三日疟成

功，患者仍将在3～5年后进展至慢性肾功能不全。激素的免疫抑制剂治疗不能改变三日疟肾脏损伤的病程。

2. 丝虫感染相关性肾脏疾病　盘尾丝虫病感染肾病为MPGN，罗阿丝虫感染诱发MN或增生性肾小球肾炎，班氏吴策线虫和马来丝虫可诱发系膜增生性肾炎、MPGN或弥漫增生性肾小球肾炎。肾小球毛细血管内可见微丝蚴。除盘尾丝虫外，在肾小球中未发现丝虫抗原。抗丝虫治疗不能改善肾病综合征，抗丝虫药乙胺嗪可能加重蛋白尿。内脏利什曼病通常表现为镜下血尿和间质性肾炎或弥漫增生性肾小球肾炎或MN。间质性肾炎的发病机制尚不明确。旋毛虫病常见肾组织学病变为MPGN，临床表现为镜下血尿和非肾病综合征蛋白尿。系膜区和毛细血管袢可见免疫沉积，但在肾小球内并未发现特定的抗原。美洲锥虫病和先天性弓虫病相关性肾小球肾炎的报道罕见。

参考文献

1. Cosimo Stambe, Atkins RC, Tesch GH, et al. Blockade of p38a MAPK Ameliorates Acute Inflammatory Renal Injury in Rat Anti GBM Glomerulonephritis. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(2): 338-351.

2. Rodriguez—Iturbe B and Batsford S. Pathogenesis of poststreptococcal glomerulonephritis a century after Clemens vonpirguet. Kidney Int, 2007, 71(11): 1094-1104.

3. Floege J, Johnson RJ, Feehally J. Comprehensive Clinical Nephrology. 4th ed. St. Louis, Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2010.

第四节　快速进展性肾小球肾炎和新月体肾炎

吉俊　丁小强

快速进展性肾小球肾炎(rapidly progressive glomerulonephritis, RPGN)又称急进性肾小球肾炎(急进性肾炎)，是一组表现为血尿、蛋白尿及短期内进行性肾功能减退的临床综合征，是肾小球肾炎中最严重的类型，病理通常表现为新月体肾炎。

【病因】

按照病因、临床和病理表现，新月体肾炎可以分为3大类(表19-6-3)：

表19-6-3　导致新月体肾炎的疾病(新月体肾炎的临床分型)

临床分型	常见疾病
1. 原发性新月体肾炎	抗GBM肾炎 免疫复合物型新月体肾炎 寡免疫型新月体炎，常为ANCA相关性血管炎
2. 其他原发性肾炎基础上的新月体肾炎	膜增生性肾炎、IgA肾病等
3. 继发性新月体肾炎	狼疮性肾炎、紫癜性肾炎、感染(细菌性心内膜炎、内脏脓肿)、冷球蛋白血症、肿瘤、药物等

1. 原发性新月体肾炎　包括：①病因不明者；②肾脏是唯一或最主要病变部位，如抗基底膜肾炎(抗GBM肾炎)、抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)相关性血管炎等。

2. 在其他原发性肾小球肾炎基础上发生的新月体肾炎　如系膜毛细血管性肾炎、IgA肾炎、膜性肾病、链球菌感染后肾炎等。

3. 继发性新月体肾炎　指有明确原发病或明确病因者。常见者包括：①系统性疾病，如狼疮性肾炎、过敏性紫癜、结节性多动脉炎、变应性血管炎、冷球蛋白血症、恶性肿瘤等；②感染性疾病，如感染性心内膜炎、内脏化脓性病灶引起的败血症、人类免疫缺陷病毒(HIV)感染；③药物，如青霉素、青霉胺、肼屈嗪、别嘌醇及利福平等。

【病理分类】

目前普遍采用Couser分类法将新月体肾炎分为3型：

Ⅰ型：又称抗基底膜抗体型新月体肾炎，血抗GBM抗体阳性。根据免疫荧光病理检查显示免疫球蛋白(常为IgG)沿肾小球基底膜呈线性沉积，电镜下下无线条状沉积伴抗肾小球基底膜抗体(抗GBM抗体)的形成电子致密物。可分为两类：①伴肺出血(Goodpasture病)；②无肺出血的抗GBM肾小球肾炎。

Ⅱ型：又称免疫复合物型新月体肾炎。免疫荧光镜检查显示颗粒沉积型，以IgG为主，电镜下可见电子致密物在系膜区呈颗粒样沉积。

Ⅲ型：又称寡免疫复合物型肾小球肾炎。Ⅲ型中70%～80%患者血清中存在抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)，故又称为ANCA相关性肾小球肾炎。

近年来，又有学者将新月体肾炎分为5型，即将Couser分类中的Ⅰ型分成Ⅰ型(ANCA阴性)和Ⅳ型(ANCA阳性)；原Ⅲ型患者中，ANCA阳性者为Ⅲ型，ANCA阴性者为Ⅴ型。这种分型可能更有利于治疗方案的确定及随访。

【发病机制】

RPGN患者肾活检病理通常表现为新月体肾炎。新月体的形成对肾小球的结构和功能有重要影响。新月体的形成过程和机制如下:①肾小球基底膜的损伤和断裂。抗体的直接作用、补体系统C5b-9(膜攻击)成分的激活、活化的巨噬细胞蛋白水解酶活性以及系膜细胞增生挤压等均可导致基膜的损伤和断裂。②炎症细胞和血浆蛋白进入Bowman囊。基膜断裂破坏了肾小球毛细血管的完整性,导致循环细胞、炎症介质及血浆蛋白通过毛细血管壁而进入Bowman囊。③新月体形成。凝血因子,尤其是纤维蛋白原刺激肾小球壁层上皮细胞不断增生,并形成新月体,巨噬细胞和间质成纤维细胞在新月体形成中也发挥了重要作用。新月体的发展与转归主要取决于Bowman囊的完整性及其组成成分,分为三个阶段:①细胞性新月体:发病初期在新月体细胞间仅有少许纤维素、红细胞及白细胞渗出;②细胞纤维性新月体:随着病程进展,细胞间纤维组织逐渐增多;③纤维性新月体:后期纤维组织持续增多,于数日至数周形成以纤维组织为主的新月体。三种新月体可在同一肾标本中出现。新月体一方面与肾小球囊腔粘连,造成囊腔闭塞,另一方面压迫毛细血管丛,造成毛细血管袢萎缩、坏死、出血,结构严重破坏,整个肾小球纤维化。肾小管上皮细胞早期表现为变性、间质水肿、炎性细胞浸润,后期肾小管萎缩、间质纤维化。

【临床表现】

RPGN患者可见于任何年龄,男:女比例为2:1。该病呈急性起病,前驱期可有链球菌感染症状。发病时患者全身症状较重,如疲乏、无力、体重下降,可伴发热、腹痛,病情进展急骤,出现严重的少尿、无尿、高血压、贫血。

实验室检查常见血尿、异形红细胞尿和红细胞管型。常伴蛋白尿,尿蛋白量不等,尿中可发现纤维蛋白降解产物。血清肌酐、尿素氮快速进行性升高,常伴代谢性酸中毒和水、电解质平衡紊乱。抗GBM肾炎、ANCA相关性血管炎、系统性红斑狼疮等有相关特征性抗体阳性。

不同RPGN的特征性临床表现见本章第五节至第七节。

【诊断与鉴别诊断】

临床表现为血尿、蛋白尿及短期内肾功能进行性减退者应考虑本病,详细了解病史和体检,包括感染和用药史,系统性疾病的表现如关节痛、发热、皮疹、光过敏以及肺部有无病变等,对诊断有重要意义。特殊的抗体检查和肾活检病理是确诊本病的关键。

(一)与表现为AKI的其他疾病鉴别

1. 急性肾小管坏死　常有明确的病因,如休克、手术、外伤、中毒(药物、鱼胆中毒等)、异型输血等,一般无明显的血尿和蛋白尿等肾小球肾炎的表现。鉴别有困难时,需做肾活检病理检查明确诊断。

2. 尿路梗阻性肾衰竭　常见于肾盂或双侧输尿管结石、膀胱或前列腺肿瘤压迫或血块梗阻等。患者常突发无尿,有肾绞痛或明显腰痛史,超声波检查、膀胱镜检查或逆行尿路造影可证实存在尿路梗阻。

3. 急性间质性肾炎　可以急性肾损伤起病,常伴发热、皮疹、嗜酸性粒细胞增高等表现。常可查出过敏的原因,包括可疑药物用药史。鉴别有困难时,需做肾活检病理明确诊断。

4. 其他肾小球肾炎合并AKI　包括肾小球疾病严重的活动性病变,伴或不伴新月体形成;肾病综合征严重水肿或浆膜腔积液导致有效血容量不足,肾静脉血栓形成或肾梗死,肾间质水肿压迫肾小管,加之蛋白管型阻塞肾小管,导致肾小球滤过率下降。

(二)新月体肾炎的病理诊断和病因诊断　一般情况下,临床诊断为RPGN的患者均需要做病理检查以明确病理类型及病变程度、新月体性质等,并指导治疗。对于抗GBM肾炎、ANCA相关性血管炎等疾病通过某些特殊抗体检查已经确诊者,一般也需要通过病理检查来明确肾脏病变的程度和性质。

1. 病理诊断　新月体肾炎的诊断标准:①新出现的新月体为闭塞肾小球囊腔50%以上的大新月体,不包括小型或部分性新月体;②伴有大新月体的肾小球数超过或等于全部肾小球数的50%。

2. 病因诊断

(1)其他原发性肾小球肾炎伴新月体形成:系膜毛细血管性肾炎、IgA肾炎、膜性肾病、链球菌感染后肾炎的重症患者可伴有新月体形成,甚至表现为新月体肾炎,但这些疾病在光镜、电镜及免疫荧光有相应特征性表现。

(2)继发性新月体肾炎:主要依靠临床表现及血清学检查,如狼疮性肾炎患者多伴有多脏器损害,抗核抗体及dsDNA抗体阳性;紫癜性肾炎伴有皮肤紫癜;恶性肿瘤及某些药物引起的新月体肾炎应有相应临床表现和用药史。

(3)原发性新月体肾炎:排除以上两种情况后可以确诊为原发性新月体肾炎,然后作分型诊断,分型诊断的要点见表19-6-4。

【治疗】

RPGN是一组病理发展快、预后差的疾病,近年来该病治疗上进展较多,疗效明显提高。

1. 肾上腺皮质激素　甲泼尼龙0.5~1.0g静脉滴注,每日或隔日1次,3次为1个疗程,间隔3~7日可再用1~2个疗程,再改为泼尼松或泼尼松龙口服,泼尼松(龙)起始剂量为1mg/(kg·d),4~6周后开始减药,6个月内逐渐减至10mg/d维持,服半年至1年或更久。

表 19-6-4　原发性新月体肾炎的鉴别诊断要点

	抗肾小球基底膜型（Ⅰ型）	免疫复合物型（Ⅱ型）	寡免疫型（Ⅲ型）
免疫病理特点	IgG 沿 GBM 呈线状沉积	IgG 及补体颗粒状沉积	阴性或少量 IgG 沉积
光镜及电镜特点	肾小球炎症反应轻，无电子致密物	肾小球细胞增生及渗出明显，常伴广泛蛋白沉着及电子致密物	肾小球节段性坏死，无蛋白沉着及电子致密物
临床特点	见于 20～30 岁及 60 岁以上两个高峰年龄，贫血较突出（小细胞性）	肾病综合征较多见，有些患者有前驱感染性疾病	乏力、体重下降、发热、肌痛等全身症状较重，多见于中、老年人
血清学特点	抗肾小球基底膜抗体（+）	循环免疫复合物（+）、冷球蛋白血症、低补体血症	ANCA（+）

2. 免疫抑制药物　常用环磷酰胺，静脉注射（每月 1 次，0.5～1g/m^2）共 6 个月，累积量达 6～8g 停药。而后可以再用硫唑嘌呤 100mg/d 继续治疗 6～12 个月巩固疗效。注意骨髓抑制及肝脏损伤等不良反应。麦考酚吗酸酯疗效肯定，不良反应较轻，已被广泛应用于肾病治疗。起始剂量 1～2g/d（常为 1.5g/d），以后每半年减 0.5g/d，最后以 0.5g/d 剂量维持半年至 1 年。

3. 血浆置换　用膜血浆滤器或离心式血浆细胞分离器分离患者的血浆和血细胞，然后用正常人的血浆或血浆成分（如白蛋白）对其进行置换，每日或隔日置换 1 次，每次置换 2～4L。

4. 免疫吸附治疗　此法清除致病抗体和（或）循环免疫复合物的疗效肯定，但是价格较昂贵。

5. 大剂量丙种球蛋白静注　具体方案是：丙种球蛋白 400mg/（kg・d）静脉滴注，5 次为 1 个疗程，必要时可应用数个疗程。

6. 替代治疗　如果患者肾功能急剧恶化达到透析指征时，应尽早进行透析治疗（包括血液透析或腹膜透析），以维持生命、赢得治疗时间。如果疾病已进入不可逆性终末期肾衰竭，则应予患者长期维持透析治疗或肾移植。肾移植应在病情静止半年至 1 年、血中致病抗体（抗 GBM 抗体、ANCA 等）阴转后才进行，以免术后移植肾再发 RPGN。

7. 生物学靶向干预药物　其可能靶向包括肿瘤坏死因子、γ 干扰素、基质金属蛋白酶和氧自由基、血小板衍生生长因子和血管内皮生长因子等。这一治疗方法为今后尝试治疗系统性血管炎甚至其他自身免疫性疾病，提供了一种新的特异性途径。

【预后】

患者如能及时行肾活检明确诊断和早期强化治疗，预后可得到显著改善，其中影响患者预后的主要因素有：①免疫病理类型，Ⅱ型、Ⅲ型预后较好，Ⅰ型较差；②强化治疗是否及时，在临床无少尿、血清肌酐低于 530μmol/L，病理尚未显示广泛不可逆病变（纤维新月体、肾小球硬化或间质纤维化）时即开始的治疗者预后较好，否则预后差；③老年患者预后相对较差。

参考文献

1. 丁小强. 继发性肾小球疾病//王吉耀. 内科学. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，2010.

2. Tarzi RM，Cook HT，Pusey CD. Crescentic glomerulonephritis：new aspects of pathogenesis. Semin Nephrol，2011，31(4)：361-368.

3. Singh SK，Jeansson M，Quaggin SE. New insights into the pathogenesis of cellular crescents. Curr Opin Nephrol Hypertens，2011，20(3)：258-262.

第五节　抗肾小球基底膜肾炎

吉俊　丁小强

抗肾小球基底膜（glomerular basement membrane，GBM）病是循环中的抗 GBM 抗体在组织中沉积所引起的一组自身免疫性疾病，肾、肺为主要受累器官，表现为肾炎和肺出血。如病变局限在肾脏称为抗肾小球基底膜肾炎（antibasemet membrane nephritis），当肺、肾同时受累时称为 Goodpasture 病。多数抗 GBM 肾炎患者起病急、病情进展快、预后差，肾功能常在几天或几周内进入肾衰竭阶段，少数患者早期即死于肺出血和呼吸衰竭。

Goodpasture 综合征（又称肺出血-肾炎综合征）泛指有肺出血及急进性肾炎并存的一大组临床症候群，抗 GBM 病、原发和继发性血管炎、系统性红斑狼疮等一系列疾病临床均可表现为 Goodpasture 综合征。

【发病机制】

人类Ⅳ型胶原是基底膜的重要组成成分，构成基底膜骨架结构。基底膜Ⅳ型胶原是由 6 条不同的 α 链组成（α1～α6）的三螺旋结构，抗 GBM 抗体的靶抗原位于Ⅳ型

胶原 α3 链羧基端的非胶原区 1[α3(Ⅳ)NC1]。靶抗原分布存在局限性，肺、肾为主要受累器官。由于肾小球内皮细胞间存在裂孔，因此血液中的抗 GBM 抗体容易结合到肾小球基底膜上。

抗 GBM 肾炎是一种原位免疫复合物性肾炎。生理情况下肾小球基底膜 α3(Ⅳ)NC1 区域上的抗原决定簇处于遮蔽位置，机体对自身抗原表现为耐受状态，而天然抗 GBM 抗体在血液循环中的滴度和亲和力均很低，不足以引起自身免疫反应，但在环境变化或某些因素如感染、吸烟、有毒的有机溶剂等刺激诱发下，Ⅳ型胶原的结构发生改变，α3(Ⅳ)NC1 区域的抗原决定簇暴露，与抗 GBM 抗体结合诱发免疫反应。目前认为，体液免疫和细胞免疫共同参与了抗 GBM 肾炎的发病过程。

【病理】

1. 光镜检查　抗 GBM 肾炎的特征性改变是肾小球毛细血管管壁破坏及球囊中新月体形成。细胞性新月体、纤维细胞性新月体和纤维性新月体可同时存在，但很多抗 GBM 肾炎患者新月体往往处于同一发展阶段，这是由于单一的、共同的免疫病理因素同时作用的结果。极少数轻症病例也可呈现局灶性肾炎，甚至光镜下基本正常(仅免疫荧光阳性)。

2. 免疫荧光　免疫荧光检查具有诊断性价值，肾小球基底膜显示强的、线性的 IgG 荧光染色，C3 几乎在所有的病例均为阳性，但通常较 IgG 弱，而且可能为不连续的，甚至是颗粒状的。极为罕见的有 IgA 或 IgM 呈线性沉积。少数情况下抗 GBM 抗体可与肾小管基底膜发生交叉反应，产生肾小管基底膜的线性荧光染色，这种改变可能引起间质性肾炎和肾小管损伤。

3. 电镜　抗 GBM 肾炎的电镜超微结构改变不具有特异性，典型抗 GBM 肾炎较少有电子致密物，较多电子致密沉积物则可排除抗 GBM 疾病。

【临床表现】

1. 流行病学　人群发病率约在 0.1/100 万。国外报道抗 GBM 抗体疾病占肾活检病例的 1%或略多，我国近年来诊断的病例数有逐年上升趋势。过去认为本病多发于男性青壮年，但近年报道的抗 GBM 肾炎有两个发病高峰，第一个高峰在 20～30 岁之间，男性多见，多表现为 Goodpasture 综合征，第二个高峰在 60～70 岁，女性多见，多为肾脏局限型。在老年患者中，合并 ANCA 阳性的比例明显高于年轻患者。

2. 一般表现　常有疲乏、无力、体重下降等表现。贫血见于 98%的患者，为小细胞性贫血伴有血清铁下降。

3. 肾损伤表现　大多数表现为急进性肾炎综合征，起病后短时间内即需进行透析治疗。尿检有不同程度镜下血尿，肉眼血尿少见，大量蛋白尿呈典型肾病综合征者较少，多伴有轻、中度高血压。近年来有报道，一些患者起病较慢、肾功能正常，原因可能为循环抗 GBM 抗体滴度较低、肾小球抗 GBM 抗体沉积较少。

4. 肺部受累表现　肺部损伤见于 30%的患者，表现为肺出血。约 2/3 患者肺出血出现在肾损伤之前数日至数年，也可出现在肾损伤之后。临床上常以咯血为最早症状，轻者痰中略带血丝，重者大量咯血甚至窒息死亡。患者多伴气急、咳嗽、胸痛，肺叩诊呈浊音，听诊可闻及湿啰音，痰中可见大量含铁血黄素细胞。肺 X 线检查早期所见与肺水肿相似，应注意鉴别。如反复出血，肺内含铁血黄素沉积数量增多，X 片显示网状结节的典型改变。

5. 实验室检查　特征性表现是循环中存在抗 GBM 抗体。目前国际通用的检测方法是应用可溶性人肾小球基底膜抗原的酶联免疫吸附法，敏感度和特异度均在 90%以上。抗 GBM 抗体最常见的类型是 IgG 型，其中以 IgG1 亚型最常见，少部分可以是 IgG4 亚型(女性相对多见)，极少数是 IgA 型。此外，部分患者同时合并血清 ANCA 阳性。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　青年男性或老年女性出现血尿、蛋白尿、肾功能迅速减退，伴或不伴肺出血要考虑本病，如血清抗 GBM 抗体阳性，肾活检示新月体肾炎，免疫荧光见 IgG 沿肾小球毛细血管袢呈线状沉积可作出本病诊断。

（二）鉴别诊断

1. 肾小球假性抗 GBM 沉积　在线状沉积物的患者中应进一步鉴别真性与假性抗 GBM 沉积物。在真性线状 GBM 沉积的患者中，除经典的伴或不伴肺出血的原发性抗 GBM 病外，一部分膜性肾病和膜增生性肾炎患者也可出现线状抗 GBM 沉积物。同样值得注意的是糖尿病肾病、极少数局灶节段性肾小球硬化、感染后肾炎和微小病变可出现假性抗 GBM 沉积物。

2. 其他类型新月体肾炎　根据病理特征性表现，与免疫复合物型及寡免疫型新月体性肾炎的鉴别不难。

3. 同时伴有肾炎及肺出血的相关疾病　即 Goodpasture 综合征。由于抗 GBM 肾炎常伴有肺出血，因此临床需与其他原因造成的肾炎伴肺出血相鉴别。常见有 SLE、各种类型系统性血管炎(如 WG、MPA 等)、类风湿关节炎合并全身血管炎、过敏性紫癜、冷球蛋白血症、混合结缔组织病及部分药物相关性肾损伤等(表 19-6-5)。SLE 主要为育龄女性好发、WG 常有上呼吸道症状等多种临床症状，但更重要的是从血清学指标的差异来鉴别，如 ANA、抗 dsDNA 抗体阳性及血清补体 C3、C4 水平的下降主要见于 SLE，血清冷球蛋白检测有助于冷球蛋白血症性肾炎的鉴别，而 ANCA 主要见于原发性小血管炎。

4. 其他　除疾病本身导致肺出血外，还需注意与急、慢性肾炎合并肺部感染、急性肺水肿及肺梗死导致的咯血相鉴别。

表 19-6-5 Goodpasture 综合征(肺出血及急进性肾小球肾炎)病因

抗 GBM 病(20%~40%的病例)
Goodpasture 病
系统性血管炎相关疾病(60%~80%的病例)
韦格纳肉芽肿病(WG,常见)
显微镜下型多血管炎(MPA)
系统性红斑狼疮(SLE)
变应性肉芽肿性血管炎(CSS)
过敏性紫癜(HSP)
白塞综合征
原发性混合性冷球蛋白血症
类风湿性血管炎
药物:青霉胺,肼屈嗪,丙硫氧嘧啶

(1) 急性肾炎伴左心衰竭:由于严重高血压、水钠潴留而产生的充血性心力衰竭时,也可有血痰和呼吸困难,抗 GBM 抗体检测和肾活检病理检查可资鉴别。

(2) 肾炎伴肺炎:常见于各种原发或继发性肾炎本身或免疫抑制剂治疗后并发的重症肺炎,胸部 CT 均可表现为肺出血和肺间质改变,但肾炎伴重症肺炎患者常伴高热,血白细胞和中性粒细胞显著升高伴核左移,而肾功能迅速减退不明显,抗 GBM 抗体阴性,积极抗感染及对症治疗有效。

(3) 肾炎伴肺梗死:可见相应的心电图及 X 线表现,必要时作核素肺扫描。

【治疗】

鉴于该疾病病理生理过程中抗 GBM 抗体的作用及疾病的进展特征,早期积极血浆置换治疗及免疫抑制剂治疗是重要的治疗原则与改善预后的关键。同时,应告诫患者戒烟,避免接触各种挥发性有机溶剂,减少呼吸道感染的发生。抗 GBM 肾炎一旦确诊即应争分夺秒进行治疗,以尽量恢复肾功能、阻止病变向慢性化发展。

(一) 急性进展期强化治疗

1. 强化血浆置换或免疫吸附(immunoadsorption treatment, IA) 可清除患者循环中的抗 GBM 抗体,联合使用免疫抑制剂则可阻断抗体的再产生,该种治疗方案已经日趋成熟,并使大多数抗 GBM 肾炎患者得以存活。

2. 冲击治疗 常采用甲泼尼龙和(或)环磷酰胺冲击治疗。甲泼尼龙 0.5~1g/d 静滴 3~5 天,继以口服剂量 1mg/kg 维持 1 个月后继续减量治疗。CTX 冲击使用 0.5~1g/m², 每月 1 次静脉滴注,或 1~2mg/(kg·d) 口服。

(二) 长期维持期治疗

1. 免疫抑制治疗(激素合并免疫抑制剂) 免疫抑制剂最常使用环磷酰胺和硫唑嘌呤,中成药有雷公藤多甙片等。新型免疫抑制剂如霉酚酸酯(MMF)、来氟米特、FK-506 等临床应用越来越广泛,且均有不少治疗成功的报道。

2. 抗凝治疗 目前,低分子肝素使用最为广泛,也可使用华法林抗凝。使用过程中必须密切注意患者症状及监测凝血功能,尤其是对于合并肺出血的抗 GBM 肾炎患者需评估出血风险后再考虑抗凝治疗。

(三) 支持和替代治疗 对于肾功能进入衰竭阶段或是治疗无效、肾功能急速恶化的患者,应尽早行透析治疗以维持生命、赢得治疗时间。肾移植治疗主张在抗 GBM 体转阴半年以上进行,以防再次因自身免疫作用发生抗 GBM 肾炎。

参考文献

1. Singh P, Barry M, Tzamaloukas A. Goodpasture's disease complicating human immunodeficiency virus infection. Clin Nephrol, 2011, 76(1): 74-77.

2. Murakami T, Nagai K, Matsuura M, et al. MPO-ANCA-positive anti-glomerular basement membrane antibody disease successfully treated by plasma exchange and immunosuppressive therapy. Ren Fail, 2011, 33(6): 626-631.

第六节 免疫复合物介导的新月体肾炎

吉俊 丁小强

免疫复合物介导的新月体肾炎(immune complex mediated basement membrane nephritis)即 RPGN Ⅱ 型,指光镜表现为新月体肾炎,免疫荧光见免疫复合物沉积于肾小球毛细血管袢和(或)系膜区。该型在我国最为常见,约占新月体肾炎的 40%~70%(在国外则以 RPGN Ⅲ 型为主)。RPGN Ⅱ 型可为原发或继发,继发病因常见于 SLE、感染性心内膜炎、过敏性紫癜等全身系统性疾病。

本型的病理和免疫病理特点极类似于免疫复合物介导的动物实验性肾炎,提示本型与抗原(感染性或自身抗原)抗体形成的循环免疫复合物和(或)原位免疫复合物有关。

【病理】

光学显微镜检查多表现为毛细血管内增生性病变,毛细血管袢细胞及系膜细胞增生明显。免疫荧光检查可见系膜和毛细血管壁散在 IgG 和(或)IgM,常伴 C3 沉积。电镜主要特征为系膜区有散在的、内皮下有不规则的电子致密物沉积。沉积物的位置、范围和程度,有助于不同病因 Ⅱ 型 RPGN 的鉴别。链球菌感染后新月体性肾炎常有 IgG 和 C3 在毛细血管袢沉积;如果系膜区内以 IgA 沉积为主,则更可能是 IgA 肾炎或过敏性紫癜;存在较强的 C3 沉积伴少量或无免疫球蛋白沉积时,可见于 Ⅱ 型膜增生性肾炎;三种免疫球蛋白伴全部补体同时沉积时,常为 SLE 或细菌性

心内膜炎，在后者 IgM 沉积尤为突出。

【临床表现】

Ⅱ型 RPGN 除急进性肾炎综合征表现外，特异性临床表现取决于引起该病的原发病。如链球菌感染后肾炎常伴有水肿、高血压及上呼吸道感染病史；合并 SLE、心内膜炎或过敏性紫癜等疾病时，可出现这些疾病相应症状。值得关注的是，近年来发现，新月体性肾炎（尤其是Ⅱ、Ⅲ型）临床上并不总是表现为急进性肾炎综合征，有的仅表现为"缓慢"肾功能减退，少尿、水肿、高血压、蛋白尿、血尿可均不严重。因此，必须高度重视相关临床表现，及时肾活检是早期诊断和积极治疗的关键依据。

【实验室检查】

病情活动期循环中常可测得抗核抗体阳性、循环免疫复合物、血清冷球蛋白阳性和血清补体水平下降，并可有抗 DNA 抗体、IgA 纤维连接蛋白，抗链球菌溶血素 O 升高等。如病情改善，上述指标可逐渐恢复正常。一般情况下，免疫指标与病情的活动性有一定的相关性，但并不一定与病情的严重性相关。

【诊断与鉴别诊断】

根据患者临床表现和实验室检查，肾脏病理显示新月体肾炎，免疫荧光见免疫复合物沉积于肾小球，免疫复合物介导的新月体肾炎诊断确立。Ⅱ型新月体肾炎临床要除外 SLE、感染性心内膜炎、过敏性紫癜等继发性疾病。

【治疗】

同新月体肾炎。近年来，体外循环技术（血浆置换和免疫吸附）的日趋成熟，新型免疫抑制剂（霉酚酸酯、来氟米特等）的临床应用，均为其治疗提供新的有力武器，疾病预后也大为改善。

参考文献

1. Couser WG. Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. J Am Soc Nephrol, 2012, 23(3): 381-399.

2. Bazzi C, Rizza V, Raimondi S, et al. In crescentic IgA nephropathy, fractional excretion of IgG in combination with nephron loss is the best predictor of progression and responsiveness to immunosuppression. Clin J Am Soc Nephrol, 2009, 4(5): 929-935.

第七节 寡免疫复合物新月体肾炎

吉俊 丁小强

寡免疫复合物新月体肾炎（pauci immune crescentic glomerulonephritis）即新月体肾炎Ⅲ型，指光镜显示为新月体肾炎，而免疫荧光无或仅见少量免疫复合物沉积。通常认为本病是系统性小血管炎的肾脏受累典型表现，80%患者血清中可检测到抗中性粒细胞胞浆抗体（anti-neutrophil cytoplasm antibodies，ANCA）。系统性血管炎可分为原发性和继发性，其中原发性占 70%，继发性占 30%（可继发于系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、过敏性紫癜及混合性冷球蛋白血症等）。韦格纳肉芽肿（WG）、Churg-Stauss 综合征（CSS）、显微镜下多血管炎（MPA）为一组原发性小血管炎，并常与 ANCA 相关，故又称为 ANCA 相关性小血管炎。

【发病机制】

ANCA 是一类对中性粒细胞嗜天青颗粒及单核细胞溶酶体成分的抗体，其对应的抗原已发现有多种。应用间接免疫荧光（IIF）技术观察酒精固定的中性粒细胞可发现 ANCA 有两种分布形式：抗体在胞浆呈均匀分布，称胞浆型 ANCA（C-ANCA），这些抗体通常直接对抗蛋白酶 3（PR3）；另一种呈环核分布称核周型 ANCA（P-ANCA），通常直接对抗髓过氧化酶（MPO）。除 PR3 和 MPO 外，ANCA 还对应其他类型的抗原。

现已明确 ANCA 与 WG、MPA 及局限于肾脏的血管炎之间存在密切关系。ANCA 可激活中性粒细胞，导致脱颗粒反应，产生氧自由基和释放各种蛋白酶，从而造成血管内皮的损伤。

【病理】

光镜下表现为局灶节段性肾小球毛细血管袢坏死和新月体肾炎，无明显细胞增殖，20%～50%肾活检标本显示肾小球以外的肾小动脉呈纤维素样坏死。有不同程度范围不一的间质炎症病变，偶可见上皮样细胞和巨细胞形成的以血管为中心的肉芽肿样病变。免疫荧光和电镜检查一般无或微量免疫复合物或电子致密物。

【临床表现】

1. 肾外表现 几乎所有患者均可出现感冒样症状伴不规则发热、不适、肌痛、关节痛等。大约 50%患者伴有肺部病变，其病变可由短暂的肺泡浸润至严重的可致命的肺出血。皮肤血管炎表现为紫癜、瘀斑、溃疡、结节等，荨麻疹亦十分常见。神经系统通常表现为周围神经病变，偶可有中枢神经系统累及。1/3 的患者可有胃肠道病变，表现为十二指肠溃疡、肠出血或穿孔。虹膜炎、葡萄膜炎及巩膜炎会导致红眼、眼痛等症状。

2. 肾脏表现 几乎均有血尿（肾小球源性血尿），可伴有红细胞管型，肉眼血尿占 1/3。不同程度蛋白尿，国内报道大量蛋白尿可达 1/2～1/3，国外报道肾病综合征<10%。高血压较轻，偶有出现急进性高血压。半数出现急进性肾炎综合征，早期出现少尿、无尿、肾功能进行性减退

至肾衰竭水平。

【实验室检查】

除ANCA外缺乏特异性，可出现血沉增快，C-反应蛋白升高，γ球蛋白增高，类风湿因子阳性等。

【诊断与鉴别诊断】

中老年患者出现急进性肾炎综合征，伴全身症状（如发热、肌肉痛、关节痛、皮疹及消化道症状等）和（或）肺出血时应高度怀疑本病的可能，若出现血清ANCA阳性，肾活检光镜下显示肾小球纤维素样坏死或伴新月体形成，免疫荧光阴性或少量免疫复合物沉积，则ANCA相关性血管炎及其肾损害的诊断成立。ANCA阴性并不能排除ANCA相关性血管炎的存在，约40%的WG、30%的MPA和50%的CSS为ANCA阴性。

鉴别诊断包括狼疮性肾炎、抗基底膜肾炎及其他类型的肾小球肾炎。ANCA可出现于20%抗基底膜肾炎中，但这些患者同时会出现抗GBM抗体，有助于鉴别。当患者为免疫复合物型肾小球肾炎包括膜性肾病伴新月体形成时，MPO或PR3-ANCA亦可阳性，在这些患者中需要寻找肾外血管炎表现以助诊断。不同类型的小血管炎有不同临床表现和血清学特征，需注意鉴别（表19-6-6）。

表19-6-6　不同类型小血管炎诊断特征

特　征	显微镜下多血管炎	韦格纳肉芽肿	变应性肉芽肿性血管炎	过敏性紫癜	冷球蛋白血症
血管炎症状和体征	+	+	+	+	+
IgA为主的免疫沉积	−	−	−	+	−
冷球蛋白	−	−	−	−	+
抗中性粒细胞胞浆抗体	+	+	+	−	−
坏死性肉芽肿	−	+	+	−	−
哮喘和嗜酸性粒细胞增多	−	−	+	−	−

【治疗】

同新月体肾炎，分为诱导治疗和维持治疗两个阶段。肾血管炎是一类极易复发的疾病，药物减量后约有30%～50%病例复发。故在强烈诱导治疗后减量应密切监测，一般推荐不要中断所有的治疗（包括泼尼松），直到疾病持续缓解至少1年。ANCA持续性高滴度或滴度上升，通常提示病情活动或疾病复发，但也有例外，故ANCA滴度不能作为治疗监测的唯一标准，必须结合临床病程、体检及其他的血清学指标综合考虑。

参考文献

1. Kallenberg CG. Pathophysiology of ANCA-associated small vessel vasculitis. Curr Rheumatol Rep, 2010, 12(6): 399-405.

2. Kallenberg CG. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitides. Ann Rheum Dis, 2011, 70(1): 59-63.

3. Simms R, Kipgen D, Dahill S, et al. ANCA-associated renal vasculitis following anti-tumor necrosis factor alpha therapy. Am J Kidney Dis, 2008, 51(3): 11-14.

第八节　肾病综合征

刘红　丁小强

肾病综合征（nephrotic syndrome，NS）是肾小球疾病中最常见的一组临床表现症候群，表现为大量蛋白尿（>3.5g/d）和低白蛋白血症，常有水肿及高脂血症。肾病综合征传统上分为原发性和继发性两类。肾病综合征可发生在多种原发性肾小球疾病，如微小病变肾病、膜性肾病、局灶节段性肾小球硬化、IgA肾病，也可发生在糖尿病肾病、狼疮性肾炎、肾淀粉样变等继发性肾小球疾病。

在肾病综合征中，约75%是由原发性肾小球疾病引起，约25%为继发性肾小球疾病引起，因此它不是一个独立性的疾病。NS临床诊断并不困难，但不同病理改变引起者治疗效果不一，某些病理类型易发展为肾功能不全，即使预后较好的病理类型，也可因其引起的严重全身水肿（胸腹水、心包积液等）影响到各脏器功能并易出现各种严重并发症如威胁生命的感染和肺动脉栓塞等，因此强调早期病因和病理类型诊断与整体治疗的重要性。本节仅讨论原发性肾病综合征。

【临床表现与发病机制】

（一）大量蛋白尿　是肾病综合征最主要诊断依据。大量蛋白尿是指每日从尿液中丢失蛋白质多达3.0～3.5g，儿童为50mg/kg；因此，体重为60kg的成人尿液丢失3g/d，即可认为大量蛋白尿。大量蛋白尿的产生是由于肾小球滤过膜通透性异常所致。正常肾小球滤过膜对血浆蛋白有选择性滤过作用，能有效阻止绝大部分血浆蛋白从肾小球滤过，只有极小量的血浆蛋白进入肾小球滤液。肾小

球病变引起滤过膜对大、中分子量蛋白质选择性滤过屏障作用损伤，导致大分子蛋白和中分子量白蛋白等大量漏出。其次，肾小球疾病时，肾小球基膜组织结构功能异常，涎酸成分明显减少，使带阴电荷的白蛋白滤过基膜增多，出现蛋白尿。此外，肾小球血流动力学改变也能影响肾小球滤过膜的通透性，血压增高，蛋白尿增多，血压降低，蛋白尿减轻。肾内血管紧张素Ⅱ增加使出球小动脉收缩，肾小球内毛细血管压力增加，亦可增加蛋白质漏出。使用血管紧张素转化酶抑制剂或血管紧张素Ⅱ受体拮抗剂降低出球小动脉阻力，降低肾小球毛细血管压力，从而减轻蛋白尿。

19

临床上对肾病综合征患者不仅要定期进行准确的24小时尿液蛋白定量测定，以了解蛋白尿程度和判断治疗效果，从而调整治疗方案，而且要进行尿液系列蛋白检查，以了解丢失蛋白的成分，从而判断蛋白丢失部位是在肾小球或是在肾小管间质。尿液蛋白量多寡有时不能说明肾脏病变的广泛和严重程度，但蛋白尿成分的测定则可反映肾小球病变的程度，如尿液中出现大量IgG成分，说明大分子量蛋白从尿液中丢失，提示肾小球滤过膜体积屏障结构破坏严重，若尿液中蛋白几乎均为中分子量的白蛋白或转铁蛋白，一般提示病变在肾小球或肾小管间质，此时参考丢失蛋白质多寡甚为重要，一般说来肾小管性尿蛋白丢失较少超过3g/d，个别超过3g/d，后者多数对治疗反应相对较佳；若尿液出现较多小分子量蛋白，则应进一步检查排除轻链蛋白引起大量蛋白尿，故尿蛋白成分检查有时尚有助于病因诊断。

（二）低白蛋白血症　低白蛋白血症见于绝大部分肾病综合征患者，即血清白蛋白水平在30g/L以下。其主要原因是尿中丢失白蛋白，但两者可不完全平行，因为血浆白蛋白值是白蛋白合成与分解代谢平衡的结果。主要受以下几种因素影响：①肝脏合成白蛋白增加。在低蛋白血症和白蛋白池体积减少时，白蛋白分解率的绝对值是正常的，甚至下降。肝脏代偿性合成白蛋白量增加，如果饮食中能给予足够的蛋白质及热量，正常人肝脏每日可合成白蛋白达20g以上。体质健壮和摄入高蛋白饮食的患者可不出现低蛋白血症。有人认为，血浆胶体渗透压在调节肝脏合成白蛋白方面可能有重要的作用。②肾小管分解白蛋白能力增加。正常人肝脏合成的白蛋白10%在肾小管内代谢。在肾病综合征时，由于近端小管摄取和分解滤过蛋白明显增加，肾内代谢可增加至16%～30%。③严重水肿，胃肠道吸收能力下降，肾病综合征患者常呈负氮平衡状态。年龄、病程、慢性肝病、营养不良均可影响血浆白蛋白水平。低白蛋白血症是NS的核心症状，长期低白蛋白血症会致营养不良。

由于低白蛋白血症，药物与白蛋白的结合会有所减少，因而血中游离的药物水平升高（如激素约90%与血浆蛋白结合而具有生物活性的部分仅占10%左右），此时，即使常规剂量也可产生毒性或不良反应。低蛋白血症时，花生四烯酸和血浆蛋白结合减少，从而促使血小板聚集和血栓素（TXA_2）增加，后者可加重蛋白尿和肾损害。

（三）水肿　水肿是肾病综合征时最常见症状。由于血管内渗透压下降，血管内容量下降，激活肾素血管紧张素系统、交感神经、血管加压素系统，共同作用，导致肾小管重吸收增加，水钠潴留，形成水肿。机体自身具有抗水肿形成能力，其调节机制为：①当血浆白蛋白浓度降低，血浆胶体渗透压下降的同时，组织液从淋巴回流大大增加，从而带走组织液内的蛋白质，使组织液的胶体渗透压同时下降，两者的梯度差值仍保持正常范围；②组织液水分增多，则其静水压上升，可使毛细血管前的小血管收缩，从而使血流灌注下降，减少了毛细血管床的面积，使毛细血管内静水压下降，从而抑制体液从血管内向组织间逸出；③水分逸出血管外，使组织液蛋白浓度下降，而血浆内蛋白浓度上升。鉴于淋巴管引流组织液蛋白质的能力有限，上述体液分布自身平衡能力有一定的限度，当血浆胶体渗透压进一步下降时，组织液的胶体渗透压无法调节至相应的水平，两者间的梯度差值不能维持正常水平，才产生水肿。肾病综合征水肿患者血容量并不一定都减少，大多数患者血容量正常甚至增多，此时血浆肾素正常或处于低水平，提示肾病综合征的钠潴留，是由于肾脏调节钠平衡的障碍，而与低血容量激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统无关。肾病综合征水肿的发生不能仅以一个机制来解释。血容量的变化，仅在某些患者身上可能是造成水钠潴留、加重水肿的因素，可能尚与肾内某些调节机制的障碍有关。此外，水肿严重程度虽与病变严重性并无相关，但严重水肿本身如伴有大量胸腔、心包积液或肺间质水肿，则会引起呼吸功能困难和心肺功能不全；若患者长期低钠饮食和大量应用利尿药，尚可造成有效血容量减少性低血压甚至低血容量性休克。

（四）高脂血症　高脂血症是肾病综合征的主要特点之一。多种脂质成分改变，胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白（LDL-C）、极低密度脂蛋白（VLDL-C）、中间密度脂蛋白、脂蛋白a[LP(a)]升高，而高密度脂蛋白（HDL-C）降低或无改变。LDL-C/HDL-C升高，患者的心血管风险升高。肾病综合征时，高脂血症的产生是由于脂质产生增多而代谢减少所致。高胆固醇血症是由于肝脏过度合成胆固醇和脂蛋白B。胆固醇合成中一些重要的酶相对升高或降低是导致脂质代谢紊乱的重要起因。肝脏中合成胆固醇的限速酶3-羟基-3-甲基戊二酰辅酶A（HMG-CoA）还原酶升高而降解胆固醇的限速酶7α-羟化酶降低。此外，LDL受体不足，限制了肝脏对胆固醇的摄取。低HDL可能是由于尿中丢失重要的卵磷脂酶胆固醇脂肪酰转移酶（LCAT）。HDL降低，减少了HDL介导的肝外胆固醇的摄取。肾病综合征时高甘油三酯血症也是由于多种原因所致，包括脂蛋白脂酶、VLDL受体下调和甘油三酯脂肪酶损伤。由于脂质合成增多，LP(a)显著升高，而LP(a)是导致动脉粥样硬化的独立的危险因素。LP(a)以二硫键与载脂蛋白a结

合，而载脂蛋白 a 与血纤维蛋白溶酶原具有高度的相同性，它可以干扰血纤维蛋白溶酶原介导的纤维蛋白溶解过程，因此 LP(a)升高，血栓形成增加。高脂血症可以导致动脉粥样硬化、心肌梗死等心血管疾病风险增加。高脂血症也进一步加重肾脏损伤，肾病综合征时需积极降脂治疗，但降脂治疗困难。肾病综合征缓解可以有效地降低高胆固醇血症和高甘油三酯血症。所有的降脂药物均可应用，最有效地降脂药物是 HMA-CoA 还原酶抑制剂和胆酸隔离剂如考来烯胺和考来替泊。单独应用胆酸隔离剂可以有效地使胆固醇水平下降 30%，与 HMA-CoA 还原酶抑制剂合用时作用更强。HMA-CoA 还原酶抑制剂可以分别降低总胆固醇和 LDL-C10%和 45%，同时可降低甘油三酯、LP(a)水平。虽然神经纤维酸包括吉非贝齐和氯贝丁酯仅使胆固醇降低 10%～30%，但它们可以降低血中甘油三酯水平，升高 HDL HDL-C 水平。遗憾的是它们与肌病风险增加相关。烟酸可以有效降脂，但它的副作用如头痛、面红等限制了它的应用。目前应用最广的是 HMA-CoA 还原酶抑制剂。

（五）血中其他蛋白浓度改变 肾病综合征时多种血浆蛋白浓度可发生变化。如血清蛋白电泳中α_2和β-球蛋白升高，而α_1-球蛋白可正常或降低，IgG 水平可显著下降，而 IgA、IgM 和 IgE 水平多正常或升高，但免疫球蛋白的变化同原发病有关。补体激活旁路 B 因子的缺乏可损害机体对细菌的调理作用，为肾病综合征患者易感染的原因之一。纤维蛋白原和凝血因子Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ可升高；血小板也可轻度升高；抗凝血酶Ⅲ可从尿中丢失而导致严重减少；C 蛋白和 S 蛋白浓度多正常或升高，但其活性降低；血小板凝集力增加和β-血栓球蛋白的升高，可能是潜隐的自发性血栓形成的一个征象。

【常见并发症】

（一）感染 是最常见且严重的并发症。NS 患者对感染抵抗力下降最主要的原因是：①免疫抑制剂的长期使用引起机体免疫损害。②尿中丢失大量 IgG。③B 因子（补体的替代途径成分）的缺乏导致对细菌免疫调理作用缺陷。④营养不良时，机体非特异性免疫应答能力减弱，造成机体免疫功能受损。⑤转铁蛋白和锌大量从尿中丢失。转铁蛋白为维持正常淋巴细胞功能所必需，锌离子浓度与胸腺素合成有关。⑥局部因素。胸腔积液、腹水、皮肤高度水肿引起的皮肤破裂和严重水肿使局部体液因子稀释、防御功能减弱，均为肾病综合征患者的易感因素。细菌感染是肾病综合征患者的主要死因之一，严重的感染主要发生在有感染高危因素的患者，如高龄、全身营养状态较差、长期使用激素及（或）免疫抑制剂、严重低蛋白血症者。临床上常见的感染有：原发性腹膜炎、蜂窝织炎、呼吸道感染和泌尿道感染等。一旦感染诊断成立，应立即予以相应治疗，并根据感染严重程度，减量或停用激素和免疫抑制剂。

（二）静脉血栓形成 肾病综合征存在高凝状态，主要是由于血中凝血因子的改变。包括Ⅸ、Ⅺ因子下降，Ⅴ、Ⅷ、Ⅹ因子、纤维蛋白原、β-血栓球蛋白和血小板水平增加；血小板的黏附和凝集力增强；抗凝血酶Ⅲ和抗纤溶酶活力降低。因此，促凝集和促凝血因子的增高，抗凝集和抗凝血因子的下降及纤维蛋白溶解机制的损害，是肾病综合征产生高凝状态的原因和静脉血栓形成的基础。激素和利尿药的应用为静脉血栓形成的加重因素，激素经凝血蛋白发挥作用，而利尿药则使血液浓缩、血液黏滞度增加，高脂血症亦是引起血浆黏滞度增加的因素。

肾病综合征时，当血浆白蛋白<20g/L 时，肾静脉血栓形成的危险性增加。肾静脉血栓形成，在膜性肾病患者中可高达 50%，在其他病理类型中，其发生率为 5%～16%。肾静脉血栓形成的急性型患者可表现为突然发作的腰痛、血尿、尿蛋白增加和肾功能减退。慢性型患者则无任何症状，但血栓形成后的肾淤血常使蛋白尿加重，出现血尿或对治疗反应差，有时易误认为激素剂量不足或激素拮抗等现象而增加激素用量。明确诊断需做肾静脉造影，Doppler 血管超声、CT、MRI 等无创伤性检查也有助于诊断。血浆β-血栓蛋白增高提示潜在的血栓形成，血中α_2-抗纤维蛋白溶酶增加也被认为是肾静脉血栓形成的标志。外周深静脉血栓形成率约为 6%，常见于小腿深静脉，仅 12%有临床症状，25%可由 Doppler 超声发现。肺栓塞的发生率为 7%，仍有 12%无临床症状。其他静脉累及罕见。复旦大学附属中山医院肾脏科的一项研究对 60 例肾病综合征患者进行肾 CT 检查，发现 12 例（20%）有单侧或双侧肾静脉血栓形成。其中 4 例经肾动脉内注射尿激酶 20 万 U，3 例经肾静脉造影证实后，肾静脉导管内注入尿激酶 12 万 U，其余 5 例仅每日静脉内滴注尿激酶 4 万～8 万 U 和肝素 50～80mg，共 2～3 周，全部病例均获好转。

（三）急性肾损伤 为肾病综合征最严重的并发症。急性肾损伤的概念系指患者在 48 小时内血清肌酐绝对值升高 26.5μmol/L(0.3mg/dl)，或较原先值升高 50%；此外，每小时尿量<0.5mg/kg，且持续 6 小时以上。常见的病因为：①血流动力学改变：肾病综合征常有低蛋白血症及血管病变，特别是老年患者多伴肾小动脉硬化，对血容量变化及血压下降非常敏感，故当呕吐、腹泻所致体液丢失、腹水、大量利尿及使用抗高血压药物后，都能使血压进一步下降，导致肾灌注骤然减少，进而使肾小球滤过率降低，并因急性缺血后小管上皮细胞肿胀、变性及坏死，导致急性肾损伤；②肾间质水肿：低蛋白血症可引起周围组织水肿，同样也会导致肾间质水肿，肾间质水肿压迫肾小管，使近端小管鲍曼囊静水压增高，GFR 下降；③药物引起的急性间质性肾炎；④双侧肾静脉血栓形成；⑤蛋白管型堵塞远端肾小管，可能是肾病综合征急性肾衰竭的机制之一；⑥急进性肾小球肾炎；⑦肾炎活动；⑧心源性因素，特别是老年患者常因感染诱发心力衰竭。一般认为心排血量减少 1L/min，即

可使肾小球滤过率降低24ml/min，故原发性NS患者若心衰前血肌酐为177μmol/L(2mg/dl)，则轻度心衰后血肌酐浓度可能成倍上升，严重者导致少尿。

（四）肾小管功能减退　肾病综合征的肾小管功能减退，以儿童多见。其机制认为是肾小管对滤过蛋白的大量重吸收，使小管上皮细胞受到损害。常表现为糖尿、氨基酸尿、高磷酸盐尿、肾小管性失钾和高氯性酸中毒，凡出现多种肾小管功能缺陷者常提示预后不良。但肾小球疾病减少肾小管血供，肾小球疾病患者合并乙肝病毒感染导致肾小管损伤亦是肾小管功能减退的常见原因。

（五）骨和钙代谢异常　肾病综合征时血液循环中的维生素D结合蛋白(分子量65kDa)和维生素D复合物从尿中丢失，使血中1,25-$(OH)_2D_3$水平下降，致使肠道钙吸收不良和骨质对PTH耐受，因而肾病综合征常表现有低钙血症。此外体内部分钙与白蛋白结合，大量蛋白尿使钙丢失，亦是造成低钙血症的常见原因。

（六）内分泌及代谢异常　肾病综合征尿中丢失甲状腺结合蛋白(TBG)和皮质激素结合蛋白(CBG)。临床上甲状腺功能可正常，但血清TBG和T_3常下降，游离T_3和T_4、TSH水平正常。由于血中CBG和17羟皮质醇都减低，游离和结合皮质醇比值可改变，组织对药理剂量的皮质醇反应也不同于正常。由于铜蓝蛋白(分子量151kDa)、转铁蛋白(分子量80kDa)和白蛋白从尿中丢失，肾病综合征常有血清铜、铁和锌浓度下降。锌缺乏可引起阳痿、味觉障碍、伤口难愈及细胞介导免疫受损等。持续转铁蛋白减少可引起临床上对铁剂治疗有抵抗性的小细胞低色素性贫血。许多NS患者由于肾功能减退，血促红素水平下降产生贫血。尿中也丢失促红细胞生成素，加重贫血。此外，严重低蛋白血症可导致持续性的代谢性碱中毒，因血浆蛋白减少10g/L，则血浆重碳酸盐会相应增加3mmol/L。

【诊断与鉴别诊断】

临床上根据大量蛋白尿(3～3.5g/d)、低蛋白血症(<30g/L)、水肿和高脂血症四个特点，即可作出肾病综合征诊断；若仅有大量蛋白尿和低白蛋白血症，不伴水肿和高脂血症者也可考虑诊断，因可能在病程早期所致。确定肾病综合征后，应鉴别是原发或继发性；两者病因各异，治疗方法不一，一般需先排除继发性才能考虑原发性；故对常见继发性病因应逐一排除。继发性肾病综合征常伴有全身症状(如皮疹、关节痛、各脏器病变等)、血沉增快、血IgG增高、血清蛋白电泳γ球蛋白增多、血清补体下降等征象，而原发性则罕见。肾组织检查对病理类型诊断十分重要，对指导治疗十分有帮助，多数情况下也可作出病因诊断，但有时相同病理改变如膜性肾病，可由各种病因引起，故临床上必须结合病史、体征、实验室检查、病理形态、免疫荧光、电镜等检查作出综合诊断与鉴别诊断。

【治疗】

由于肾病综合征是一组疾病，因此一旦患者确诊为肾病综合征，需行肾活检，明确肾脏疾病病理类型，根据不同的病理类型，选择不同的治疗。儿童肾病综合征患者最常见的病理类型为微小病变，因此对于儿童患者先用糖皮质激素治疗。2012年KDIGO指南制定了儿童肾病综合征的治疗方案。

（一）儿童激素敏感肾病综合征(SSNS)的初始治疗

1. 推荐应用糖皮质激素(泼尼松或泼尼松龙)治疗至少12周。

2. 推荐口服泼尼松1次顿服(1B)，起始剂量为60mg/(m^2·d)或2mg/(kg·d)，最大剂量60mg/d。

3. 推荐口服泼尼松4～6周后改为隔日服用，剂量为40mg/m^2或1.5mg/kg(隔日最大剂量40mg)，逐渐减量，维持2～5个月。

（二）复发的SSNS应用糖皮质激素治疗

1. 对于非频繁复发的儿童SSNS

(1) 建议应用泼尼松1次顿服，起始剂量为60mg/(m^2·d)或2mg/(kg·d)，最大剂量60mg/d，直到患儿完全缓解至少3天。

(2) 完全缓解后，予泼尼松隔日顿服至少应用4周。

2. 对于频繁复发(FR)或激素依赖(SD)SSNS

(1) 建议每日应用泼尼松直到患儿完全缓解3天后，改为隔日泼尼松治疗至少3个月。

(2) 以最低剂量泼尼松隔日维持，以达到持续缓解且无明显副作用。

(3) 当隔日泼尼松疗效不好时，建议予最低剂量泼尼松每日应用，以达到持续缓解且无明显副作用。

(4) 对于泼尼松隔日维持治疗的患儿，当出现上呼吸道感染或其他感染时，建议予泼尼松每日治疗，以减少复发的风险。

（三）非糖皮质激素制剂治疗FR或SD SSNS

1. 推荐对FR或SD SSNS患儿，出现激素相关的副作用时，应用非糖皮质激素治疗。

2. 对FR SSNS患儿，推荐烷化剂、CTX或苯丁酸氮芥治疗。①对于SD SSNS患儿，建议烷化剂、CTX或苯丁酸氮芥治疗。建议CTX 2mg/(kg·d)应用8～12周(最大累积剂量168mg/kg)。②建议患儿糖皮质激素治疗获得缓解后才开始CTX治疗。③建议可用苯丁酸氮芥0.1～0.2mg/(kg·d)治疗8周(最大累积剂量11.2mg/kg)替代CTX。④不建议应用第2个疗程的烷化剂治疗。

3. 推荐应用左旋咪唑作为糖皮质激素替代药。建议应用左旋咪唑隔日2.5mg/kg至少12个月，但大多数患儿停用左旋咪唑后会复发。

4. 推荐钙调素抑制剂(CNI)——环孢素或他克莫司作为糖皮质激素替代药。

（1）建议起始环孢素剂量4～5mg/(kg·d)，用法为每日2次。

（2）当不能耐受环孢素副作用时，建议用他克莫司，起始剂量0.1mg/(kg·d)，分每日2次应用。

（3）治疗时需监测CNI血药浓度以减少毒副作用（未分级）。

（4）建议CNI至少应用12个月，因为多数患儿停用时会复发。

5. 建议用MMF作为糖皮质激素替代剂。建议MMF起始剂量1200mg/(m^2·d)，分每日2次应用，至少用12个月，因为多数患儿停用MMF时会复发。

6. 建议对于SD SSNS患儿，只有在联合应用泼尼松及糖皮质激素替代药仍反复复发，和（或）有严重治疗副作用时才考虑应用利妥昔单抗（rituximab）。

7. 对FR或SD SSNS不建议应用咪唑立宾作为糖皮质激素替代剂。

8. 对FR或SD SSNS不推荐应用硫唑嘌呤作为糖皮质激素替代剂。

（四）对SSNS患儿的免疫化治疗　为减少SSNS患儿感染的风险，患儿可接种肺炎葡萄球菌疫苗；患儿及其护理者每年接种流感疫苗。泼尼松剂量低于1mg/(kg·d)(＜20mg/d)或隔日2mg/kg（隔日＜40mg/d）时，可接种活疫苗。应用免疫抑制剂的患儿禁止接种活疫苗。健康监护者接种活疫苗，可减少感染传给免疫抑制患儿的风险，但接种后3～6周内，要避免患儿与接种者的胃肠道、尿道或呼吸道分泌物直接接触。与水痘感染密切接触的无免疫的患儿，若有条件应给予带状疱疹免疫球蛋白治疗。

（五）儿童激素抵抗肾病综合征（SRNS）

1. 评估儿童激素抵抗肾病综合征

（1）激素治疗至少8周尿蛋白不缓解的定义为激素抵抗。

（2）对SRNS患儿，需做诊断性肾活检；用GFR或eGFR评估肾功能；测定尿蛋白排泄量。

2. SRNS儿童治疗推荐

（1）建议连续应用CNI至少6个月，如果不能达到尿蛋白完全或部分缓解则停用。

（2）如果应用6个月后达到部分或全部缓解，则建议CNI至少连续应用12个月。

（3）建议CNI联合应用小剂量糖皮质激素。

3. 对SRNS患儿，推荐应用ACEI或ARB。

4. 应用CNI治疗失败的患儿　联合应用CNI和糖皮质激素不能达到尿蛋白部分或完全缓解的患儿，建议MMF、足量糖皮质激素或两者联合应用。对SRNS患儿，不建议用CTX治疗。

5. 对于治疗后完全缓解但复发肾病综合征的患者，可以应用任何一种药物再次治疗。如口服糖皮质激素；曾经治疗有效的免疫抑制剂；更换应用其他免疫抑制剂以减少可能存在的累积毒性。

参考文献

1. Appel，GB. Nephrotic syndrome//Goldman L and Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 22nd ed. Philadelphia：Saunders WB，2004.

2. Brenner，BM. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia：Saunders，2012.

第九节　微小病变肾病

刘红　丁小强

19

微小病变肾病（minimal change disease，MCD）是指临床表现为肾病综合征、光镜下无明显病理改变、电镜下以足细胞足突融合为特点的一类肾小球疾病。本病最早在1913年由Monk最早报道。

MCD是儿童肾病综合征最常见的病理类型，约占10岁以下儿童肾病综合征90%以上，10岁以上未成年人肾病综合征50%～70%，成人肾病综合征10%～20%。儿童MCD患者男女比例约为2～3：1，成年患者接近1：1。MCD在亚洲发病率较高，欧洲和北美相对较低，其中黑人又较白种人发病率低，这可能与环境、人种、不同单位肾活检指征掌握的差异有关。

【病因与发病机制】

微小病的发病机制可能为T淋巴细胞功能异常及循环中存在多种使毛细血管通透性增加的循环因子，损害了肾小球的电荷屏障，产生选择性蛋白尿。因为激素和烷化剂治疗MCD有效，病毒如麻疹病毒感染时由于抑制了细胞免疫，可使MCD缓解。此外，从来源于MCD患者的T细胞杂交瘤中提取到的肾小球通透因子可引起类似MCD症状。T细胞产生的某些淋巴因子，使肾小球毛细血管壁通透性增加，当去除这些通透因子，则肾脏毛细血管的通透性恢复正常。临床也观察到反复发作的MCD患者肾脏移植给其他患者后，蛋白尿消失，证实循环中可能存在使毛细血管通透性增加的因子。部分MCD与病毒感染、药物、恶性肿瘤及变态反应有关。某些患者发病前有药物反应史。非甾体类抗炎药（NSAID）尤其是布洛芬可引起MCD，其他相关药物还有干扰素、青霉素和利福平等。MCD偶尔与淋巴瘤有关，通常是霍奇金病；也可伴实质性肿瘤发生，出现明显的副肿瘤综合征现象。MCD还与变态反应有关，去除致变态原可缓解蛋白尿。MCD还与造血干细胞移植后的移植物抗宿主反应相关。

【病理】

光镜：肾小球形态结构大致正常，毛细血管壁不增厚，开放良好。近端小管上皮细胞中可见双折光的脂质小滴和

PAS染色阳性的蛋白小滴。间质水肿罕见，即使在严重肾病综合征和全身水肿的患者亦如此。若MCD伴可逆性急性肾衰竭综合征，则可见局灶性近端小管上皮扁平化。

免疫荧光：MCD大部分患者无免疫球蛋白和补体沉积，偶可见系膜区IgM和C3弱阳性[一般不超过(+)]，如果电镜下没有看到系膜区电子致密物沉积，仍符合微小病变诊断。

电镜：微小病变在电镜下的特征表现为广泛的足细胞足突消失（effacement of podocyte foot processes），肾小球脏层上皮细胞足突消失、融合、空泡变，裂孔闭塞，微绒毛形成，但这并非特异性的，因为任何导致严重蛋白尿的疾病肾小球均有此改变。病变程度与尿蛋白量并不一致，但与肾小球滤过率(GFR)下降程度一致。病变活动时足突广泛消失，融合；病情缓解时足突消失程度减轻。其他电镜表现还有足突细胞肥大、胞饮泡增多、胞浆内脂质和蛋白小滴增多、游离面微绒毛变形等。毛细血管袢上的内皮细胞裂孔常正常，小球基底膜不增厚。

【临床表现与并发症】

儿童发病高峰年龄在2～6岁。成人以30～40岁多见，60岁以上患者的肾病综合征中，微小病变性肾病的发生率也不低。儿童中男性为女性2倍，成人男女比例基本相似。约1/3患者患病前可有上呼吸道感染或其他感染。起病大多较急，临床表现为单纯性肾病综合征即严重蛋白尿、低蛋白血症、高脂血症和水肿，占儿童肾病综合征的90%，成人的20%。儿童MCD常出现胸腔积液和腹水，出现腹痛时可能合并腹膜炎，常有肝脏增大伴疼痛，水肿严重时甚至累及外生殖器。儿童中有中度高血压者占13%～30%，成人较儿童多发。血肌酐在发病时可有轻度上升。高血压和血肌酐升高均可随肾病综合征的缓解而恢复正常。但在60岁以上成人，可出现严重的高血压，肾功能不全也更为多见。MCD常有脂尿，偶见镜下血尿（尤其是成人），肉眼血尿罕见，无红细胞管型。由药物所致的MCD患者不仅有蛋白尿，而且大部分有因急性小管间质性肾炎所致的脓尿和肾功能不全，停药后大部分患者蛋白尿即能缓解，但脓尿和肾功能完全恢复可能需花数周甚至数月的时间。变态反应相关的MCD常伴有过敏表现如皮疹、IgE水平升高等。

MCD的并发症有可逆性急性肾衰竭综合征，成人发病率高于儿童。研究显示出现此综合征的MCD患者一般年龄偏大，血压较高，发病时尿蛋白量高，尿中可出现肾小管细胞管型和颗粒管型。肾活检显示动脉粥样硬化，可出现灶性小管上皮细胞扁平化，类似于缺血性急性肾衰竭的病变。患者肾功能均能恢复，但其中一部分可能需要透析支持后才能恢复。因此在治疗老年MCD患者时要注意是否伴急性肾衰竭，在糖皮质激素治疗的同时可能还需要给予透析支持以帮助患者顺利度过。另一并发症是骨密度降低，可能是由于糖皮质激素的作用及维生素D缺乏所致。

【实验室检查】

MCD特点为严重的蛋白尿。小于15%的患者出现镜下血尿，肉眼血尿罕见。部分患者随着血浆蛋白的迅速降低出现血液浓缩，血红蛋白和血细胞比容增高。由于高纤维蛋白原和低白蛋白血症，血沉增快。血清总蛋白降至45～55g/L，白蛋白浓度通常低于20g/L，甚至低于10g/L。血总胆固醇、低密度脂蛋白、甘油三酯水平升高，由于高脂血症，可以出现假性低钠血症，而低白蛋白血症使血钙降低。病情严重患者出现血液黏滞度升高，红细胞聚集，血纤维蛋白溶原酶和抗血栓因子Ⅲ减少，从而促进血栓形成。患者肾功能一般正常（部分患者发病时血肌酐可轻度升高），但老年患者可出现急性肾衰竭。发作期IgG浓度一般很低，复发患者更为明显，故易于感染。IgM在发作期及缓解期均轻度增高，IgA亦升高。半数以上患者IgE升高，表明疾病与过敏相关。血补体正常。

【诊断与鉴别诊断】

根据患者临床表现及实验室检查结果，诊断肾病综合征并不困难。微小病变的明确诊断有赖于肾组织活检。在成年人肾病综合征，微小病变并不是最主要的病理类型，为进行鉴别及指导治疗，肾活检是必要的。在儿童肾病综合者患者，常常不首先进行肾活检，即按照微小病变进行激素正规治疗。但对于激素依赖、激素抵抗、频繁复发及需要应用免疫抑制剂的儿童患者，也应进行肾活检。

诊断原发性微小病变之前应当排除继发性微小病变，常见的继发性因素包括病毒感染、药物、肿瘤及过敏反应，见表19-6-7。

表19-6-7　致继发性微小病变的相关因素

药物
NSAID
α干扰素
锂：罕见（通常导致慢性间质性肾炎）
金：罕见（通常导致膜性肾病）
过敏
花粉
屋尘
昆虫叮咬
免疫接种
恶性病
霍奇金病
蕈样肉芽肿
慢性淋巴细胞性白血病：不常见（通常与膜增生性肾小球肾炎相关）

与微小病变肾病关系较密切的是淋巴瘤，尤其是霍奇金淋巴瘤。有些实体瘤伴发微小病变，有时甚至出现在肿瘤发现前。因此不论是儿童还是成人患者，进行肿瘤方面的筛查是很有必要的。

部分微小病变与过敏反应存在联系，常见的如花粉和食物。在这些患者，最重要的是去除过敏原，往往可以显著减轻蛋白尿。但寻找过敏原是困难的，尤其存在于食物中的过敏原，因此应详细询问患者过敏史，找出可能的过敏原。

【治疗方案】

微小病变很少能自动缓解，因此必须积极治疗，否则易因脂质紊乱、动脉粥样硬化、感染等产生较高的死亡率。治疗的目的是达到尿蛋白缓解。儿童微小病变对糖皮质激素非常敏感，首选治疗是正规激素口服治疗。在未行肾活检时，激素敏感甚至可以作为诊断微小病变的证据。治疗方案同儿童肾病综合征激素敏感或抵抗的治疗方案(图 19-6-8)，治疗疗效判断见表 19-6-8。成人 MCD 则疗效较儿童差，糖皮质激素治疗后起效慢，部分患者起始激素治疗 3～4 个月才起效，且只有约 75%的患者激素治疗有效。超过半数的患者尿蛋白缓解后会复发，超过 1/3 的成人患者会频繁复发可成为激素依赖型。40%儿童 MCD 至成人时会复发。与儿童相比，成人 MCD 的治疗时间更长。成人 MCD 糖皮质激素治疗的前瞻随机对照研究较少，多是参考儿童激素治疗方案(图 19-6-9)。2012 年 KDIGO 指南推荐用激素治疗。泼尼松或泼尼松龙 1mg/kg(最大剂量 80mg/d)每日顿服或 2mg/kg 隔日顿服。在患者能耐受的情况下，若尿蛋白缓解，则起始剂量的激素最少应用 4 周，若尿蛋白不缓解，可延长足量激素应用时间，但最长不超过 16 周。尿蛋白完全缓解后，激素每周减量 5～10mg，整个疗程为 6 个月。如果患者有应用激素的相对禁忌证或不耐受足量的激素治疗(如未控制的糖尿病、精神症状、严重的骨质疏松)，建议应用口服环磷酰胺或钙调磷酸酶抑制剂治疗(CNI)。对于频繁复发的成人 MCD，可再次重复应用上述的足量激素诱导和逐渐减量的治疗方案。

对于频繁复发或激素依赖的成人 MCD，建议口服 CTX2～2.5mg/(kg·d)，治疗 8 周。对于应用 CTX 后仍复发或希望保留生育功能的患者，建议 CNI 环孢素 3～5mg/(kg·d)或他克莫司 0.05～0.1mg/(kg·d)，分 2 次用，应用 1～2 年。对于不耐受激素、CTX 和 CNI 治疗的患者，建议用 MMF 每次 0.5～1.0g，每日 2 次，应用 1～2 年。

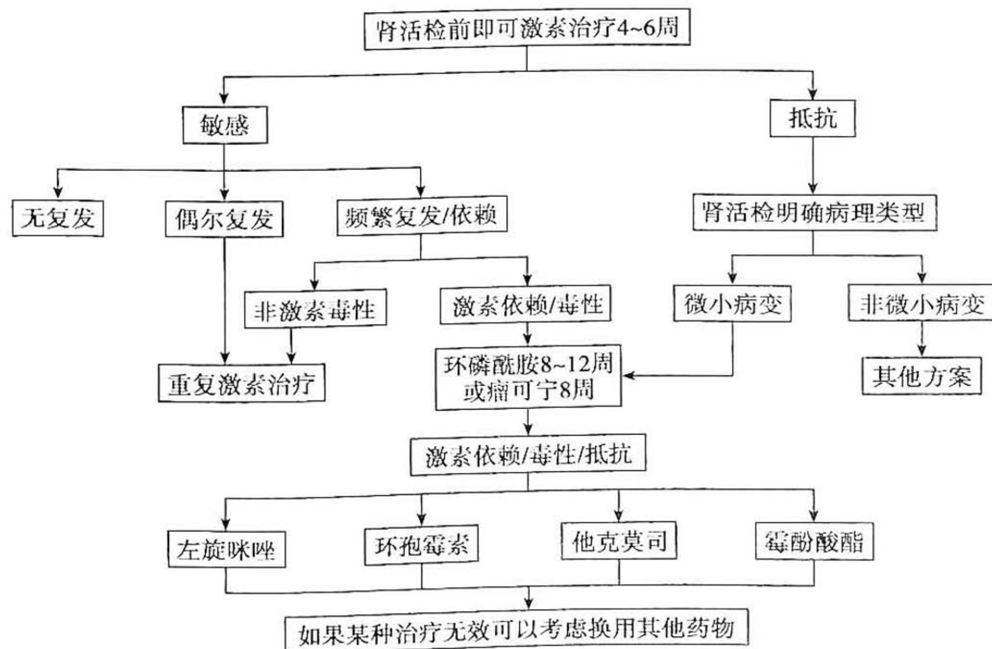


图 19-6-8 儿童肾病综合征治疗方案示意

表 19-6-8 微小病变对糖皮质激素治疗后的反应

完全缓解：尿蛋白定性转阴或定量<0.3g/24h	激素抵抗：对足量激素治疗无反应(儿童 8 周，成人>12 周)
部分缓解：尿蛋白下降至≤基线值 50%	非频繁复发：在激素治疗缓解后 6 个月内有 1 次复发
激素敏感：足量激素治疗 8 周内缓解	频繁复发：在激素治疗缓解后 6 个月内有 2 次及以上复发
激素依赖：足量激素治疗缓解，在激素减量时或停激素后 2 周内复发	首次发作时激素治疗可缓解，复发时对激素无反应

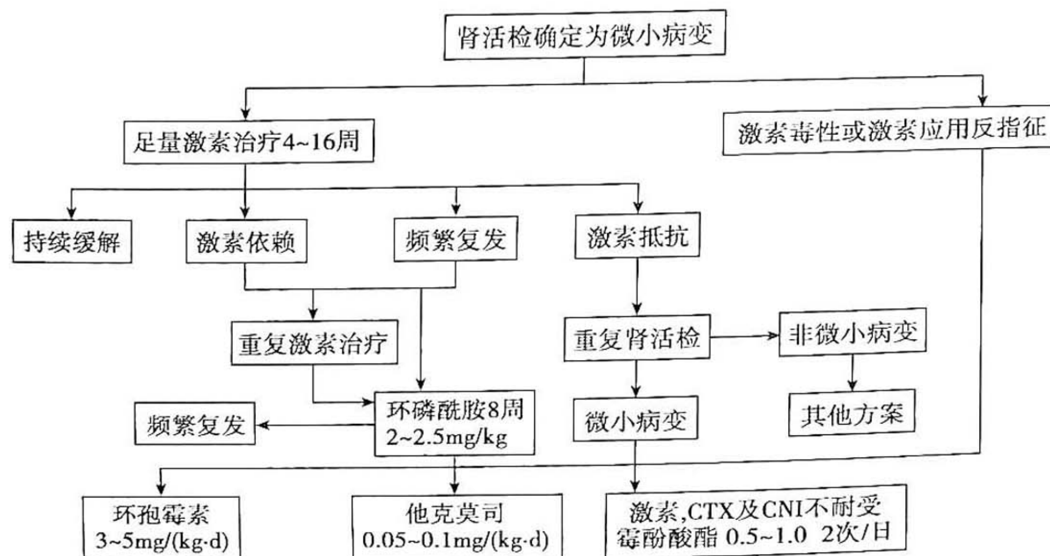


图 19-6-9　成人微小病变肾病治疗方案示意

约10%的成人MCD经足量激素治疗16周尿蛋白不缓解，称为激素抵抗MCD。对于激素抵抗的患者MCD患者要重新评估病情，应重新进行肾活检明确是否为局灶节段肾小球硬化(FSGS)，FSGS的疗效和预后均差于MCD。对于激素抵抗的MCD的治疗目前尚缺乏足够的RCT研究，治疗原则同FSGS的治疗。

如果MCD患者病情严重，甚至出现AKI，需要透析治疗时，仍需同时使用糖皮质激素作用为一线治疗。一小样本的研究显示，儿童MCD患者至成人时MCD复发，但这些患者的心血管风险并未升高，因此儿童期间短暂的高脂血症并不意味着远期心血管风险增加。故对于MCD伴高脂血症的患者，不建议应用他汀类降脂药物。严重NS，积极利尿治疗的MCD患者应用ACEI或ARB易出现AKI，因此对血压正常的MCD患者不建议应用ACEI或ARB降尿蛋白。

CNI和MMF是否可以替代糖皮质激素作用为一线药物治疗成人MCD及其疗效目前尚无定论；CNI如环孢素和他克莫司是否更优于CTX；利妥昔单抗(Rituximab)、左旋咪唑治疗反复复发及激素抵抗MCD的疗效；反复复发及激素抵抗MCD患者远期心血管、代谢、感染、骨病的风险及治疗对其的影响也需临床进一步研究。

参考文献

1. Tall MW, Chertow GM, Marsden PA et al. Primary Glomerular Disease//Brenner BM. Brenner and Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2012.

2. Sepe V, Libetta C, Giuliano MG, et al. Mycophenolate mofetil in primary glomerulopathies. Kidney Int, 2008, 73(2): 154-162.

3. Gulati S, Prasad N, Sharma RK, et al. Tacrolimus: a new therapy for steroid-resistant nephrotic syndrome in children. Nephrol Dial Transplant, 2008, 23(3): 910-913.

第十节　局灶节段性肾小球硬化症

袁敏　丁小强

局灶节段性肾小球硬化症(focal segmental glomerulosclerosis, FSGS)是一种包括多种病因及发病机制在内的临床病理综合征的诊断。临床主要表现为蛋白尿、肾病综合征，主要病理表现为部分肾小球(局灶)及部分肾小球毛细血管袢(节段)发生硬化性改变。随着病变发展，肾小球逐渐弥漫硬化，甚至出现球性硬化。病变首先累及肾皮质深层的髓旁肾小球；早期就可以出现明显的肾小管-间质病变。FSGS可为原发性或继发于其他各种疾病，随着诊断水平的不断提高，本病发病率有逐年增高趋势。本病对各种治疗的反应均较差，疾病呈慢性进行性过程，最终发生慢性肾衰竭。

【分类】

(一) 原发型(特发性)FSGS

1. 非其他类型FSGS(NOS型)。
2. 尖端型FSGS。
3. 塌陷型FSGS。
4. 细胞型FSGS。
5. 门周型FSGS。

(二) 继发型FSGS

1. HIV感染。
2. 静脉毒品(海洛因)滥用。
3. 其他药物(帕米磷酸、干扰素)。
4. 基因异常(in podocin、α辅肌动蛋白4、TRPC-6)。
5. 肾小球肥大

(1) 病态肥胖。

（2）镰状细胞病。

（3）发绀型先天性心脏病。

（4）缺氧性肺病。

6. 肾单位减少

（1）单侧肾发育不全。

（2）先天性肾单位减少症伴代偿性肥大。

（3）反流间质性肾炎。

（4）局灶性肾皮质坏死后。

（5）肾切除术后。

在过去20年中，FSGS发病率有所增长。该增长可能由于患该疾病的患者确实增多，也有可能由于疾病定义较前明确，更容易借助肾脏病理诊断而导致。不论何种原因，过去20年原发性FSGS在成人肾脏病中的发病率从低于10%上升到约25%。其中塌陷性FSGS以及继发于肥胖的FSGS的增长占很大的比例。此外，多项研究表明美国黑人患病率明显高于白人。

【病理】

（1）光镜：肾小球病变呈局灶性（仅累及部分肾小球）、节段性（受累肾小球的节段小叶硬化）分布是本病特征性的病变。各个肾小球的病变程度轻重不一，节段性硬化的范围亦不相同，一般肾皮质深层髓旁肾单位的肾小球节段硬化出现最早，也最明显。硬化处组织PAS染色强阳性，嗜银，受损肾小球毛细血管袢的内皮下和塌陷的毛细血管袢可见透明样变的物质，即所谓的“透明滴”。节段硬化的肾小球内可见泡沫细胞（单核巨细胞吞噬低密度脂蛋白形成），并可见节段袢与邻近的囊壁粘连。炎性细胞常聚集在节段硬化处。未硬化的肾小球病变轻微或呈弥漫性系膜基质增生改变。硬化肾小球比例较高时，相对完好的肾小球体积代偿性增大。在肾小管常可见到基底膜局灶增厚和萎缩，伴间质细胞浸润及纤维化。小动脉内膜玻璃样物质沉积和小动脉透明样变亦很常见。

按2004年国际肾脏病理学会FSGS病理分型标准，光镜下FSGS可分为五型：门周型、细胞型、顶端型、塌陷型和非其他类型（NOS型）。

（2）免疫荧光：非硬化性肾小球节段通常不会有免疫荧光着色或补体沉积，硬化节段毛细血管袢通常有C3、C1q、IgM呈不规则颗粒状、团块状或结节状沉积，其他血清成分在硬化区域较少见。

（3）电镜：FSGS的超微结构特点为非特异性，电镜的作用主要是识别易根据光镜误诊为FSGS的肾小球瘢痕的其他病因。肾小球上皮细胞呈广泛的足突融合，这种融合病变不仅见于光镜下有节段硬化的肾小球，也出现于基本正常的肾小球。系膜基质增多，毛细血管塌陷，电子致密物沉积，上皮细胞和内皮细胞空泡变性。

【发病机制】

原发性FSGS机制尚不清楚。本病在不同人种间的发病率具有显著差异，特别是美国黑人发病率高、预后差，提示遗传背景在其发病机制中起重要作用。有报道本病于MHC抗原全部相同的供肾移植后复发率达82%，不完全相同的亲属供肾者复发率为53%，而其他异体供肾复发率仅35%，也提示遗传因素的重要作用。本病在移植肾中较快复发，提示本病是一种全身性疾病。在肾小球硬化区可见IgM及C3颗粒样沉积，支持本病为免疫复合物性疾病，但IgM及C3的沉积也可能是继发性的。切除大鼠5/6的肾则肾脏迅速发生局灶节段性硬化，提示血流动力学改变也是重要的发病因素。在致病因素作用下，肾小球内各种固有细胞都受到不同程度的刺激，产生出大量的细胞因子介导固有细胞的活化，造成细胞外基质产生增多、血浆渗出，进而使毛细血管袢塌陷、闭塞，硬化逐渐形成。在这一过程中，肾小球脏层上皮细胞——足细胞，是主要的参与细胞。另外，有人认为足突细胞受损和足突融合，不仅使小球基膜上阴离子电化学屏障受损，且使小球基膜剥离，与壁层上皮细胞粘连成为节段硬化的前提。此外，有研究认为本病与高脂血症、系膜基质合成与降解失调、病毒或毒素介导的损伤等有关。

【临床表现】

本病临床表现无特异性，所有年龄均可发病，但多数发病年龄在25～35岁，男性高于女性，黑种人多见。

所有患者均有不同程度的蛋白尿，50%可表现为肾病综合征，占原发肾病综合征的5%～20%。半数以上患者有血尿，多为镜下血尿，偶有肉眼血尿。约1/3患者有不同程度的肾功能不全，1/3患者可有高血压。

成人和儿童FSGS临床表现有所不同，儿童蛋白尿多见，成人高血压多见。不同病理类型临床表现也不尽相同。例如，门周型伴肾小球肥大的FSGS患者蛋白尿程度相比不伴肾小球肥大患者要轻；与非特异型FSGS相比，塌陷型FSGS常有严重蛋白尿和肾功能不全，但高血压比例较少；尖端型FSGS则常以急性水肿起病。

【实验室检查】

低蛋白血症在FSGS患者中常见，血清蛋白均有不同程度下降，尤其在塌陷型及尖端型FSGS患者。FSGS中血清补体一般正常，免疫球蛋白可降低，高脂血症多见。

【诊断与鉴别诊断】

由于FSGS病变呈局灶节段分布的特点，所以容易漏诊，并且应注意除外其他肾小球疾病引起的类似病理改变，如IgA肾病、狼疮性肾炎、轻链沉积病、Alport综合征等，另外本病还应与肾小球轻微病变及轻度系膜增生性肾小球

肾炎相鉴别，对于经正规糖皮质激素治疗无效的患者应警惕FSGS可能，必要时重复肾活检。确诊FSGS后还应注意排除继发因素。

【治疗】

大剂量长期激素治疗是成人及儿童FSGS的主要治疗。国际儿童肾脏病研究协会推荐初始用泼尼松60mg/(m²·d)，最多用到80mg/d，4周后减到40mg/(m²·d)(最多60mg/d)，疗程分为7天、4周或4周以上。大剂量、长疗程的泼尼松有利于诱导缓解。因此为达到缓解，泼尼松需持续16周服用。成人完全缓解平均需3～4个月。对于复发患者，重复激素疗程可能再次达到缓解，需延长疗程(>6个月)。对于频繁复发的激素依赖性患者，可加用环孢素。

激素抵抗性患者，加用环磷酰胺或环孢素A(CsA)可能会有一定效果。CsA治疗FSGS有较多的证据支持。一般常用CsA剂量为5～6mg/(kg·d)口服，大部分患者于1个月内起效，但75%的患者在减量或停用时复发。CsA有严重的肾毒性副作用，对于慢性肾功能不全及已有严重小管间质病变的FSGS患者，CsA可加快其进展。肾功能异常者起始剂量宜为2.5mg/(kg·d)，血肌酐在221μmol/L(2.5mg/dl)以上者忌用，若4～6个月后仍无反应，应予停药。通常在CsA治疗获得缓解后12个月以上缓慢减量，以减少复发。吗替麦考酚酯(MMF)对部分激素或CsA不敏感的FSGS患者可能有效果，建议剂量为750～1500mg/d，分两次口服。其他免疫抑制剂如他克莫司(普乐可复，FK-506)、西罗莫司尚有待于进一步研究。

ACEI/ARB在FSGS中得到试用，能改善FSGS的肾脏病症，且远期预后良好，因此该治疗应在其他抗炎及免疫抑制疗法基础上使用，即使其有高血钾、减少肾小球滤过率等副作用，仍应酌情使用。

【病程与预后】

FSGS患者一般总体预后相对较差，约半数患者在10年内发展为ESRD。

与预后有关的因素有：①蛋白尿程度。②发病时肾功能：发病时血肌酐水平升高者预后不佳。③病理中的慢性病变：肾间质纤维化或小管萎缩者预后不佳。④患者肾病综合征的临床症状是否得到缓解是有效的预后指标之一，病症缓解的患者肾脏预后远好于未缓解者。完全缓解或部分缓解患者仅有不到15%在5年内发展为ESRD，而有高达50%未缓解者在6年内发展成为ESRD。⑤病理类型：由于很大部分尖端型FSGS患者对糖皮质激素治疗有效，此类患者长期预后一般好于其他类型FSGS，其次是门周型和NOS型，而细胞型和塌陷型预后最差。不足5%的原发性FSGS者可自发性缓解。

参考文献

1. D'agti VD, Fogo AB, Brujin JA, et al. Pathologic classification of segmental glomerulosclerosis: a working proposal. Am J Kidney Dis, 2004, 43(2): 368-382.

2. Brenner, BM. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2012.

3. Goldman. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2011.

第十一节　膜性肾病

刘红　丁小强

膜性肾病(membranous nephropathy，MN)是以大量蛋白尿或肾病综合征为主要表现，病理上以肾小球毛细血管基膜均匀一致增厚、有弥漫性上皮下免疫复合物沉积为特点，一般不伴有细胞增殖的一组疾病，分特发性膜性肾病(idiopathic membranous nephropathy，IMN)与继发性膜性肾病两类，导致继发性MN的病因很多，临床诊断时应仔细鉴别。本节主要介绍特发性膜性肾病。

【病因与发病机制】

特发性膜性肾病是一种免疫介导的疾病，目前更倾向于是一种自身免疫性疾病，原位免疫复合物沉积于肾小球基膜的上皮侧，导致免疫损伤和炎症。目前已经明确导致成人IMN的自身抗原包括足细胞抗原M型磷脂酶A2受体(M-type phospholipase A2 receptor，PLA2R)和导致少数新生儿IMN的足细胞中性内肽酶(Neutral endopeptidase，NEP)。在20世纪50年代Walter Heymann采用大鼠近端肾小管上皮细胞刷状缘提取物(FxlA)免疫Lewis大鼠，建立了类似于人膜性肾病改变的主动型Heymann肾炎模型，此后进一步通过FxlA免疫兔后提取相应抗体注射至大鼠，诱导大鼠肾小球上皮下免疫复合物沉积并出现蛋白尿，建立了被动型Heymann肾炎模型。被动型Heymann肾炎模型的建立表明膜性肾病中免疫复合物系肾小球原位沉积，而非来源于循环免疫复合物或抗原种植，靶抗原应该是肾小球中的某特殊组分。在20世纪80年代初，终于鉴定出此抗原并命名为Megalin。但是Heymann肾炎并不能完全阐明人特发性膜性肾病的发病机制。首先Megalin在人类足细胞并不表达，甚至与Megalin结构相似的抗原在人类足细胞也未被发现。其次，Heymann肾炎肾小球中沉积的IgG抗体很容易激活补体经典途径，但是，在人类MN中沉积的IgG主要为亚型IgG4，它不能激活补体经典途径。2002年，Debiec发现新一组新生儿特发性膜性肾病由于先天性足细胞NEP缺乏的母亲妊娠中产生抗NEP抗体，通过胎盘作用于胎儿肾小球基底膜的NEP产生原位免疫复合物致病，并鉴定出NEP是导致IMN的自身抗体。

但抗 NEP 抗体仅在特定人群中检出，并非是大多数 IMN 患者的致病抗原。2009 年，Beck 等发现了足细胞抗原 M 型 PLA2R 是成人 IMN 的靶抗原，70%的患者体内可找到此抗 PLA2R 抗体，且为 IgG4 亚型。在继发性膜性肾病和其他类型肾小球疾病中，则少见此抗体存在。免疫复合物形成后激活补体，激活补体，形成膜攻击复合物 C5b-9，它可导致足细胞功能和结构受损，释放活性氧，启动脂质氧化应激，花生四烯酸产生增加，足细胞的骨架蛋白和 GBM 结构遭到破坏，最终形成蛋白尿。在 IMN 中，上皮下免疫复合物以 IgG4 沉积为主，它只能激活补体替代途径，而 IgG1 和 IgG3 可同时激活经典途径和替代途径。IgG4 由 B 细胞产生，因此，抑制 B 细胞增殖将来可能成为膜性肾病一个新的靶向性治疗措施。特发性膜性肾病与免疫遗传学指标可能相关，英国等一些欧洲国家特发性膜性肾病患者 HLA-DR3 检出率较高，而日本特发性膜性肾病患者 HLA-DR2 检出率居多，美国、英国本病患者有 B18-BfF1-DR3 单型阳性者往往较其他类型预后差。特发性膜性肾病患者的足细胞的结构、数目及足细胞相关蛋白分布异常，提示膜性肾病也是一种足细胞病。

继发性膜性肾病主要由循环免疫复合物所致。

【病理】

早期肾脏肿大、苍白，慢性肾衰竭晚期肾脏大小仍正常或略小。本病光镜和电镜下病理特点为上皮下免疫复合物沉积和基底膜增厚及变形。IMN 的免疫复合物只分布在毛细血管袢而不分布在系膜区，一般无内皮或系膜细胞增生。继发性膜性肾病由循环免疫复合物引起，免疫复合物除分布于毛细血管袢外，还可在系膜区沉积，系膜区有电子致密物沉积。免疫荧光检查可见 IgG、C3 呈细颗粒状弥漫性沉积于肾小球毛细血管袢，IMN 以 IgG4 沉积为主，而继发性 MN 则以 IgG 的其他亚型沉积为主。有时可见 IgM 及纤维蛋白。肾间质可见以淋巴细胞为主的细胞浸润，其程度与其肾病综合征和肾功能程度损害明显相关。根据光镜和电镜所见，本病可分为四期，见表 19-6-9。

表 19-6-9 膜性肾病的病理分期

分期	光 镜	免疫荧光	电 镜
Ⅰ期	HE、PAS 染色时肾小球毛细血管壁基本正常，PASM 染色时可见节段分布的细小的上皮下嗜复红物，未见“钉突”，内皮细胞、系膜细胞及袢腔多不受累	免疫球蛋白 IgG 及补体 C3 沿基膜颗粒状分布	上皮下电子致密物小，形态不规则，稀疏分布，基膜致密层正常，钉突不明显，壁层上皮细胞改变明显，胞浆富细胞器，邻近致密物的脏层上皮足突增宽，内见较多聚集微丝
Ⅱ期	肾小球毛细血管袢基膜弥漫均匀一致性增厚，上皮侧梳齿状“钉突”形成，弥漫分布	免疫复合物呈颗粒状弥漫分布于基膜上皮侧，有时呈假线状。继发性膜性肾病如 SLE 时，系膜区免疫复合物沉积不仅包括免疫球蛋白和补体，而且强度明显大于上皮侧。IMN 沉积的免疫复合物沉积主要是 IgG、C3，约占 20%～40%，IgA 及 IgM 少见	上皮侧电子致密物及钉突显而易见，其大小、形态多较规则，均匀一致分布。脏层上皮细胞胞浆丰富，含较多细胞器，足突融合，系膜区尚属正常
Ⅲ期	肾小球毛细血管袢基膜明显增厚，“钉突”较大，多数区域融合，连接成片，形成一层类似于基膜样的物质将沉积物包绕	肾小球毛细血管袢上皮侧沉积物体积增大，散在分布，逐渐融合于基膜之中，废弃的肾小球中也可见阳性的免疫球蛋白和补体	肾小球基膜致密层明显增厚，外侧缘（上皮侧）不规则，增厚的致密层中及上皮侧仍可见电子致密物。脏层上皮细胞足突融合，微绒毛化均较Ⅱ期病变明显
Ⅳ期	肾小球废弃增多，除肾小球基膜明显增厚外，袢腔变狭窄。半薄切片 PASM-Masson 染色有时可见明显增厚的基膜呈“链条”或假双轨样改变。有时可发生局灶透明变性或硬化，罕见新月体形成	同Ⅲ期	致密层明显增厚，被包绕至膜中的电子致密物有的已开始溶解，出现透亮区。内皮下沉积和系膜区增殖多见于继发性膜性肾病

19

【临床表现】

特发性膜性肾病可见于任何年龄，但以成人多见，平均发病年龄35岁左右，男：女为2：1，约占成人肾病综合征的20%～40%，在原发性肾小球疾病中约占10%。起病隐匿，少数有前驱感染史。15%～20%以无症状性蛋白尿为首发症状，80%表现为肾病综合征。蛋白尿为非选择性。30%～50%成人患者有镜下血尿，肉眼血尿罕见。早期血压多正常，随病程进展约50%出现高血压，可随肾病缓解而恢复正常。80%有不同程度水肿，重者可有胸水、腹水等体腔积液。本病早期肾功能多正常，约30%缓慢进展为慢性肾功能减退，部分进入终末期肾病，需要透析或移植治疗。本病较易合并抗肾小球基底膜型新月体肾炎，可能由于基底膜受损引起膜抗原裸露或释放，导致抗基底膜抗体形成。血清中可能检测到抗基底膜抗体和抗中性粒细胞抗体。因此，如果病情稳定的患者出现迅速的肾功能减退和快速进展性肾炎样表现，应高度警惕此并发症的可能。

特发性膜性肾病的另一显著特点是易合并静脉血栓，发生率各报道差异颇大，此可能与各报道中患者的病情、诊断血栓的方法等因素有关。血栓形成可见于任何部位，但以肾静脉血栓相对多见，约为4%～52%。急性肾静脉血栓形成表现为突然出现的腰痛，伴肾区叩击痛。尿蛋白突然增加，常出现肉眼血尿、白细胞尿和高血压，超声波检查见病侧肾脏增大。双侧肾静脉血栓形成可致少尿和急性肾损伤。慢性肾静脉血栓形成表现为肾病综合征加重，并出现肾小管功能损害表现如肾性糖尿、氨基酸尿和肾小管性酸中毒等。核素肾图及CT亦有助于诊断，确诊需作肾静脉造影。肺、脑、心和下肢等部位血栓可有相应表现，需特别警惕的是，栓子脱落可导致猝死。

【辅助检查】

蛋白尿是膜性肾病最显著的特点。80%以上的患者尿蛋白＞3g/d，部分患者甚至可＞20g/d。严重患者出现低白蛋白血症及其他蛋白如IgG的丢失。血脂蛋白升高，常见LDL和VLDL升高。30%～50%的患者发病时可有镜下血尿，但不足4%的成人患者会出现肉眼血尿，但儿童肉眼血尿的发生率较成人高，发病时患者的肾功能正常或仅轻度减退。补体C3和C4水平通常正常，在一些活动性膜性肾病患者，尿中可检测出膜攻击复合物C5b-9，病变静止时，其排出减少。膜性肾病患者有高凝倾向。血纤维蛋白原升高，循环中前凝血因子升高，抗凝因子如抗凝血酶Ⅲ降低。静脉血栓形成时静脉造影、Doppler超声和磁共振检查可发现栓子。

继发性膜性肾病，行乙肝标志物、丙肝抗体、抗核抗体（ANA）、抗双链DNA（SLE标志）、补体C3、C4及冷球蛋白等检查可能有阳性发现。部分患者抗肾小球基底膜抗体（抗GBM）和抗粒细胞胞浆抗体（ANCA）可阳性，肿瘤相关性者检查胸片、结肠镜、大便隐血、女性乳房X线照相等，肿瘤标志物如CEA和PSA等可能有阳性发现。干细胞移植患者，需明确是否有明确的移植物抗宿主反应，这亦可能与继发性膜性肾病相关。

【诊断与鉴别诊断】

成人以大量蛋白尿尤其是以肾病综合征为主要表现者，应疑及本病，确诊靠肾病理学检查。早期膜性肾病应与轻微病变或局灶性肾小球硬化鉴别，有时在光镜下不能区别，需电镜检查区分。

IMN诊断之前必须除外继发性者，见表19-6-10。

表19-6-10　继发性膜性肾病病因

分组	常　见	不　常　见
免疫性疾病	系统性红斑狼疮，1型糖尿病	类风湿关节炎，桥本病，Graves病，混合型结缔组织病，Sjögren综合征，原发性胆管硬化，大疱型类天疱疮，小肠肠病综合征，疱疹样皮炎，强直性脊柱炎，移植物抗宿主疾病，吉兰-巴雷综合征，骨髓和干细胞移植，抗肾小球基底膜和抗中性细胞胞浆抗体（ANCA）阳性新月体性肾小球肾炎
感染或寄生虫疾病	乙型肝炎	丙型肝炎，梅毒，丝虫病，血吸虫病，疟疾，麻风病
药物和毒素	金制剂，青霉胺，NSAID	汞，卡托普利，甲醛，碳氢化合物类，布西拉明
混杂因素	肿瘤，肾移植	肉瘤，镰刀细胞性贫血，木村病，血管滤泡性淋巴结增生症

无论是初诊的还是复诊的膜性肾病患者，都要警惕是否有并发症，如临床上出现急性腰腹痛、难以解释的血尿、蛋白尿增加、急性肾功能损害伴单或双侧肾体积增大等，应高度怀疑肾静脉血栓形成，并作CT、MRI、B超或多普勒超声血流图、肾静脉造影术等检查，经皮股静脉穿刺选择性肾静脉造影术发现血管充盈缺损或静脉分支不显影即可确诊，若仅观察到某一局部造影剂引流延迟也应怀疑该部位有小血栓存在。慢性型（尤其发生在左肾时）有时还能见到侧支循环。

【治疗】

（一）一般治疗

1. 休息　大量蛋白尿、水肿明显时应卧床休息。

2. 限钠　成人每日摄钠2～3g，儿童适当减少。尿少而血容量偏多时，还应限制水摄入。

3. 蛋白和热量摄入　高蛋白饮食可致肾小球高负荷、高滤过而致肾损伤，对无明显肾功能损害者，蛋白质摄入以1～1.5g/(kg·d)为宜，应以含必需氨基酸的优质蛋白为主。必要时适当静脉输入白蛋白，以提高胶体渗透压和循环血流量，增进利尿。每日摄入热量应达1800～2000kcal，足够的热量摄入可减少蛋白质分解。

4. 利尿　水肿明显又无低血容量的少尿患者，在限制钠盐无效时，可适当应用利尿药。

（二）激素及其他免疫抑制剂　对激素及其他免疫抑制剂的疗效仍有争议。多数学者主张根据其预后危险程度而有选择地加以治疗，以避免对低危患者过于积极地使用免疫抑制剂而引起药物的不良反应。对于无肾病综合征、无高危因素、肾功能正常的年轻患者，不需用免疫抑制剂，可给予血管紧张素酶抑制药和(或)血管紧张素Ⅱ受体拮抗药类药物，控制血压在125/75mmHg，并长期随访肾功能和尿蛋白，定期评估风险。对于有肾病综合征，尿蛋白持续>4g/d，超过基线水平的50%，即使经抗凝和ACEI或ARB抗蛋白治疗6个月以上尿蛋白仍未进行性下降的；或出现严重的、致残或致命的肾病综合征相关的并发症时，或6～12个月内Scr升高超过最初诊断时的30%，但eGFR≥25～30ml/(min·1.73m²)，且这种改变不能用上述药物或感染等原因解释的，推荐开始应用激素及免疫抑制剂治疗。但对于Scr>309μmol/L(>3.5mg/dl)或eGFR<30ml/(min·1.73m²)，超声示双肾缩小(长径<8cm)，或有严重的或致命的感染，不应用免疫抑制剂治疗。见图19-6-10。

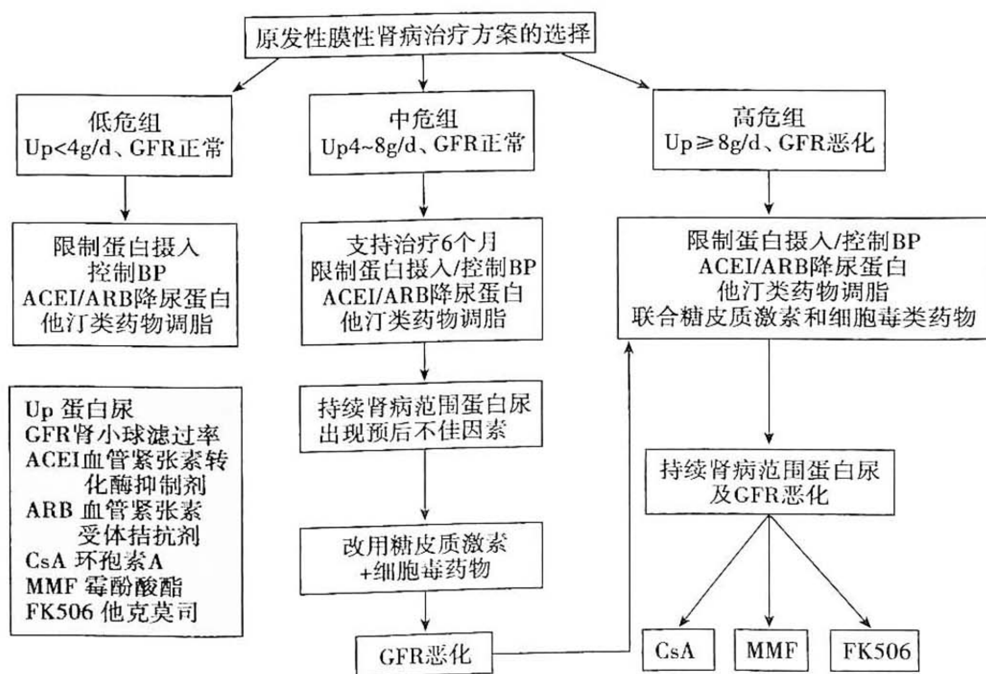


图19-6-10　膜性肾病评估及治疗方案选择

需用激素和免疫抑制剂的IMN的初始治疗：激素与烷化剂联合应用则可诱导长期缓解。

1. 推荐初始治疗包括6个月的交替周期性口服和静脉应用糖皮质激素及口服烷化剂。治疗方法：甲泼尼松龙每天静脉滴注1g，连续3天，继以泼尼松0.5mg/(kg·d)，晨顿服，连用27天，下月用苯丁酸氮芥0.1～0.2mg/(kg·d)或CTX2mg/(kg·d)，共30天。如此交替，共6个月。只要患者未出现肾功能减退或严重的致残或潜在致死的与NS相关的并发症出现，则至少完成6个月的上述周期性交替治疗。经6个月治疗病情无缓解才考虑为治疗无效。治疗中需根据患者的年龄和eGFR调整CTX或苯丁酸氮芥的剂量。每天(非周期性的)应用口服烷化剂治疗也可能是有效的，但药物相关的毒性风险的发生可能更高，尤其是应用超过6个月时。

2. IMN的其他初始治疗方案　神经钙调蛋白抑制(CNI)治疗：符合初始治疗标准的IMN，但不愿接受周期性激素和烷化剂治疗或存在治疗禁忌证的患者，推荐应用环孢素或他克莫司治疗至少6个月，建议CNI剂量在治疗4～8周内减至起始剂量的50%，达到缓解且无CNI治疗相关的肾毒性出现，可持续治疗至少12个月。CNI治疗中需常规监测CNI浓度，当治疗中出现无法解释的Scr升高(>20%)，也需监测CIN浓度。

3. 初始治疗中不推荐应用的药物　在初始IMN治疗中，不推荐单独应用糖皮质激素和MMF治疗。

4. 对初始治疗抵抗的IMN治疗　对初始烷化剂/激素治疗抵抗的患者，建议应用治疗CNI治疗。对初始应用

CNI 治疗抵抗的患者，建议应用烷化剂/激素治疗。

5. 成人 IMN 肾病综合征复发的治疗　可再次应用初始达缓解的治疗方案，初始应用 6 个月周期性烷化剂/激素治疗的患者，当复发时，此治疗方案仅可再用 1 次。

6. 儿童 IMN 的治疗　建议儿童 IMN 治疗同成人 IMN 治疗，但儿童周期性烷化剂/激素治疗不要超过 1 个疗程。

7. 其他免疫抑制治疗　合成的肾上腺皮质激素(ACTH)和抗 CD20 单抗治疗 IMN，可以显著减轻患者的蛋白尿，但其长期疗效仍需进一步研究。

只有当 IMN 患者无大量蛋白尿(>15g/d)，但出现快速肾功能减退(1～2 个月内 Scr 翻倍)，需重复肾活检。

(三) 高凝血症及肾静脉血栓形成的治疗　建议对 IMN 肾病综合征患者，有显著的低白蛋白血症(<25g/L)及高血栓形成风险，应考虑应用口服华法林预防性抗凝。肾静脉或其他部位血栓形成的抗凝治疗，常用肝素 1～2mg/(kg·d)及尿激酶 4 万～8 万 U 加入 5%葡萄糖液 250ml 中缓慢静滴，2～4 周为 1 个疗程。亦可用低分子肝素 5000U 腹壁皮下注射，每日 1 次。对血纤维蛋白原增高者，可用降纤酶 5U 加入生理盐水 250ml 缓慢静滴，每日 1 次，5～7 天为一疗程。疗程结束后，继以口服华法林 2.5mg/d，双嘧达莫 25～50mg，每日 3 次。上述治疗尚可减少蛋白尿，改善肾功能。抗凝治疗有潜在出血危险，应加强监护。已有肾静脉血栓形成者，除上述治疗外，可在早期(起病后 3 日内)肾动脉插管给予溶纤药，如尿激酶、降纤酶等。对于急性肾静脉大血栓，在保守治疗无效时，尤其是双肾、孤立肾或右肾大血栓，可考虑手术摘除。在抗凝治疗的同时应积极治疗肾病综合征，防治加重高凝的因素，如合理应用激素与利尿药，防治高脂血症及其他部位栓塞并发症等。

【病程与预后】

膜性肾病进展缓慢，儿童自然缓解率为 30%～50%，未经治疗的成人膜性肾病，其 1 年、2 年和 3 年的完全缓解率分别为 10%、16%和 22%。

预后与多种因素有关：①持续大量蛋白尿，是长期预后不佳最重要的指标。若患者尿蛋白>8g/d，持续 6 个月以上，66%可能进入慢性肾功能不全；尿蛋白>6g/d，持续 9 个月以上，55%可能进入慢性肾功能不全；若患者尿蛋白>4g/d 达 18 个月以上，则进入慢性肾功能不全的风险更高。②就诊时肾功能减低，病程中肾功能进行性恶化的风险高。③年龄：儿童较好，50 岁以上者较差。④性别：女性预后比男性好。⑤肾活检病理分期：Ⅰ期多可缓解、甚至恢复，Ⅱ期亦较好，Ⅲ～Ⅳ期预后不佳。肾小管萎缩、肾间质纤维化是预示 IMN 肾功能恶化的独立的危险因素。IMN 伴新月体形成和局灶性节段性肾小球硬化也是预后不良的重要指标。⑥有严重并发症者亦差。在肾移植中，本病很少复发。见表 19-6-11。

表 19-6-11　与预后相关的时间依赖性指标

超强指标
肾功能持续减退
持续严重蛋白尿
≥8g/d 持续≥6 个月
≥6g/d 持续≥6～9 个月
合并新月体形成
强指标
持续中度蛋白尿如≥4g/d 持续≥6～18 个月
首次体检时存在非常严重蛋白尿如≥10g/d
首次体检时肾功能受损
慢性小管间质改变
间质纤维化
小管萎缩
肾病综合征时的动脉粥样硬化或血栓并发症
尿 β_2-微球蛋白或 IgG 排泄率升高
中等强度指标
男性
老年>50 岁
控制不佳的高血压
局灶阶段性肾小球硬化
第 3 阶段肾小球损伤
间质单核细胞浸润
透明样血管损伤

参考文献

1. Ponticelli C. Membranous nephropathy. J Nephrol, 2007, 20(3): 268-287.

2. Beck LH, Bonegio RG, Lambeau G, et al. M-type phospholipase A2 receptor as target antigen in idiopathic membranous enephropathy. N Engl J Med, 2009, 361(1): 11-21.

3. Taal MW, Chertow GM, Marsden PA, et al. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Inc, 2012.

第十二节　IgA 肾病

刘红　丁小强

【概述】

IgA 肾病(IgA nephropathy, IgAN)是指免疫球蛋白 A 在肾小球系膜区异常沉积所导致的慢性肾小球肾炎，病理上表现为系膜增生，系膜区以 IgA 为主的免疫复合物沉积。它是我国最常见的原发性肾小球疾病，约占肾活检中原发性肾小球疾病的 30%～50%，并且有上升趋势。IgA 肾病主要累及青年人，发病高峰为 20～30 岁，5%～25%的

患者确诊后10年内进入终末期肾脏病(end stage renal disease, ESRD),15%～40%的患者20年内进展至ESRD,是导致我国ESRD最重要的疾病。IgA肾病最主要的临床表现为肉眼血尿或镜下血尿,伴不同程度的蛋白尿,病情呈慢性进行性发展。少数患者也可表现为快速进展性肾小球肾炎,甚至起病时就伴有高血压或肾功能减退。IgA肾病组织病理学主要表现为不同程度的系膜增生,可伴有其他多种病变,如肾小球球性或节段硬化、新月体、袢坏死和血管病变等。由于IgA肾病临床及病理表现多样,其预后也完全不同,治疗必须结合临床表现和病理特征制订个体化治疗方案。

【病因与发病机制】

IgA肾病是免疫复合物性肾炎,其发病与免疫、遗传等因素有关。

1. 免疫发病机制　IgAN是由于循环免疫复合物在肾小球系膜区异常沉积,激活补体替代途径所致。其中IgA1分子糖基化的异常是致IgAN的关键原因。IgA1分子重链的两个恒定区之间有一个独特的铰链结构,可结合3～5个O聚糖链。IgA1分子O聚糖链半乳糖化异常致使O聚糖链半乳糖缺失,异常的IgA1分子自身聚合或作为自身抗原与体内的IgG或IgA1抗体结合,形成免疫复合物,后者与细胞外基质(如Fibronectin、胶原Ⅳ)亲和力增加,从而沉积于肾小球系膜区,促进炎症反应和补体激活,导致系膜细胞增生和细胞外基质合成增多。补体激活还可增加血小板衍生生长因子或肿瘤坏死因子α等细胞因子或化学趋化因子对足细胞的直接损伤。

2. 遗传因素　IgA肾病发病率随种族和地理分布而不同,部分具有家族聚集现象,表明遗传因素在IgA肾病的发病机制中起重要作用。IgA1糖基化异常具有遗传性。异常IgA1在病毒、细菌等抗原的作用下(二次打击),变成能结合异常IgA1的IgG1抗体,从而形成循环免疫复合物,最终导致IgAN。见图19-6-11。

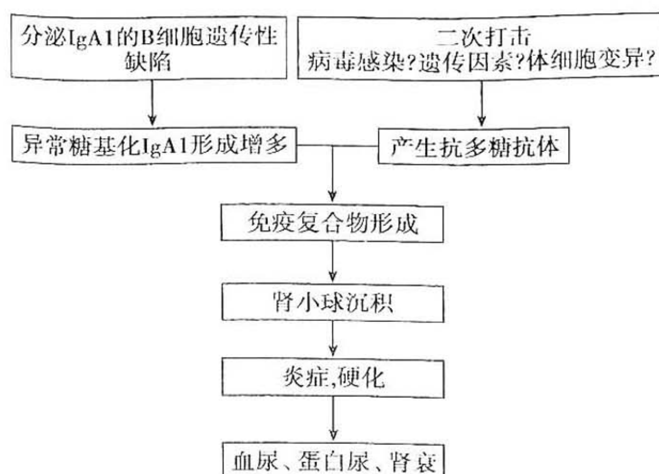


图19-6-11　IgA肾病发病机制

目前越来越多的研究专注于寻找IgA肾病的致病基因,并已发现一些与IgAN发病的关联位点。

【病理】

1. 光镜　IgA肾病病理表现多样,所有免疫复合物介导的增生性肾小球肾炎的肾组织病理改变都可以出现在IgA肾病中,但以系膜增生为其最主要和核心的病变。肾活检时,IgA肾病通常表现为局灶或弥漫系膜增生或增生性肾小球肾炎,一些患者光镜下可仅表现为轻微病变,也有部分患者表现为进展性病变,出现新月体,偶也可见慢性的硬化性病变。

由于IgA肾病病理改变的极度不均一性,因此一些学者提出了半定量及单一分级两种方法以评估IgA肾病的病情、判断预后。半定量积分法将肾小球、肾小管、肾间质、肾血管病变分为4级,分别为无病变(0分)、轻度病变(1分)、中度病变(2分)、重度病变(3分),计算总的分值作为判断病变轻重的指标。半定量积分可以较好地反映IgA肾病的组织病理改变,与临床预后相关性好,但半定量积分比较烦琐、耗时,难以在日常肾活检病理工作中广泛开展。单一分级系统目前最常用的是Lee氏分级、Hass分级和世界卫生组织(WHO)分级法。如表19-6-12所示。

2009年国际IgA肾病协作组发表了IgA肾病的牛津分型,以系膜细胞增生(M)、节段性肾小球硬化(S)、毛细血管内增生(E)、肾小管萎缩/间质纤维化(T)4项指标作为病理参数及并进行量化分级。同时强调IgA肾病病理报告必须包括:①详细描述光镜、免疫组化、电镜所见的病变程度;②对4项病理指标的总结描述及积分;③总肾小球数目要求最少在8个以上,并报告毛细血管内和毛细血管外增生的肾小球数目、球性硬化和节段性肾小球硬化的数目。如表19-6-13所示。

2. 免疫荧光　为确诊IgA肾病的重要手段,其特征性改变为肾小球系膜区弥漫分布的颗粒或团块状IgA沉积。将荧光强度分为(0～++++),则IgA的平均沉积强度为3+、IgM和IgG的沉积率分别约为84%和62%,但平均沉积强度为(+)。几乎所有患者均有C3沉积,罕见C1q和C4沉积。

3. 电镜　可见系膜细胞增生、基质增多,系膜区伴有高密度电子致密物沉积。病变严重的尚可见基底膜增厚、系膜插入、基底膜融解乃至断裂等改变。呈现大量蛋白尿或肾病综合征的IgA肾病,可见上皮细胞足突融合和微绒毛形成。

【临床表现】

40%～50%患者起病时表现为单纯镜下血尿或肉眼血尿。其中约50%患者的肉眼血尿发生在上呼吸道感染后数小时至2日内,少数于胃肠道或尿道感染后发生。肉眼血尿可持续数小时至数日,个别达1周。约30%～40%表

表 19-6-12　IgA 肾病的病理分级

	Lee 分级	Hass 分级	WHO 分级
Ⅰ级	肾小球轻微病变，小管间质无明显病变	轻微病变	光镜下正常
Ⅱ级	<50%的肾小球局灶系膜增生，罕见肾小球硬化和小的新月体形成	局灶节段肾小球硬化，轻度系膜增生，无新月体和坏死病变	轻度病变，少部分肾小球见系膜细胞增多、肾小球硬化、粘连等改变，罕见新月体
Ⅲ级	轻度弥漫肾小球系膜增生，偶见新月体形成和袢粘连；灶性间质水肿和炎细胞浸润，少见小管萎缩	局灶增生性肾小球肾炎：≤50%非硬化肾小球细胞增生，细胞增生可仅限于系膜区，也可包括毛细血管内增生、新月体形成或坏死，大多肾小球为节段性增生	局灶节段性肾小球肾炎：系膜细胞局灶节段性增生、系膜区增宽，偶见粘连和新月体；肾间质病变较轻
Ⅳ级	中度弥漫肾小球系膜增生伴硬化，可有少于 45%的肾小球形成新月体；小管萎缩，间质炎细胞浸润，偶见泡沫细胞形成	弥漫增生性肾小球肾炎：>50%的非硬化肾小球细胞增生，可见毛细血管内增生、新月体形成或坏死	肾小球弥漫性增生性改变，系膜区明显增宽，肾小球硬化；>50%肾小球见粘连和新月体；肾小管间质病变较重，肾小管萎缩明显，肾间质可见大量炎症细胞浸润
Ⅴ级	肾小球重度弥漫系膜增生，或 45%以上肾小球新月体形成，小管间质病变较Ⅳ级更严重	>40%肾小球全球硬化，>40%的肾小管萎缩或消失	病变与Ⅳ级相似但更重

表 19-6-13　IgA 肾病牛津分型病理指标定义及评分

病理指标	定　义	评分
系膜细胞增生	每个系膜区<4 个系膜细胞＝0，每个系膜区系膜细胞 4～5 个＝1，每个系膜区系膜细胞 6～7 个＝2，每个系膜区系膜细胞>8 个＝3 系膜细胞增生积分是所有肾小球评分的平均值	M_0≤0.5 M_1>0.5
节段性肾小球硬化	丝球体的任一部分出现硬化，但非全球硬化	S_0：无 S_1：有
毛细血管内增生	毛细血管内细胞数增加致管腔狭窄	E_0：无 E_1：有
肾小管萎缩/间质纤维化	肾皮质小管萎缩或间质纤维化面积	T_0：0～25% T_1：26%～50% T_2>50%

现为无症状持续或间歇性镜下血尿，伴或不伴蛋白尿，常于健康体检或其他疾病就诊时被发现。另有约 5%者表现为肾病综合征，病理表现常为弥漫性系膜增生。不到 10%的患者表现重度急性肾损伤，主要由于肾小球病变严重（新月体形成）或大量血尿致肾小管或输尿管堵塞而引起。约 10%患者确诊时已有肾功能减退，尤其是确诊时年龄较大的患者。常伴有高血压，尤其是就诊较晚或年龄较大的患者，在儿童仅占 5%，少数出现恶性高血压。

实验室检查尿检示血尿和（或）蛋白尿，部分见红细胞管型，尿相差显微镜异形红细胞增多，提示为肾小球源性血尿。部分患者血清 IgA 升高，与病情活动无关，血补体成分大致正常。部分患者 IgA 纤维连接蛋白聚集物含量增高。

【诊断与鉴别诊断】

IgA 肾病的诊断包括病理诊断和病因诊断。于上呼吸道感染的同时或 1 周内出现肉眼血尿、镜下血尿和（或）蛋白尿，应考虑 IgA 肾病的可能，但需与紫癜性肾炎等继发性肾小球肾炎、急性链球菌感染后肾炎、其他病理类型的慢性肾小球肾炎急性发作、新月体肾炎等鉴别。

IgA 肾病的确诊必须依靠肾活检免疫病理检查。病理诊断的要点包括：①IgA 或以 IgA 为主的免疫球蛋白在肾小球系膜区弥漫沉积；②光镜下主要表现为系膜增生。病理确诊后应进行病因诊断和鉴别诊断。如表 19-6-14。

表 19-6-14　IgA 肾病的鉴别诊断

- 原发性 IgA 肾病
- 继发性 IgA 肾病
  - 紫癜性肾炎
  - HIV 感染
  - 弓形虫病
  - 血清阴性的脊柱关节病
  - 乳糜泻
  - 疱疹样皮炎
  - 克罗恩病
  - 肝脏疾病
  - 酒精性肝硬化
  - 强直性脊柱炎
  - 赖特综合征
  - 肿瘤
    - 蕈样肉芽肿病
    - 肺癌
    - 分泌黏蛋白癌
  - 循环白细胞减少
  - 免疫性血小板减少
  - 谷蛋白敏感性肠病
  - 巩膜炎
  - 干燥综合征
  - 乳腺炎
  - 肺含铁血黄素沉着症
  - Berger's 病
  - 麻风病
- 家族性 IgA 肾病

【治疗】

因为 IgA 肾病病变表现极不均一性，应根据患者临床指标、病理改变进行个体化治疗。见图 19-6-12。

（一）疾病评估　对所有病例确诊的 IgA 肾病患者，治疗前均须进行下列 3 个方面的评估。①排除继发性因素；②在诊断时和随访中评估尿蛋白、血压和 eGFR，判断疾病进展的风险；③根据病理改变评估预后。

（二）非免疫抑制剂治疗

1. 对于尿蛋白>1.0g/24h 的 IgA 肾病患者，推荐长期应用 ACEI 或 ARB 治疗，并根据血压调整 ACEI 或 ARB 的剂量。

2. 对于尿蛋白波动在 0.5～1g/d[儿童 0.5～1g/(d·1.73m²)]的 IgA 肾病患者，建议应用 ACEI 或 ARB 治疗。

3. ACEI 或 ARB 剂量可上调至患者最大能耐受程度，以期达到尿蛋白<1.0g/天。

4. 鱼油　对于经 3～6 个月合适的支持治疗（ACEI 或 ARB 治疗，血压控制良好），eGFR>50ml/(min·1.73m²)而尿蛋白≥1g/d 的患者，可以应用鱼油治疗。

5. 对于尿蛋白<1g/d 的 IgA 肾病患者，应控制血压<130/80mmHg，而对于尿蛋白>1g/d 的患者，血压应<125/75mmHg。抗血小板药物和扁桃体切除术对 IgAN 的疗效尚无一致结论，故不建议常规应用。

（三）糖皮质激素治疗　2012 版 KDIGO 指南中指出对于经 3～6 个月合适支持治疗（ACEI 或 ARB 治疗，血压控制良好），GFR>50ml/(min·1.73m²)、尿蛋白≥1g/d 的 IgA 肾病患者，可以接受为期 6 个月的糖皮质激素

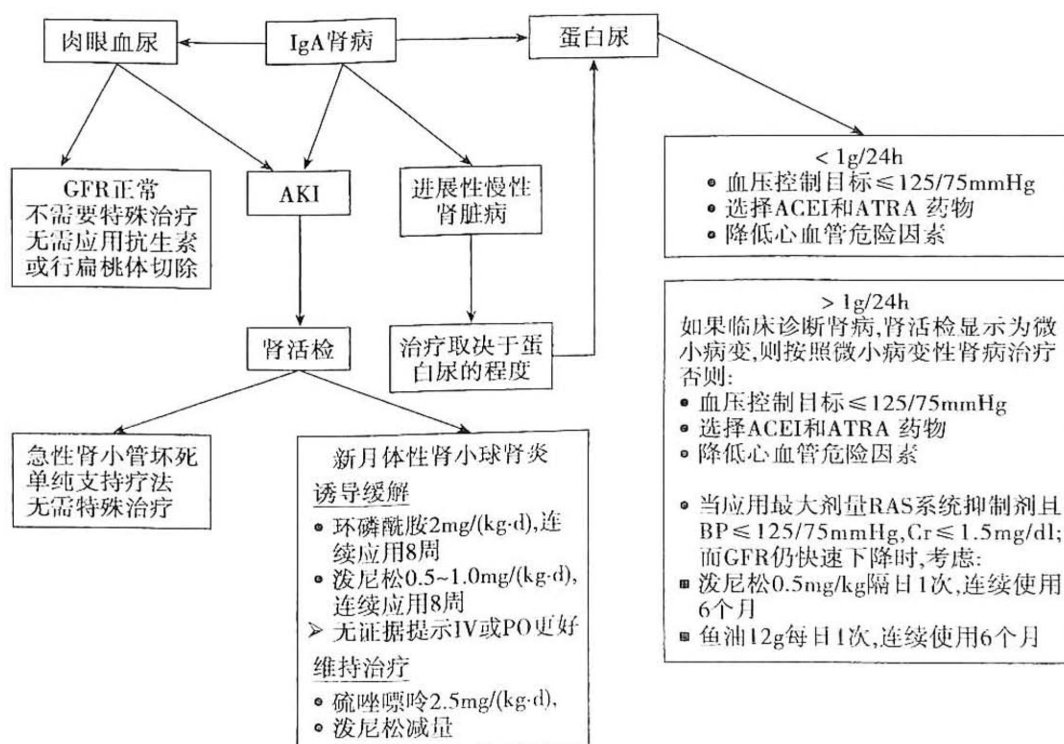


图 19-6-12　IgA 肾病的治疗

治疗。

糖皮质激素治疗 IgA 肾病的研究较多，但由于大多数研究为小样本或回顾性、非随机对照研究，各研究中患者的年龄、病情轻重均不一致，故研究结论不完全一致。见表 19-6-15。近年来一项较大样本随机对照研究证实糖皮质激素治疗尿蛋白＞1.0g/24h 的 IgA 肾病患者有效。大剂量糖皮质激素冲击治疗（第 1、3、5 个月的月初应用甲泼尼龙 1.0g/d，连续 3 天后改为泼尼松 0.5mg/kg 隔日口服维持，共治疗 6 个月），不仅可以降低尿蛋白，还可以改善肾功能，而小剂量激素口服治疗虽然可以减轻患者蛋白尿，但不足以保护肾功能。糖皮质激素联合 ACEI 治疗 IgA 肾病优于单用激素治疗。

表 19-6-15　糖皮质激素治疗 IgA 肾病的临床研究

研究（年）	实验设计	药物用法	治疗时间/随访时间（月）	患者例数	尿蛋白（g/24h）	尿蛋白变化	肾功能改善
Kai 等（1986）	随机对照	泼尼松 40～60mg×2 月，1/2 剂量维持 2 个月	4/38	34	5.67±2.30	下降	无改变
Kobayashi（1988）	回顾性	泼尼松 40mg/d，减量维持 7 个月	12～36/＞36	29	3.03±0.76	下降	改善
Welch（1992）	随机、交叉安慰剂对照	泼尼松 2mg/(kg·d)×2 周，泼尼松 2mg/kg 隔日治疗×10 周	3/9	20	未报道	无改变	未报道
Waldo（1993）	回顾性	60mg/m² 治疗×3 月，30mg/m² 隔日×1 年，15mg/m² 隔日×2 年	24～48/48～120	13*	未报道	下降	改善
Julian（1993）	随机对照	泼尼松 60mg 隔日治疗×3 个月	24/12	35	3.35±0.6	无改变	无改善
Nicholls（1994）	随机对照	口服	6/15	33	未报道	无改变	无改善
Kobayashi（1996）	非随机、回顾性	口服	18/120	46	1.35±0.3	下降	改善
Shoji（2000）	随机对照	泼尼松 0.8mg/(kg·d)，10mg 隔日治疗维持 1 年	12/13	19	0.754±0.2	下降	无改善
Katafuchi（2003）	随机对照	泼尼松 20mg/d×1 月，逐渐减量维持 18 个月	24/65	90	2.2±2.0（尿蛋白/尿肌酐）	下降	无改善
Pozzi（1999/2004）	随机对照	甲泼尼龙 1g/d，第 1、3、5 个月的月初，连续 3 天，泼尼松 0.5mg/kg 隔日治疗×6 个月	6/84	86	1.95	下降	改善

注：* 为儿童病例

（四）免疫抑制剂　细胞毒药物环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）和硫唑嘌呤治疗 IgA 肾病的研究大多入组人数太少，各研究在联合用药的设计、药物类别、治疗期和随访期均不同，基础肾功能和组织学特点亦不同，无法得出一致的结论。KDIGO 指南建议除新月体型 IgA 肾病、肾功能快速减退的患者外，对 IgA 肾病患者不建议糖皮质激素联合环磷酰胺或硫唑嘌呤治疗。

环孢素 A 治疗 IgA 肾病能显著降低尿蛋白，但可引起可逆性血肌酐升高，治疗时需慎重。麦考酚酸酯的疗效尚无一致意见。目前主要有 4 项随机对照研究。北美和欧洲的两项研究均显示其在保护患者肾功能、减少蛋白尿方面与对照组相比无显著疗效。而中国内地和香港的两项随机对照研究则显示麦考酚酸酯可以减少患者尿蛋白，改善肾功能。2012 版 KDIGO 指南不建议用麦考酚酸酯治疗 IgA 肾病。其他的一些免疫抑制剂如来氟米特、咪唑立宾、FK-506 治疗 IgA 肾病的疗效尚有待进一步的 RCT 研究证实。

（五）非典型 IgA 肾病的治疗

1. 对于临床表现肾病综合征，肾病理示微小病变伴有系膜区 IgA 沉积的患者，治疗同微小病变。

2. 急性肾损伤伴肉眼血尿

（1）急性肾损伤伴肉眼血尿，肾功能减退 5 天无改善，需重复肾活检。

（2）肾活检若提示急性肾小管坏死伴红细胞管型，建议一般支持治疗。

3. 新月体型 IgA 肾病　参考新月体肾炎的治疗，建议应用激素和环磷酰胺。

【预后】

影响预后的临床指标主要是就诊时高血压、尿蛋白＞1.0g/d 和肾功能减退，随访中出现高血压且控制不良、持续尿蛋白＞1.0g/d。病理指标主要是出现明显的慢性化病变和小管间质病变。见表 19-6-16。

表 19-6-16　影响 IgA 肾病预后的指标

临　　床	组织病理
预后不良	
高血压	肾小球硬化
肾损伤	肾小管萎缩
严重蛋白尿	间质纤维化
高尿酸血症	毛细血管袢 IgA 沉积
重度肥胖	新月体（有争议）
先前症状持续时间	
预后良好	
再发的肉眼血尿	
对预后没有影响	
性别（有争议）	
血清 IgA 水平	IgA 沉积程度

参考文献

1. Floege J. The Pathogenesis of IgA Nephropathy: What is new and how does it change therapeutic approaches? Am J Kidney Dis, 2011, 58(6): 992-1004.

2. Boyd JK, Cheung CK, Molyneux K, et al. An update on the pathogenesis and treatment of IgA nephropathy. Kidney International, 2012, 81(9): 833-843.

第十三节　系膜毛细血管性肾小球肾炎

袁敏　丁小强

系膜毛细血管性肾小球肾炎（mesangiocapillary glomerulonephritis）又称膜增生性肾炎（membranoproliferative glomerulonephritis, MPGN），约占原发性肾小球疾病的 10%。分原发性和继发性两类，后者主要见于感染、自身免疫性疾病、肿瘤、遗传性疾病等。本节讨论原发性 MPGN。

【病理】

以肾小球基底膜增厚、系膜细胞增生及系膜基质增多为主要特点，可分为三型。

Ⅰ型：光镜：主要特点为弥漫性毛细血管壁增厚以及内皮细胞增生，伴单核细胞和中性粒细胞浸润。系膜细胞和基质重度增生，并沿毛细血管内皮细胞间插入，毛细血管壁增厚，管腔变窄。插入毛细血管壁的系膜基质与基膜有相似的染色，在嗜银染色下表现为双层或多层基膜图像，呈"双轨征"。系膜基质显著增加，毛细血管腔大部分闭塞，小叶结构呈分叶状。可有不同程度的肾小管萎缩和间质纤维化。免疫荧光：IgG、C3 沿系膜区和毛细血管壁呈弥漫性粗颗粒沉积，部分病例亦可见 IgM、C1q 和 C4 沉积，IgA 少见。电镜：内皮下和系膜区有致密物沉积，系膜增殖、插入，基底膜增厚，毛细血管腔狭窄。

Ⅱ型：以基膜内电子致密物沉积为显著特征。光镜下与Ⅰ、Ⅲ型相似，但系膜插入不如Ⅰ、Ⅲ型显著，30%病例有新月体形成。免疫荧光可见 C3 在毛细血管壁呈带状分布，而免疫球蛋白则无染色。毛细血管壁的染色可见电子致密物"双轨征"。电镜：毛细血管基膜致密层被大量呈带状分布的电子致密物取代，故又称电子致密物沉积病。

Ⅲ型：Ⅲ型光镜下与Ⅰ型相似。电镜下可见内皮下和上皮下致密物沉积。又分为 A、B、C 三型，ⅢA 型基底膜断裂；ⅢB 型：中间体型致密物沉积；ⅢC 型：上皮下和内皮下均有电子致密物沉积。

Ⅰ型最常见，占 80%；Ⅱ型和Ⅲ型分别占 13%和 7%左右。

【发病机制】

MPGN 的病因与发病机制尚不明确。约 3/4 的 MPGN 患者有持续性低补体血症，后者可能在启动肾小球的炎症和损伤中起一定作用，但低补体血症与 MPGN 的临床病程或预后无关。有三种类型的致肾炎因子可能与 MPGN 患者的低补体血症的产生有关：即经典途径的致肾炎因子（NFc 或 C4NeF）、补体放大反应过程中的致肾炎因子（NFa 或 C3NEF）以及终末通路中的致肾炎因子（NFt）。

Ⅰ型：病理上伴随着细胞增殖的免疫复合物的沉积提示免疫复合物引起的炎症导致了系膜和内皮细胞的增殖，以及包括单核细胞和中性粒细胞等的炎症细胞的聚集。这些白细胞被多种介质，如补体、细胞因子、趋化因子的活动所吸引到肾小球。尽管就病理学来说，Ⅰ型 MPGN 是一种免疫复合物相关疾病，但致病抗原仍未明确，可能与感染、肿瘤、遗传性疾病和自身免疫性疾病有关。动物实验显示，

基底膜中的沉积物除了来源于循环免疫复合物沉积以外，也可以是原位形成的。

Ⅱ型：特征是肾小球基膜、鲍曼囊、小管有致密物沉积，但这些沉积物里没有免疫球蛋白。Ⅱ型MPGN患者的血中无循环免疫复合物。发病机制似乎不是通过免疫复合物，而是补体系统的激活和肾小球基膜有激活的补体。患者可有多种补体异常（如C3持续降低），有认为这是由于沉积物激活补体所致。80%的患者NFa阳性，不少患者还存在H因子缺乏或H抵抗，以上均可稳定替代途径转换酶，引起补体持续激活和C3慢性消耗。

Ⅲ型：该型患者肾小球沉积物包含C3、C5和备解素，提示其补体替代途径被激活。循环免疫复合物在该型的发生中似乎不起作用。60%～80%的Ⅲ型MPGN患者NFt阳性。NFt可稳定补体替代途径中备解素依赖的C3/C5转换酶并激活补体终末成分而形成膜攻击复合物C5b-9等。

【临床表现】

本病主要见于少儿及青年。90%的Ⅰ型和70%的Ⅱ型MPGN患者处于8～16岁的年龄段，<5岁或>40岁者少见。在Ⅰ型和Ⅱ型MPGN中，男女比例基本平衡，男∶女为1.2∶1。MPGN的发生率有逐年下降趋势。三型的临床表现相似，1/3以上患者起病前有感染史，尤其上呼吸道感染。几乎所有患者均有血尿，约1/4患者表现为无症状性血尿和蛋白尿，至少一半的患者表现为肾病综合征。20%左右起病时表现为急性肾炎综合征，以Ⅱ型MPGN为常见。30%～40%起病时有高血压，随病情进展，绝大多数继发高血压。高血压在Ⅱ型MPGN多见。25%起病时即有肾功能损害，临床过程变异较大，至少一半的患者出现肾功能不全，在疾病早期出现肾功能不全提示预后不良。多数病例短期内发生严重肾衰竭，但也有少数患者肾功能多年维持正常。

【实验室检查】

有肉眼或镜下血尿，30%的无症状蛋白尿，半数患者有肾病综合征。在一些病例，肾功能不全也常发生。约75%的患者血C3、CH50水平持续下降。Ⅱ型MPGN几乎全有血C3下降，呈持续性低补体血症。补体的早期成分C1q、C4可正常，60%Ⅱ型MPGN患者C3肾炎因子阳性，Ⅰ型约20%阳性。血液循环免疫复合物、冷球蛋白可阳性。80%患者血、尿纤维蛋白降解产物增高。

【诊断与鉴别诊断】

临床表现不具特征性，确诊依赖肾活检病理检查。在诊断为原发性MPGN前，首先需排除某些光镜下病理改变与MPGN相似的疾病，见表19-6-17。一般通过电子显微镜检查可加以鉴别。另外需仔细排除继发性MPGN，见表19-6-18。根据病史、体格检查、病毒血清学、血清肿瘤标志物及肾脏组织相关标志物可以鉴别。冷球蛋白血症临床与病理均与本病相似，但很少见，前者有相应的全身表现，病理有肾脏小血管炎和透明血栓形成提示为继发性的病变。总之原发性MPGN有持续的低补体血症，电镜下增生的系膜插入毛细血管袢并有电子致密物沉积等特征性表现有助于鉴别诊断。

表19-6-17　组织学上与膜增生性肾小球肾炎相似的疾病

异型蛋白血症：尤其是原纤维性肾小球肾炎，轻链肾病
血栓性微血管病：溶血性尿毒症综合征，硬皮病，放射性肾病，恶性高血压
肝病中的肾小球硬化
感染后肾小球肾炎
“移植性”肾病
罕见疾病：Ⅲ型胶原肾病，C1q肾病，脂蛋白肾病

表19-6-18　膜增生性肾小球疾病的分类

特发性：
Ⅰ型
Ⅱ型
Ⅲ型
继发性：
感染：乙肝、丙肝
化脓性感染
感染性心内膜炎
分流性肾炎
疟疾
血吸虫肾病
风湿性疾病：
SLE
硬皮病
干燥综合征
结节病
混合性原发性冷球蛋白血症伴或不伴丙型肝炎病毒感染
抗平滑肌综合征
恶性肿瘤：
肿瘤
淋巴瘤
白血病
先天性疾病：
α_1-抗胰蛋白酶缺乏症
C2或C3缺乏，伴或不伴脂肪代谢障碍

【治疗】

无症状、非肾病范围蛋白尿和肾功能正常的MPGN患者，不需特殊治疗，每3～4周随访肾功能、尿蛋白和血压一次。表现为肾病综合征和(或)肾功能减退的儿童患者，可给予泼尼松40mg/m^2，隔日1次，疗程6～12个月，据报道可延缓部分患儿肾功能恶化，若激素无效，则应停用，并严密随访观察。对于表现为肾功能减退的成人患者，可试用阿司匹林和(或)双嘧达莫(75～100mg，每日3次)治疗12个月，有报告可改善组织学变化，若无效，则及时停药。虽然目前还没有充足的证据表面激素和免疫抑制剂对成人MPGN有效，但一般仍认为隔天使用低剂量激素可能对肾脏有保护作用。对于有肾病综合征或肾功能减退的患者也可试用免疫抑制剂。表19-6-19为MPGN的治疗建议。

表19-6-19　膜增生性肾小球肾炎(MPGN)推荐治疗策略

病情分类		治疗建议
儿童	非肾病蛋白尿，且肾功能正常	每3个月随访1次
	中度蛋白尿(<3g/d)，且肾功能正常	隔日泼尼松40mg/m^2×3个月
	肾病综合征或肾功能减退	隔日泼尼松40mg/m^2(最大80mg/m^2)×2年，减量至隔日20mg/m^2×(3～10)年
成人	非肾病蛋白尿，且肾功能正常	每3个月随访1次
	肾病综合征或肾功能减退	泼尼松加用或不加用细胞毒性药物(环磷酰胺)或环孢素、他克莫司，吗替麦考酚酸酯×6个月
	急进性肾衰竭伴弥漫性新月体形成	同原发性急进性肾小球肾炎
	慢性肾衰竭或肾病性蛋白尿	ACEI

【预后】

本病预后差，自然缓解率不足5%。预后与下列因素有关：①年龄：儿童较成人发展慢。②临床表现：病初有肾功能不全、高血压、肉眼血尿、持续性肾病综合征者预后差。③类型：Ⅰ型MPGN 10年生存率低于65%。Ⅲ型较Ⅰ型佳，Ⅱ型最差，临床缓解很少见，甚至在儿童都少于5%。患者通常在疾病的第8～12年进入肾衰竭。④新月体形成>30%者预后差。本病虽然疗效欠佳，但根据其临床表现及病理学改变早期采用联合治疗，可在一定程度上改善或稳定肾功能，提高生存率。

参考文献

1. Brenner，BM. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia：Saunders，2012.

2. Sethi S，Fervenza FC. Membranoproliferative glomerulonephritis：pathogenetic heterogeneity and proposal for a new classification. Semin Nephrol，2011，31(4)：341-348.

3. Sanjeev Sethi，Fernando CF. Membranoproliferative Glomerulonephritis — A New Look at an old Entity. N Engl J Med，2012，366(12)：1119-1131.

第十四节　纤维样肾小球病和免疫触须样肾小球病

刘红　丁小强

【概述】

纤维样肾小球病(fibrillary glomerulonephritis，FGN)：FGN是1977年由Rosenmann和Eliakim提出，其特点是在肾小球内弥漫的、长的、非分枝的、随机排列的纤维丝状物质沉积。FGN约占自体肾活检的0.8%～1.5%，发病高峰是50～60岁，白种人好发。免疫触须样肾小球病(immunotactoid glomerulopathy，ITG)由Schwartz和Lewis于1980年首先提出。它的发病率较FGN更低，从目前报道看，仅为FGN的1/10。一般ITG发病年龄在50岁以上，60岁为发病高峰。

【病理】

FGN是形态学诊断名词。光镜表现多样，可以为膜增生性肾炎、系膜增生性肾炎、弥漫增生性肾炎伴毛细血管内渗出、硬化性肾炎或肾小球毛细血管壁增厚，偶见新月体形成。免疫荧光检测可见多克隆IgG和C3在系膜区沉积，在毛细血管袢基底膜呈融合的颗粒状或假线性样沉积。IgG亚型分析显示IgG4是最主要的亚型，几乎所有的患者均有IgG4沉积，约15%伴有IgG1沉积，IgG2、IgG3为阴性。IgM、IgA沉积少见，分别约为50%和25%，且强度较弱。电镜超微结构特点是确诊依据。在电镜下可见肾小球系膜区、基底膜内随机排列混乱的无分支类似淀粉样物质的丝状纤维沉积。丝状纤维直径在12～30nm，一般为20nm，是淀粉样变纤维丝直径的2倍，且刚果红染色阴性。ITG光镜下可表现为非典型的膜性病变、膜增生性病变或肾小球弥漫增生性改变，通常没有新月体形成。免疫荧光示IgG、C3在肾小球系膜区或毛细血管袢颗粒状沉积。通常有一种轻链γ或K沉积，刚果红染色阴性。电镜是确诊的依据。在电镜下，系膜区、肾小球基底膜可以平行排列的或网格状排列的微管状纤维，微管直径>30nm，一般为

30～49nm。

【发病机制】

有研究认为FGN中纤维物质与淀粉样P物质共同沉积，但纤维粘连蛋白和纤维蛋白等并未参与纤维物质的形成。ITG患者易于并发或继发于单克隆高丙种球蛋白病变或淋巴增生性疾病，主要为B淋巴细胞白血病或小淋巴细胞非霍杰金淋巴瘤和低补体血症。免疫电泳阴性时用免疫印迹法有时可检出副球蛋白血症。有报道ITG与淋巴增生性疾病、白细胞破碎性血管炎、低补体血症、丙型肝炎病毒感染、Ⅱ型冷球蛋白血症相关。有报道Ⅱ型冷球蛋白血症患者发现ITG。而且ITG患者的微管改变有时类似于冷球蛋白血症肾病的改变，因此也有学者假设ITG是Ⅱ型冷球蛋白血症的顿挫型。

【临床表现】

两者临床均可表现为大量蛋白尿或肾病综合征样蛋白尿，可伴有肉眼血尿或镜下血尿、高血压及肾功能不全。

【诊断与鉴别诊断】

两者均为肾组织中见特定结构的物质沉积，刚果红染色阴性。确诊依赖电镜，FGN电镜下肾小球系膜区弥漫15～20nm丝状纤维沉积，而ITG表现为微管状结构。鉴别诊断见图19-6-13。

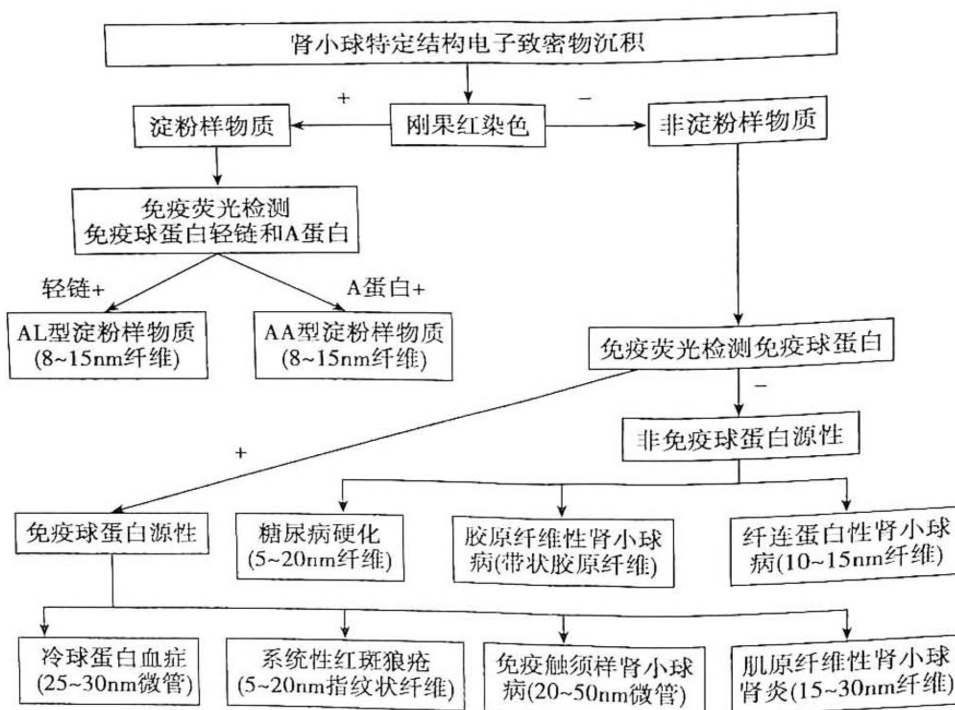


图19-6-13　肾组织特定物质沉积的鉴别诊断

【治疗与预后】

目前有限的病例报道显示，激素及免疫抑制剂如细胞毒药物治疗FGN和ITG的疗效有限，若用激素及免疫抑制剂治疗需注意药物的毒副作用。患者如果合并有慢性淋巴细胞白血病或淋巴细胞性淋巴瘤，则部分患者用苯丁酸氮芥治疗可能有效。一般确诊后6年，50%的患者出现终末期肾衰竭(end-stage renal disease，ESRD)。FGN和ITG患者肾移植后复发率高，但移植后复发的FGN和ITG病情进展较原发疾病缓慢，5年以后肾存活率高，因此FGN或ITG患者进入ESRD，肾移植治疗是可行的治疗方法。

参考文献

1. Alpers CE，Kowalewska J. Fibrillary glomerulonephritis and immunotactoid glomerulopathy. J Am Soc Nephrol，2008，19(1)：34-37.

2. Brenner，BM. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia：Saunders，2012.

3. Collins M，Navaneethan SD，Chung M，et al. Rituximab Treatment of Fibrillary Glomerulonephrit. Am J Kidney Dis，2008，52(6)：1158-1162.

第十五节　C1q肾病

袁敏　丁小强

C1q肾病(C1q nephropathy)是种比较罕见的原发性肾小球疾病，约占肾活检患者的0.2%。本病是一免疫病理诊断名称，主要的特征是系膜区有广泛的C1q沉积。Jennette和Hipp在1985年首先报道并命名，其临床表现与组织学特征都与局灶节段性肾小球硬化(FSGS)相似。一般

认为本病好发于青少年，有重度的蛋白尿或肾病综合征，激素治疗多不敏感，容易复发，预后差，血清学检查和补体无明显异常。

【病理表现】

光镜表现差异较大，可表现为微小病变肾病、局灶性肾小球损伤、系膜增生性肾炎或为 FSGS，甚至难以与 FSGS 分辨。通过免疫荧光及电镜可将 C1q 与微小病变及 FSGS 区分开来。还有报道为膜性肾病、膜增生性肾小球肾炎、新月体肾炎的。免疫荧光显示肾小球系膜的免疫复合物沉积中有突出的 C1q 染色，并常伴有少量 IgG、IgM 和 C3 染色。电镜可见系膜区免疫复合物的致密沉积，肾小球上皮细胞足突部分或广泛融合。

【发病机制】

C1q 是补体激活经典途径中 C1 的亚成分，C1q 的沉积与 C1 被激活有关，所以 C1q 肾病是免疫复合物性肾小球肾炎，有复杂的免疫发病机制，但目前发病机制及病因尚不明确。最近有报道部分病例呈现家族性聚集性发病，这些结果提示遗传因素参与发病的可能性。

【临床表现与实验室检查】

多数研究认为女性多见，男性与女性比例 1∶2.8，但也有不同意见。美国的研究显示患者主要为黑人，黑人与白人比例为 4.7∶1。多见于 15～30 岁患者，所有患者起病时都有蛋白尿，可表现为大量蛋白尿及肾病综合征，约占 40%～67%，半数有水肿，40%有高血压，30%有血尿，15%～28%患者可在确诊时就有肾功能不全。有些患者起病时可以无症状，蛋白尿或血尿是在体检时查出，极少数患者可呈急进性肾炎综合征表现。个别病例可自发缓解。实验室检查血清免疫球蛋白水平基本正常，血清补体水平正常，血清中各种自身抗体均无明显异常，在诊断时应注意除外狼疮性肾炎。

【诊断与鉴别诊断】

免疫病理检查发现肾小球系膜区有显著的 C1q 沉积是诊断本病的重要依据，但需排除狼疮性肾炎、乙肝病毒相关性肾炎等。

【治疗与预后】

尚未证实糖皮质激素治疗该疾病有效。一般认为效果不好，且易呈激素抵抗。少数病例治疗后可缓解，但仍可复发。对于表现为肾病综合征的患者可尝试激素联合细胞毒类药物或免疫抑制剂治疗。部分治疗无效的患者可以进展至慢性肾衰竭。本病的 5 年肾脏存活率为 78%，表现为肾病综合征者预后差，5 年肾脏存活率为 50%。但也有报道 C1q 肾病有自发好转的可能。

参考文献

1. Brenner. BM. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2012.

2. Goldman. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2011.

第七章　继发性肾小球疾病

第一节　系统性红斑狼疮肾损害

卢燕雯　丁峰

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus，SLE)是一种病因未明的慢性炎症性疾病，可累及皮肤、关节、肺、肾、神经系统、浆膜等多个器官。免疫学异常，特别是机体产生许多抗核抗体是该病的又一显著特征。肾脏累及即称为狼疮性肾炎(lupus nephritis，LN)，为 SLE 重要的临床组成部分。很多患者在被诊断为 SLE 时，会出现尿液检查异常，伴或不伴血清肌酐升高，发生率约 75%。临床上常常会低估 SLE 的肾脏累及，因为有些患者尽管肾脏已有显著的病理学异常，但临床却无肾脏受损的表现，肾脏损害在 SLE 全部病程中居重要地位。

【病因与发病机制】

SLE 是一种多因素参与的系统性自身免疫性疾病，可累及多脏器，目前病因仍未十分明了。LN 是 SLE 严重并

发症之一。长期以来,大量的研究证实,SLE、LN是多基因遗传病,其发病除与多种易感基因直接相关外,尚与环境因素、性激素,以及机体对刺激应答时产生免疫反应的强度及炎症介质的数量等密切相关。上述致病因素的相互作用可产生如下结局:①由于T淋巴细胞对B淋巴细胞调控失常及B细胞的自主激活,导致B淋巴细胞过度活跃,产生过多的宿主自身抗体如抗核抗体(包括抗双链DNA、单链DNA、抗SM抗体等)、抗细胞质抗体、抗细胞膜抗体、抗球蛋白抗体及其他一些抗体;②免疫应答调节紊乱导致前述抗体与免疫复合物大量产生而不能下调,从而使组织器官(肾脏、皮肤、骨髓等)造成损伤;③LN主要是由DNA、抗DNA抗体或核小体、层粒蛋白、SSA/RO、染色质C1q和核粒体的聚合等组成的免疫复合物沉积(引起系膜或增生性肾炎)、免疫复合物诱导(引起膜性肾病)的肾小球疾病。

抗DNA抗体尤其是抗ds-DNA抗体的存在是人和动物SLE的主要特征,它们常出现于肾损害之前,而且在LN肾组织也发现了IgG型抗-DNA抗体。肾病源性的抗DNA抗体是一种阳离子抗体,常存在于活动性LN,采用糖皮质激素成功治疗后,尿蛋白的下降与这种抗体的消失有关。另有研究表明,抗DNA抗体可以与肾小球糖类、脂类、蛋白抗原交叉反应,包括肾小球基膜硫酸肝素糖蛋白。通过这种交叉反应导致其在肾组织沉积,激活补体系统,介导肾组织的炎症。其他的肾病源性抗体,还包括抗核小体抗体和抗gp70抗体等,这些自身抗体可能以其不同的结构和分子基础并以不同的方式沉积于肾小球,激活补体系统,形成LN不同的病理组织学改变。

SLE患者因免疫复合物沉积所引起肾小球损害与免疫复合物沉积的部位密切相关。历来所认识的LN的基本发病机制是特征性循环免疫复合物沉积于系膜、内皮下、血管壁,从而构成弥漫性炎症。事实上,原位的免疫复合物病变往往也参与LN的发病中,特别是膜性病变的形成,是由先前内皮下沉积的抗原(种植抗原)与循环抗体相结合所致。同时,抗原及抗体的特性对免疫复合物沉积的部位亦密切相关。大的、完整的免疫复合物或阴离子抗原(不能通过肾小球毛细血管壁的阴离子屏障)沉积在系膜区及内皮下,从而决定患者为轻度系膜病变或者是局灶或弥漫增生性肾小球肾炎。而抗体可在肾小球毛细血管壁的不同部位与抗原相结合从而产生不同的组织学及临床表现,往往与其所带电荷相关。此外,IgG的亚型也可能对由免疫复合物沉积所致的炎症反应起决定作用。IgG1和IgG3固定补体,IgG2及IgG4和补体亲和力低。因此,后两种所引起的炎症反应程度较轻。同这一假说相一致,抗DNA抗体与弥漫增生性肾小球肾炎有关,可能为IgG1和IgG3,而膜性肾病中免疫复合物的沉积更可能为IgG2和IgG4。除了固定补体,免疫复合物沉积还能激活其他炎症反应,上调及激活内皮细胞上的黏附分子,从而募集促炎白细胞及启动自身免疫损伤。被激活及损伤的肾小球细胞、浸润的巨噬细胞及细胞产生的炎性细胞因子包括肿瘤坏死因子-α(TNF-α)、白介素-6(IL-6)、转化生长因子-β(TGF-β)、干扰素-γ及血小板源性生长因子(PDGF),所有这些细胞因子均可使肾脏损害进一步扩大。

除此之外,细胞免疫也在LN组织变化中起重要作用。寡免疫沉积物的血管炎病变是LN肾小球病变常见的类型,表现为局灶和节段性的病变,这些病变带来破坏性的炎症,引起毛细血管袢的坏死及新月体形成。对局灶节段性狼疮性肾炎(Ⅲ型)所见到的坏死性血管病变及新月体进行检测,往往发现缺乏明显的免疫沉积物。而这些患者常常出现阳性的抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA),其阳性率可达到1/3以上,通常是p-ANCA,这些都支持血管炎的性质。

【病理】

(一)肾小球病变 LN肾脏的组织病理变化广泛而多样。其多样化表现为病变不仅在患者与患者之间不同,而且同一患者的肾小球与肾小球之间甚至同一肾小球的不同节段之间的病变也不一致。多变性还可表现在同一患者的肾脏病理在不同时间会发生变化,既可是自发的改变,亦可与治疗相关。

肾小球内细胞增生及浸润是本病的基本病变,应用单克隆抗体技术鉴定肾小球内浸润的细胞多为单核巨噬细胞及T淋巴细胞。肾小球内免疫复合物沉着是本病的第二基本病变,可沉积于上皮下、内皮下、基底膜及系膜区。免疫病理可见多种抗体IgG、IgM、IgA、补体C3、C1q阳性,常称为"满堂亮"表现。当镜下肾小球毛细血管袢呈铁丝圈样时,又称"白金耳"现象(wire loops)。有时毛细血管腔内可见透明样血栓,系膜区电镜下呈指纹样改变也是病变活动的一个指标。血管袢坏死也是本病常见病变,有时染色呈纤维素样,又称为纤维素样坏死。基于上述基本改变,根据临床病理相关性,2003年由肾脏病理学家、肾脏病学家及风湿病学家组成的工作组将多样的肾小球病变进一步分类归纳为如下六型(ISN/RPS分型)。

1. 轻微病变性狼疮性肾炎(Ⅰ型) 仅在免疫荧光或同时在免疫荧光及电镜下可见系膜区免疫复合物沉积,但光镜下肾小球正常。此型代表了最早期和最轻度的肾小球累及。

2. 系膜增生性狼疮性肾炎(Ⅱ型) 光镜下系膜细胞增生或系膜基质区扩张。此型临床上主要表现为镜下血尿伴或不伴蛋白尿,高血压不常见,达肾病综合征范围的蛋白尿及肾功能不全几乎从未发生。肾脏预后良好,除非疾病有进一步的发展,一般无须特殊治疗。

3. 局灶性狼疮性肾炎(Ⅲ型) 活动性或非活动性病变,呈局灶性、节段性或球性的肾小球内增生病变,或新月体形成,但受累肾小球少于全部的50%,可见局灶性的内皮下免疫复合物沉积,伴或不伴系膜增生。

Ⅲ(A):活动性病变:局灶增生性 LN。

Ⅲ(A/C):活动性和慢性病变:局灶增生和硬化性 LN。

Ⅲ(C):慢性非活动性病变伴有肾小球硬化:局灶性硬化性 LN。

进一步的组织学特征包括肾小球发生纤维素样坏死或新月体形成的比例、是否出现小管间质或血管异常。电镜通常发现免疫复合物沉积在肾小球毛细血管内皮下及系膜区。尽管光镜下小于 50%的肾小球受累,免疫荧光镜检发现肾脏有较普遍的累及。对此型患者预后判断的准确性通常受限于对受累肾小球程度判断的准确性。因为肾穿刺的样本量较小,有认为要正确反映是否有局灶性病变存在,约需 100 个肾小球。当光镜下小于 25%的肾小球受累且绝大多数肾小球仅表现为节段增生时,进行性的肾功能不全不多见。当 40%~50%的肾小球受累伴坏死或新月体形成时,将出现肾病综合征范围的蛋白尿及(或)高血压,其预后同弥漫型病变相似。

4. 弥漫性狼疮性肾炎(Ⅳ型) 是 LN 最常见及最严重的一型。组织学改变与局灶增生性相似但有更进一步的发展。光镜下可见 50%以上肾小球受累。广泛的细胞增生(内皮及系膜细胞)及细胞浸润,细胞核破碎及皱缩现象广泛且严重。肾小球毛细血管基底膜增厚且僵硬,呈铁丝圈样改变,免疫荧光检查可见较大颗粒的免疫球蛋白及补体成分广泛沉积于系膜区及毛细血管。电镜检查证实上述光镜所见,电子致密物见于肾小球内皮细胞胞浆中,常可见到大量管网状包涵物及指纹状结构,此对诊断有一定帮助。此型患者常伴有新月体形成。几乎所有该型患者可出现血尿和蛋白尿,肾病综合征、高血压及肾功能不全亦十分常见。该型患者有典型的低补体血症及抗 DNA 抗体滴度的升高,这在疾病活动期尤为明显。

此型又根据累及小球的范围(球性或节段性)、病变的活动性与否分为以下几种亚型:

Ⅳ-S(A):活动性病变:弥漫性节段性增生性 LN。

Ⅳ-G(A):活动性病变:弥漫性球性增生性 LN。

Ⅳ-S(A/C):活动性和慢性病变:弥漫性节段性增生和硬化性 LN。

Ⅳ-G(A/C):活动性和慢性病变:弥漫性球性增生和硬化性 LN。

Ⅳ-S(C):慢性非活动性病变伴有肾小球硬化:弥漫性节段性硬化性 LN。

Ⅳ-G(C):慢性非活动性病变伴有肾小球硬化:弥漫性球性硬化性 LN。

5. 膜性狼疮性肾炎(Ⅴ型) 此型光镜、免疫荧光镜或电镜下可见上皮下免疫复合物沉积。光镜下可见基底膜弥漫性增厚,系膜区也会有病理学改变。光镜下发现内皮下沉积通常提示同时存在Ⅲ+Ⅴ型,或Ⅳ+Ⅴ型。膜型狼疮性肾炎占 LN10%~20%。此型患者通常与原发性膜性肾病相似,表现为典型的肾病综合征。也可以表现为镜下血尿、高血压,血浆肌酐浓度一般正常或仅有轻度上升。尽管在此型狼疮性肾炎中,也许并无 SLE 的其他临床及血清学表现(补体水平正常,抗 DNA 抗体阴性),但电镜和免疫荧光镜的一些表现可强烈提示其为膜性狼疮性肾炎而非特发性膜性肾病,包括:①电镜下可见内皮细胞内存在小管网状结构;②同增殖型狼疮性肾炎相似,内皮下或系膜区免疫复合物沉积;③免疫复合物沿小管基底膜及小血管分布。

大多数膜性狼疮性肾炎患者在 5 年或更长时间内保持血清肌酐水平正常或基本正常,不需要免疫抑制剂治疗。然而对一些表现为严重肾病综合征或进行性肾功能不全的患者,可同弥漫增生性 LN 一样,用激素和环磷酰胺治疗。

严重硬化性狼疮性肾炎(Ⅵ型) 此型特征为超过 90%的肾小球发生硬化。为先前炎性损伤的愈合及Ⅲ型、Ⅳ型、Ⅴ型狼疮性肾炎的进展所致。此型主要病理变化为所累及的肾小球结构毁损,呈玻璃样变或纤维化等,但常伴随上述各项肾小球病变特别是局灶节段及弥漫增生型的存在。免疫荧光及电镜在残留的肾小球结构中见到免疫复合物或电子致密物的沉积。此型患者通常表现为缓慢的、进行性的肾功能减退伴轻度尿检异常。一般不主张对本型使用免疫抑制剂,除非存在肾外狼疮活动的证据。

值得一提的是 LN 时,上述各型不是固定不变的,各型实际上反映了疾病的不同时期,如果重复活检就可见到“转化现象”,转化发生率约占 30%~56%。患者在成功治疗后,可由增殖性病变转为轻型非增殖性病变,未治疗或治疗效果不显患者通常由轻型转向较重型。

(二) LN 的少见病变 除了小球病变外,LN 另有一些不常见的肾脏病变如间质性肾炎、血管病变、少量或无免疫复合物坏死性肾小球肾炎等,分述如下:

1. 小管间质性肾炎 小管间质性肾炎(间质浸润、小管损害)伴或不伴小管基底膜免疫复合物沉积,在 LN 中十分常见,常与其他肾小球病变同时存在。小管间质受累程度,是判断预后的一个重要指标,它同高血压、血浆肌酐水平及临床病程进行性发展呈正相关。相比较而言,单一小管基底膜区免疫复合物沉积与血清学 LN 活动指标相关,但同其预后无关。在有些病例,小管间质病变是 LN 的唯一表现,这在那些血肌酐水平增高而尿检相对正常或仅为少量红/白细胞的患者中尤其值得注意。这些改变可伴小管功能损害如Ⅰ型(远端)肾小管酸中毒、高钾或低钾及继发性醛固酮增多症等。抗集合管泌酸间质细胞自身抗体的产生可能对泌酸功能障碍起一定的作用。此时,激素治疗对保护其肾功能通常有效。

2. 血管病变 肾脏血管的累及在 LN 患者中并不少见,它的出现同肾脏的预后呈负相关。本病的血管病变有多种,最常见的包括:高血压引起的血管病变、免疫介导的微血管病、血栓性微血管病变所致综合征(与血栓性血小板减少性紫癜相类似)及坏死性血管炎。血管免疫复合物沉积通常位于完整的内皮下,一般不产生炎症反应,但重症患

者可出现纤维素样坏死伴血管壁狭窄，且与中等至严重程度的高血压相关。究竟是高血压引起血管病变还是因血管壁狭窄激活了肾素-血管紧张素系统从而加剧了高血压尚不十分清楚。无论发病机制如何，发生坏死性血管病变的患者较仅有肾小球累及的患者预后更差。有关血管病变的治疗同其他重症狼疮的治疗并无不同，通常也需使用泼尼松及环磷酰胺，并且控制好血压。另外一些表现为肾小球及血管性血栓的患者，通常与抗磷脂抗体如狼疮抗凝物质(LA)及抗心磷脂抗体有关。狼疮抗凝物质在体内能促进凝血，导致动脉及静脉血栓形成、血小板减少、网状瘀斑及习惯性流产。这一综合征在致病机制上同特发性血栓性血小板减少性紫癜(TTP)相类似，以肾脏累及小动脉、肾小球毛细血管甚至大的肾动脉分支纤维蛋白血栓形成为特征。这些改变可因原发病而发生，亦可发生在上述某种免疫复合物所致狼疮性肾炎基础上。

肾内血栓性微血管病变通常和急性、可逆性肾功能减退相关，且经常同时伴有严重的高血压。急性期血浆置换治疗可能有益，若同时伴免疫复合物沉积所致病变，则需加用免疫抑制剂治疗。但免疫抑制剂治疗即便在狼疮血清学指标得到控制的情况下，对清除抗磷脂抗体无效。因此，通常建议那些肾小球血栓形成及存在狼疮抗凝物质的患者长期用华法林治疗。这些患者的长期预后尚不清楚，其肾脏预后较无狼疮抗凝物质存在的患者差。但也有报道肾脏预后同狼疮抗凝物质存在与否无关。

3. 肾小球足细胞病　一些研究发现在一些狼疮性肾炎中，有类似微小病变型的足细胞病变。在这些患者中，虽然缺少毛细血管内皮细胞增生、坏死及电子致密物在基底膜的沉积，但却表现出临床肾病综合征范围的蛋白尿，镜下可发现至少80%的足突消失。但这种情况发生率很低，几乎低于万分之一。

增殖性狼疮性肾炎的病理改变有活动性和慢性之分，在区分LN病理类型的同时，还应评价肾组织活动指数(AI)和慢性指数(CI)。如下是LN的一些主要活动性与非活动性指标，这些指标对指导治疗、判断预后具有重要意义：

活动性病变：肾小球的毛细血管内增生、重度系膜增生、膜增生、纤维素样坏死、细胞性和细胞纤维性新月体形成、白细胞浸润、核碎裂、内皮下大量免疫复合物沉积和白金耳样结构形成、微血栓形成等，肾间质的单个核细胞浸润，肾血管壁的纤维素样坏死。

非活动性和慢性病变：肾小球基底膜弥漫性增厚，肾小球的节段性或球性硬化，纤维性新月体形成，肾小管萎缩，肾间质纤维化，肾血管硬化。

【临床表现】

狼疮性肾炎由于其病理改变的多样化，临床表现亦多种多样。可以从轻度尿常规异常到肾病综合征、慢性肾炎、急性肾炎、急进性肾炎、急性间质性肾炎、急慢性肾功能不全等。一般随着肾功能的减退，SLE的活动性亦逐渐减退，但也有狼疮患者在接受维持性透析治疗同时仍有肾外活动的表现。LN的临床表现大致可分成六类：

1. 轻型　约占30%～50%，无症状，血压正常，无水肿，仅尿常规间断异常。尿蛋白<1g/d，肾功能正常。病理多属系膜增生型或局灶节段型，预后良好。

2. 肾病综合征型　约40%患者起病呈肾病综合征表现，而肾病综合征患者中LN约占6%～10%。此型病理多属膜型或弥漫增殖型，前者病程缓慢，全身狼疮表现亦不活跃，而后者常同时伴肾炎综合征，全身性狼疮活动较显著，未经治疗容易发展成肾衰竭。

3. 慢性肾炎型　约占30%～50%，患者有高血压、不同程度蛋白尿、尿沉渣中有大量红细胞及管型，可伴肾功能损害甚至肾衰竭。病理改变多属弥漫增殖型，预后差。

4. 急性肾衰竭型　患者于短时间内出现少尿性急性肾衰竭，常伴全身性系统性病变活动表现，通常由肾病综合征或轻型转化而来。病理呈新月体肾炎，弥漫性伴严重血管病变及肾小管间质炎症。

5. 肾小管损害型　LN可有小管间质病变表现，以远端小管损害多见，可出现完全性或不完全性肾小管酸中毒、尿浓缩功能不全、夜尿等。此型一般与其他类型合并存在。

6. 抗磷脂抗体型　抗磷脂抗体阳性，临床上主要表现为大、小动静脉血栓及栓塞，血小板减低及流产倾向，可合并较大肾血管栓塞、肾毛细血管血栓性微血管病变，引起肾功能损害，特别是肾衰竭，死亡率高于此种抗体阴性的患者。有报道此型中8.4%的患者与溶血性尿毒症综合征、血栓性血小板减少性紫癜、恶性高血压相并存。

【诊断】

SLE的诊断标准可参照美国风湿病学会(现为美国风湿病学院)提出的分类标准，11项标准中符合4项或以上即可诊断本病。在最近的修订标准中，抗磷脂抗体阳性代替了LE细胞的测定。LN的诊断除符合SLE诊断标准外，尚应具有肾脏累及的表现。持续阳性的尿常规异常(特别是镜下万花筒样改变)及肾功能改变，实验室检查特别是血清免疫学检查及肾脏病理检查，对诊断有重要参考价值。部分LN患者(特别是膜性LN患者)起病完全类似原发性肾病综合征，若干月后才逐渐出现全身系统性受累，尤应警惕。狼疮性肾炎肾功能突然恶化时，不仅应考虑本病的转型、病变的活动等因素，也应考虑本病的发展及治疗过程中引起急性肾小管坏死或急性间质性肾炎的可能性，应即时做肾活检，以便对症治疗。

这里特别要强调肾脏活检的重要意义。大多数LN患者需要做肾活检。尽管当患者出现急性肾功能不全、血清学检查活跃、尿沉淀物活跃(有红细胞或白细胞管型)时，几乎均属于局灶或弥漫增殖型病变，肾活检可以改变它的治

疗方案(如当有显著新月体形成时)。对一些临床表现并不十分严重的患者,如有轻度的蛋白尿、血尿或肾病综合征的患者,其诊断可能为局灶性或弥漫增殖型、膜型、轻微的系膜型及系膜增生型狼疮性肾炎,肾活检对其治疗有重要的指导意义。对肾小管间质病变、同时伴发的血管病变或与抗磷脂抗体相关的血栓病变,肾活检也有重要意义,为其今后重复活检提供了组织学对照依据。对于那些有肾小球病变伴或不伴肾病综合征范围的蛋白尿但狼疮诊断不十分明确的患者,肾活检亦显得十分重要。

狼疮性肾炎重复肾活检指征包括:①虽经正规疗程治疗但仍有持续性肾病综合征患者;②虽经正规疗程治疗,尿沉淀物持续活跃(如红白细胞管型),或者是经缓解又反复出现尿沉淀物活跃患者;③无法解释的血清肌酐水平升高的患者;④对膜性狼疮性肾炎患者当其复发时可不必重复肾活检,除非其有更加严重的进展或对治疗无反应;⑤对晚期进展型的LN患者有时亦需要活检检查,以区分是狼疮活动还是慢性病变为主。

【治疗】

狼疮性肾炎的治疗在过去的半个世纪里已有很大的进展,特别是随着大剂量肾上腺皮质激素及细胞毒类药物的应用,LN的预后得到明显改善。

狼疮性肾炎的治疗原则为:①根据病理类型的不同制订相应的治疗方案。②除少数轻型病例外,一般分为诱导治疗和维持治疗两阶段。诱导治疗的目的是迅速控制免疫炎症反应和临床症状,调整免疫失衡,减少组织损伤及随后的纤维化,此期免疫抑制治疗药物剂量较大,作用较强。维持治疗的目的是稳定病情,防止复发,力求采用最小有效剂量控制病情,以降低长期治疗的不良反应。诱导治疗的时间一般为6~9个月,但有时诱导治疗和维持治疗并没有明显的界限。③狼疮性肾炎往往需要长期甚至终身的治疗,切忌在病情稳定阶段贸然减药或停药。在维持阶段的后期,可以在密切观察临床和实验室指标的前提下极缓慢地小量减少剂量,除少数极轻型狼疮性肾炎外,一般需要小剂量糖皮质激素和免疫抑制剂维持。④免疫抑制治疗是一把双刃剑,须密切观察治疗中的近期、中期和远期不良反应。不同治疗方案、疗程中可能发生的不良反应各有特点,临床医生须熟悉其特点。

(一)常用免疫抑制剂及其用法

1. 糖皮质激素 如泼尼松,一般起始剂量1mg/(kg·d),持续8~12周逐渐减量,一般在治疗6个月(诱导治疗末期)减至0.4~0.6mg/(kg·d),后根据临床和实验室检查结果以及联合应用免疫抑制剂的种类继续缓慢减量,至0.1~0.2mg/(kg·d)长期维持。目前尚无确切的证据显示能用其他免疫抑制剂替代泼尼松。对于严重的、极度活跃或伴急进性肾炎的LN患者,其血清循环免疫复合物及抗DNA抗体滴度水平高。传统的口服泼尼松在这些患者中可能无效,而环磷酰胺脉冲治疗至少在10~14天起效。在此情况下,起始治疗应予甲泼尼龙脉冲:500~1000mg/d维持3小时,共3天,从而起到快速免疫抑制作用,继以中等剂量口服维持。对严重的、活跃的LN(急性肾衰竭,新月体形成),诱导治疗阶段可每月冲击治疗1次,并与环磷酰胺脉冲治疗相结合。

2. 环磷酰胺(CTX) 属烷化剂,既可影响增殖的细胞,也可影响处于静止期的细胞,其免疫抑制程度与剂量及疗程呈正相关。CTX既可静脉应用,也可口服。大量研究表明,激素加细胞毒药物如环磷酰胺或硫唑嘌呤能显著延长肾脏的生存时间。有分析表明,加用环磷酰胺或硫唑嘌呤,较单用激素可使终末期肾衰竭进展的发生率降低40%。常用的治疗方案包括:

19

NIH冲击方案:CTX每月1次的冲击治疗加上糖皮质激素,疗效好,为重症LN的标准治疗方案。CTX0.5~1g/m^2,每月1次,共6个月。治疗过程中要监测白细胞计数$>3\times10^9$/L。

欧洲狼疮冲击方案:剂量小于NIH方案。CTX500mg,2周1次,共3个月。初步报道对增殖性LN疗效不差于NIH方案,但不良反应减轻。

口服CTX方案:1.0~1.5mg/(kg·d),最大剂量不超过150mg/d,其疗效等同于静脉冲击方案,但也有报道其治疗毒性反应较脉冲大,可作为冲击治疗不能实施时的一种选择。

CTX一般用于诱导治疗,以往有延长用药间隔至3个月1次的方案用于长期维持,由于复发率较高且不良反应增多而渐被摒弃。

3. 霉酚酸酯(MMF) 可用于诱导治疗和维持治疗。在LN患者中可作CTX外的另一选择,尤其是当患者不愿接受CTX治疗,或在应用CTX过程中出现严重不良反应而使治疗无法继续(如发生出血性膀胱炎或卵巢功能障碍等)等情况下。有前瞻性研究表明,MMF对增殖性LN(Ⅲ型和Ⅳ型)的疗效至少不低于环磷酰胺。但对重度增殖性LN的确切疗效尚未证实。也有研究显示,MMF的长期肾功能保护不及CTX方案,复发率也略高。MMF诱导阶段的用量一般为2g/d,不超过3g/d。维持阶段的剂量为1~2g/d。

4. 硫唑嘌呤(Aza) 在SLE中可选择应用,大多数用于肾外病变。在LN中,一般不用于诱导缓解治疗,而作为CTX诱导病情改善后的维持用药,帮助激素减量从而减少长期使用激素所产生的并发症。研究显示,以Aza或MMF作为维持治疗的方案显著优于CTX维持方案,且不良反应较少。Aza维持治疗的剂量一般为1~2mg/(kg·d)。

5. 神经钙蛋白抑制剂 常用的为环孢素A及他克莫司,两者同为神经钙蛋白抑制剂,能抑制IL-2的产生,从而发挥抗淋巴细胞增殖的作用。晚近的研究显示,神经钙蛋

白除在T细胞激活中发挥枢纽作用外，还可以使肾脏足细胞中synaptopodin去磷酸化，导致足细胞骨架结构的破坏和蛋白尿形成，而神经钙蛋白抑制剂可通过阻断这一过程而减轻足细胞的损伤和蛋白尿，从而发挥非免疫抑制降尿蛋白作用。常用剂量为环孢素A3～5mg/(kg・d)，或他克莫司0.05～0.1mg/(kg・d)，分2次服用，一般6～8周可见效，病情稳定后逐渐减量。神经钙蛋白抑制剂作为一种选择性用药在LN中应用经验有限，主要用于膜性LN及一些难治性LN。本药可加剧患者的高血压，同时对肾小管间质有毒性损害，在减药过程中易引起疾病复发，且其价格昂贵因而限制了它的应用。

19

6. 来氟米特　是一种新型免疫抑制剂。起始先予50～100mg/d负荷量，连续3天，维持剂量为20～30mg/d。一项多中心研究显示，来氟米特联合激素治疗增殖性LN的总有效率达80%，其中完全缓解率为40%，疗效和CTX冲击方法相似。主要不良反应包括消化道症状、肝酶异常、感染、脱发等。

（二）其他治疗方法

1. 血浆置换　血浆置换可迅速清除致病自身抗体，但对照试验未发现血浆置换对LN治疗的益处，且该治疗方法价格昂贵，也可导致严重不良事件包括严重感染及死亡等，因此，须严格掌握血浆置换的适应证。目前认为，血浆置换在狼疮相关性抗磷脂抗体及血栓性血小板减少性紫癜的治疗中可发挥一定的作用。血浆置换同时需加用激素和细胞毒药物。

2. 免疫球蛋白静脉注射(IVIG)　静注人丙种球蛋白0.2～0.4g/(kg・d)，每日或隔日1次，连用5～10天，可使LN症状缓解，蛋白尿显著减少或消失，为一种价格昂贵的短程治疗。通常用于治疗对激素及CTX禁忌或产生显著副作用；有严重感染；狼疮伴血小板减少或难治性中枢神经系统病变。研究表明此种疗法有免疫抑制的特性(如抑制致病性的抗-DNA特种抗体)，每月1次的脉冲治疗可作为LN诱导缓解后的辅助维持用药。

3. 利妥昔单抗　利妥昔单抗(Rituximab，RTX)是一种特异性针对CD20分子的抗体，能与B淋巴细胞表面的CD20结合，并通过补体介导的细胞毒作用等机制对B淋巴细胞进行特异性清除，从而达到治疗作用。目前推荐利妥昔单抗可作为难治性LN的"二线治疗"手段，由于尚无证据显示利妥昔单抗联合MMF和激素优于未联合组，目前不推荐该药作为LN初治的首选方案。常用的剂量为375mg/m²，每周1次，共4次。

（三）其他协同治疗

1. 羟氯喹　推荐应用于各型LN，可防止肾功能进展和狼疮复发，减少血管血栓性事件，降低心血管事件发生率。最大剂量不超过6～6.5mg/(kg・d)天。接受羟氯喹治疗的患者须定期接受眼底检查，尤其是疗程超过5年的患者。

2. 降蛋白尿治疗　LN患者存在蛋白尿者应常规使用血管紧张素转化酶抑制药(ACEI)或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药(ARB)，目标蛋白尿控制应＜500～1000mg/d。联合应用ACEI和ARB可进一步降低尿蛋白量，但对长期肾脏预后和患者存活率的影响尚有争议。

3. 抗高血压　高血压的控制及药物选择应参照一般高血压治疗的标准。ACEI、ARB为首选，目标血压控制在＜130/80mmHg。

4. 降脂　控制肾病综合征的高脂血症。当肾病综合征持续时间超过2～3个月时，通常需开始用HMG-CoA还原酶抑制剂或其他降脂药。目标LDL＜80～100mg/dl。

5. 中西医结合治疗　中草药配合激素治疗，具有减少激素副作用、改善自觉症状、调节机体免疫功能的特点，并可减轻患者惧怕长期应用激素的心理因素，可作为其他治疗取得疗效后长期维持巩固的方法。

（四）不同类型LN治疗方案的选择　免疫抑制剂治疗并非适用于每个狼疮性肾炎的患者，也不是所有狼疮性肾炎患者出现肾功能损害时均需上述的强化免疫抑制剂治疗。LN的治疗应按个体化分级进行，其中肾活检病理检查对LN的治疗起着重要的指导作用。

1. Ⅰ型LN　通常预后良好，不需要特别的治疗，除非有肾外狼疮活动的表现，或进一步发展成更严重的肾小球病变。

2. Ⅱ型LN　对于蛋白尿少于1g/d者治疗同Ⅰ型LN。蛋白尿较多者(尤其是＞3g/d)，应接受糖皮质激素和免疫抑制剂治疗。Ⅱ型LN达到肾病范围蛋白尿者往往存在足细胞病变，推荐神经钙蛋白抑制剂治疗。

3. 增殖性LN(Ⅲ型和Ⅳ型)　一般应采用强化治疗，可分为诱导治疗和维持治疗两阶段。诱导期治疗可予以静脉CTX脉冲，每月1次，共6次(NIH方案)。也可采用欧洲狼疮冲击方案。CTX应用过程中所引起的副作用(严重骨髓抑制、出血性膀胱炎、膀胱移行上皮细胞癌)需十分小心。同时即予口服泼尼松1mg/(kg・d)，8～12周后逐渐减量。亦有采用激素脉冲(甲泼尼龙每日1g/m²，共3天)治疗此型LN。对于此型中相对较轻的患者，可用MMF(2～3g/d)加激素的治疗方案以减少由CTX治疗带来的毒副作用，同样可获得较好的疗效。诱导治疗若能获得临床完全缓解，则提示其肾脏长期预后良好。大约有半数此型患者在上述治疗药物减量或停药后会复发。故一旦达到缓解，需用维持剂量免疫抑制剂帮助维持缓解，预防复发，降低其发展成终末期的危险性。维持治疗须在末次CTX脉冲结束后至少4周，白细胞计数＞4×10⁹/L，中性粒细胞绝对计数＞1.5×10⁹/L时方可进行。关于维持治疗的最佳方案及疗程并无明确定论。一般可做如下选择：口服MMF或硫唑嘌呤12～24个月；CTX脉冲每3个月1次，直至患者完全缓解后1年；环孢素或他克莫司维持24个月。临床试验表明，MMF或硫唑嘌呤维持治疗较CTX脉冲更加安全

有效。

总之，凡有此型的存在，就有强化治疗的指证。尽管如此，仍有一些患者最终会发展成肾功能不全。

4. 膜性(Ⅴ型) 关于此型患者的预后可有很大差异。当其合并Ⅲ型及Ⅳ型相关病变时，预后较差，一般应采用强化治疗，方案可参照弥漫增殖性 LN 治疗方案。对于纯Ⅴ型 LN，如肾功能正常，且蛋白尿未达到肾病综合征范围者，通常无须免疫抑制剂治疗，除非存在肾外狼疮活动的表现。而对那些持续性肾病范围蛋白尿的患者，可参照弥漫增殖型肾小球肾炎的治疗方案，也可予环孢素或他克莫司加中等剂量泼尼松[0.4～0.6mg/(kg・d)]治疗。

5. 弥漫增殖性 LN 伴溶血性尿毒症、血栓性血小板减少或伴血清抗磷脂抗体阳性血栓性微血管病变时，可考虑在泼尼松与细胞毒药治疗的基础上加用抗凝药物或小剂量阿司匹林以减少血栓栓塞性并发症。如静脉注射肝素，剂量为 75～100mg/d，一般 1 周为 1 个疗程，随之口服华法林(INR 维持在 2.6～3.0)等。双嘧达莫为抗血小板聚集药，可长期配合应用，剂量为 50～75mg/d。在无症状或轻症患者中，可长期用小剂量阿司匹林，但一般不主张预防性用华法林抗凝。

6. 对于肾功能急剧恶化、严重高血容量、顽固性心衰病例则应采用紧急血液透析或腹膜透析等治疗，使患者度过危险期，为其他治疗创造条件。对于病情呈慢性过程，病理改变亦以慢性为主者，一般不宜盲目地长期使用泼尼松及细胞毒药物，以防产生严重的致死性副作用。

7. 对于一些临床难治性或复发性的 LN(通常为Ⅳ型)，除了采用通常所用的激素、CTX 及硫唑嘌呤等并且延长总疗程外，对那些治疗反应差的患者，尚可采用其他的治疗方案：更换治疗方案，如原采用 CTX 方案者改用 MMF；加用血浆置换；试用神经钙蛋白抑制剂；试用 IVIG；试用利妥昔单抗等。国内有单位提出多靶点治疗方案，即联合应用 MMF、他克莫司和糖皮质激素三药，初步研究显示，多靶点治疗难治性 LN 疗效优于任何两药联用，而不良反应并无增多。也可尝试大剂量化疗伴干细胞移植、免疫吸附以及抑制补体系统如抗 C5 抗体治疗等新的治疗方案，但这些治疗各有局限，且远期疗效不明，有的尚处于探索阶段，采用时需根据实际情况，慎重考虑。

8. 终末期狼疮性肾炎的治疗 终末期 LN 患者，多数肾小球硬化，间质纤维化，肾衰竭需进行透析治疗。此时多数患者 SLE 活动性表现亦减轻，应用皮质激素及免疫抑制药物的剂量亦减少。一般患者经长期透析治疗后病情稳定，存活率同其他肾小球疾病晚期相近。当病情活动完全静止后(一般建议透析 1 年以上)，可做肾移植，持续缓解的 SLE 患者中，移植后移植肾 LN 复发十分少见。

9. LN 合并妊娠的治疗 一般应在 LN 完全缓解后才可考虑妊娠。妊娠期应禁用 CTX、MMF、ACEI 和 ARB。可继续使用小剂量糖皮质激素、硫唑嘌呤和羟氯喹。小剂量阿司匹林有助于减少流产的风险。妊娠期间应密切随访狼疮活动的迹象，一旦不能满意控制应及时终止妊娠。

【疗效监测】

LN 对治疗反应可分为完全缓解、部分缓解和无效。所谓完全缓解，一般公认的标准为肌酐恢复至基值，同时尿蛋白/肌酐(uPCR)＜500mg/g。部分缓解指血清肌酐水平稳定(±25%)，或下降但未恢复至正常，同时 uPCR 下降≥50%。如原有肾病范围的蛋白尿(uPCR≥3000mg/g)，则需要 uPCR 下降≥50%，同时 uPCR＜3000mg/g。未达到上述标准为无效。

免疫抑制治疗的疗效通常与狼疮炎性病变特征减轻如肾外症状得到控制及血浆补体水平及抗双链 DNA 抗体(dsDNA)滴度水平相关。血清补体和 dsDNA 水平预测 LN 活动的敏感性为 49%～79%，特异性为 51%～74%。血浆补体水平较 dsDNA 滴度水平与 LN 复发关系更密切。蛋白尿的检测也是衡量治疗反应的一个重要指标，成功的治疗将使尿蛋白显著较少。相反，尿蛋白增加则表明疾病仍活跃。将来可能通过测定尿液中细胞因子、化学因子和(或)血清抗 C1q 来评估疾病是否活动。早期治疗对改善预后有益，因为延迟治疗通常会引起肾小球损坏及纤维化，从而对免疫抑制剂治疗反应差。

【预后】

LN 病程长久，又称终身性疾病。其预后与临床表现、有无中枢神经系统及心脏累及、病理分类及程度等相关。既往认为 SLE 患者一旦发现肾脏受累后，主要死于尿毒症。但随着诊断和治疗手段的改进，目前认为 SLE 主要死因为肾外表现及治疗本身的不良反应如感染等。LN 的预后较过去已有明显改观，Ccr 正常者，其 5～10 年的存活率分别达 90%及 85%。

参考文献

1. Appel GB, Contreras G, Dooley MA, et al. Mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide for induction treatment of lupus nephritis. J Am Soc Nephrol, 2009, 20(5): 1103-1112.

2. Houssiau FA, Vasconcelos C, D'Cruz D, et al. The 10-year follow-up data of the Euro-Lupus Nephritis Trial comparing low-dose and high-dose intravenous cyclophosphamide. Ann Rheum Dis, 2010, 69(1): 61-64.

3. Bao H, Liu ZH, Xie HL, et al. Successful treatment of class Ⅴ + Ⅳ lupus nephritis with multitarget therapy. J Am Soc Nephrol, 2008, 19(10): 2001-2010.

4. Contreras G, Pardo V, Leclercq B, et al. Sequential therapies for proliferative lupus nephritis. N Engl J Med, 2004, 350(10): 971-980.

第二节　过敏性紫癜的肾损害

卢燕雯　丁峰　顾勇

过敏性紫癜（Henoch-Schonlein purpura，HSP）是一种以皮肤累及为显著特征的系统性血管炎。同另外两种疾病（混合型冷球蛋白血症及过敏性血管炎）相一致，皮肤血管炎伴可触及的瘀斑或紫癜为其主要的临床发现。HSP以含IgA的免疫复合物在组织沉积为特征，其肾脏的组织学表现与IgA肾病相一致，提示此两种疾病可能具有相似的致病机制。HSP多见于小儿，但肾脏累及在较年长儿童及成年人中更常见且更为严重。

【病因与发病机制】

HSP病因不明，许多患者常有近期感染史，但未能证明与链球菌感染的肯定关系。约1/4患者与鱼、虾类过敏或预防注射、药物等相关。HSP的致病机制仍不十分清楚，与包含IgA循环免疫复合物致小血管炎及毛细血管损害密切有关，致病机制与IgA肾病很相似，两者在肾脏具有相同的组织学病变，在双胞胎腺病毒感染后同时发生HSP及IgA肾病则进一步支持两者具有相同的致病机制。近年研究发现血清IgA1分子铰链区糖基化异常可能在IgA肾病和过敏性紫癜中发挥了同样的作用，糖基化异常的IgA1分子易于自身聚合、不易被肝脏从正常代谢途径清除，从而沉积到肾脏致病。在HSP及IgA肾病患者中，其肾脏均以IgA沉积为主，但由IgG自身抗体直接对抗系膜细胞抗原所介导致肾脏损害也参与其中，肾脏病变的病程和循环抗体的滴度大致平行，这些抗体在HSP无肾累及的患者中并不出现，提示两者存在差异。补体和血小板活化，抗凝、细胞因子和生长因子等可能在过敏性紫癜的发病机制中也起到一定作用。另外，也有人认为T细胞激活功能受损亦参与HSP致病。

【病理改变】

光镜下肾穿刺发现HSP与IgA肾病相似。典型的肾小球病变为系膜增生型肾小球肾炎伴不同程度的新月体形成，包括系膜细胞的增生和基质的扩张，可以是局灶性，亦可为弥漫性。在严重的病例，单核及多核细胞可浸润肾小球毛细血管丛，出现坏死现象。有些病例呈膜增生型，出现肾小球基底膜双轨现象，脏层、壁层上皮细胞增生，新月体形成，病变从节段到周围，起始为细胞性，最终变成纤维化。小管间质萎缩改变及间质纤维化与肾小球损伤程度相一致。电镜下可见系膜细胞增生，基质增加，有广泛的系膜区内皮细胞下不规则电子致密物沉积，偶见上皮细胞下电子致密物沉积，伴基底膜断裂，管腔中性白细胞、血小板及纤维素等。免疫荧光镜可见以IgA呈颗粒样在肾脏系膜区较广泛沉积，也可有IgG、IgM、C3备解素和纤维蛋白相关抗原的沉积。除系膜区外，偶见毛细血管袢的沉积。根据病变程度及临床病理联系，世界卫生组织将其分类如下：Ⅰ型包括微小病变，微小病变伴轻度局灶增生型肾小球肾炎；Ⅱ型包括轻度弥漫增生型肾小球肾炎，伴或不伴显著局灶节段性增生；Ⅲ型包括中等度局灶增生型肾小球炎，中等度弥漫增生型肾小球肾炎；Ⅳ型包括重度弥漫增生型肾小球肾炎，终末期肾。国际儿童肾脏病理研究组将该病病理分为六类见下表19-7-1。

表19-7-1　国际儿童肾脏病学会病理研究会HSP的组织病理学分类

Ⅰ：微小病变

Ⅱ：系膜增生：局灶性
　　　　　　　弥漫性

Ⅲ：系膜增生型肾炎伴少于50%新月体形成或节段病变或血栓、坏死、硬化
　A. 局灶性
　B. 弥漫性

Ⅳ：系膜增生型肾炎伴50%～70%新月体形成

Ⅴ：系膜增生型肾炎伴大于75%以上新月体形成

Ⅵ：假膜增生型

【临床表现】

（一）肾外表现

1. 皮疹　HSP的特征性皮疹发生在四肢远端、臀部及下腹部，多呈对称性分布，为出血性斑点，稍高于皮肤表面，可有瘙痒感，1～2周后逐渐消退，常可分批出现，几乎所有患者均有此损害。

2. 关节症状　多发性、非游走性关节肿痛约在2/3患者出现，多发生在踝关节，少数发生在腕和手指关节。

3. 胃肠道症状　最常见为腹痛，以脐周和下腹部为主，为阵发性绞痛。腹痛可相当严重，可伴恶心、呕吐及血便，有时可误诊为急腹症而予剖腹探察。儿童有时可并发肠梗阻、肠套叠和肠出血。

4. 其他　淋巴结肿大，肝脾大及神经系统受累如头疼、抽搐和行为异常等。

（二）肾脏症状　HSP肾炎在HSP患者中很常见，典型的肾脏累及通常在系统性症状发生后数天至1个月后出现，但与肾外病变的严重程度并不平行。有研究表明相对于黑便及关节症状，出现腹痛的患者其发生肾炎的危险性更大。在HSP肾炎患者，尿检可发现活跃的尿沉淀物如镜下或肉眼血尿伴红细胞或其他细胞管型或蛋白尿。大多数患者呈较轻病情，以无症状性血尿、蛋白尿为主伴正常肾功能或仅血肌酐轻度升高。然而亦有患者出现严重症状包括肾病综合征、高血压和急性肾衰竭。肾穿刺发现肾脏病变严重程度通常与临床症状的严重性密切相关，但并非绝对。

当病理为局灶系膜增生型时，一般临床仅表现为无症状性血尿。明显的蛋白尿则同较显著的细胞增生相关。而当蛋白尿达肾病综合征范围时，通常伴新月体形成。当患者紫癜或肉眼血尿反复发作时，可出现肾脏症状加剧，且肾活检证实肾小球病变恶化。肾小球新月体发生的比率是判断预后的一个最重要指标。有研究表明，当新月体数目达50%或以上时，其发展成终末期肾衰竭的可能性较仅少量或无新月体形成的患者明显增加。肾炎或肾病综合征者预后差，病理Ⅰ、Ⅱ、Ⅲa预后较Ⅲb、Ⅳ、Ⅴ好。一般认为儿童较成年患者预后好，成年人临床表现与儿童相似但其发生进一步肾脏损害的危险性较儿童显著增加，包括出现肾病综合征，高血压及血肌酐水平升高，甚至发生肾衰竭。

【诊断】

本病诊断依靠典型的皮肤、关节、胃肠道及肾脏受累的临床表现和免疫荧光下IgA在皮肤或肾脏组织沉着，及不同程度病理改变。

【鉴别诊断】

本病肾脏病理改变同IgA肾病难以区分，但本病的肾小球毛细血管袢坏死及纤维沉着程度较重。以皮疹及肾炎综合征为表现的临床综合征除本病外应与原发性及其他继发性小血管炎相鉴别。本病的皮肤小血管及肾小球沉积的免疫球蛋白以IgA为主，而原发性小血管炎则常无免疫球蛋白沉着。其他继发性小血管炎（SLE，冷球蛋白血症等）则以IgG及IgM沉着为主。当皮疹等肾外表现不明显时，应注意与急性链球菌感染后肾炎相鉴别，本病血清C3及抗“O”滴度正常，而IgA及含IgA成分的循环免疫复合物、IgA-FN等常可升高。注意检查肾外表现及必要时肾活检可以帮助诊断。在儿童，应与其他凝血功能异常如抗磷脂抗体综合征及败血症相鉴别，在成人则应与其他自身免疫性疾病如过敏性血管炎、冷球蛋白血症及SLE相鉴别。

【治疗】

肾外表现主要为对症治疗。急性期去除诱因（如感染、药物或食物等）、休息、水化、镇痛及抗过敏等。有证据显示激素可改善关节炎及腹痛症状，然而它不能预防疾病的复发。

HSP肾脏病变，只有在急性期，当出现活动性肾脏病变如蛋白尿显著增加及（或）肾功能损害时，需考虑予以特殊治疗。一般建议先作肾活检，因为组织学病变的严重程度，特别是新月体形成的比率，是估计预后的最好指标。轻度局限肾脏累及的患者如镜下或肉眼血尿伴短期、少量蛋白尿可暂时不做肾穿刺及特殊治疗，密切随访其蛋白尿及肾功能情况。无对照研究证据显示传统剂量的激素对肾脏病变有效。相比较而言，甲泼尼龙冲击治疗（250～1000mg/d，3天）随后予口服泼尼松[1mg/(kg・d)，持续3个月]可能对严重的肾脏病变即通常定义为新月体型肾炎有效。早期治疗可能对预防肾脏不可逆损伤有重要意义。环磷酰胺单独应用或与激素合用并不能减少蛋白尿或保护肾功能。少量报道提示环孢素对HSP伴重度蛋白尿患者有益，当其与激素及ACEI联合应用时，可使病情得到缓解，并且能帮助短期内激素迅速减量。也有报道在儿童，激素和硫唑嘌呤或激素、环磷酰胺和双嘧达莫或激素、环磷酰胺、肝素/华法林和双嘧达莫联合应用治疗此病的新月体肾炎，使肾功能得到改善。但因此病新月体形成经常可自行缓解，所以对这类药物的疗效还很难评估。

静脉注射免疫球蛋白及血浆置换均被试用于HSP肾炎的重症患者，疗效尚不肯定（因其常和激素、细胞毒药物一起应用），而且还存在潜在的副作用，应用时需谨慎，权衡利弊。但有资料显示，单独血浆置换治疗在某些患者有效。IVIG亦曾被用于少数大量蛋白尿及肾小球滤过率急剧下降的患者。

终末期肾衰竭患者可做透析及移植治疗。有报道紫癜性肾炎移植肾5年复发率为35%，约11%患者因复发而最终导致移植肾功能丧失。新近的回顾分析表明较低的移植肾紫癜性肾炎复发率（5年2.5%，10年11.5%），但是移植肾功能丧失比例仍然较高。移植肾本病的复发通常与肾外病变活跃有关，在那些起病急剧，3年内发展成肾衰竭的HSP患者，移植后本病较容易复发，所以一般建议应在紫癜消失后12～24个月再作肾移植。另有报道提示，活体肾供体，紫癜性肾炎复发率较尸体肾明显增加。

【预后】

大多数HSP有肾脏累及的患者短期预后良好，在为期18个月平均随访期中，儿童和成人的完全恢复率分别可达94%和89%。在儿童，HSP活动通常能自行缓解；大多数患者仅为局灶性肾小球累及和一过性血尿、蛋白尿，肾脏预后良好。HSP的复发十分常见，约1/3的患者，尤其是有肾脏累及的患者出现复发，通常发生在初次发病后4个月。但复发并不意味其长期预后差。重症患者的长期预后仍不佳，最终发展成肾衰竭。女性患者发生长期肾功能损害的危险性为男性2.5倍。下列病变及活检结果通常提示预后不良：①肾病综合征；②肾功能不全；③高血压；④新月体肾小球肾炎（>50%）；⑤小管间质性肾炎。

参考文献

1. Davin JC. Henoch-Schonlein purpura nephritis: pathophysiology, treatment, and future strategy. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(3): 679-689.

2. Samuel JP, Bell CS, Molony DA, Braun MC. Long-term outcome of renal transplantation patients with Henoch-Schonlein purpura. Clin J Am Soc Nephrol, 2011, 6(8): 2034-2040.

3. Pillebout E, Alberti C, Guillevin L, et al. Addition of cyclo

phosphamide to steroids provides no benefit compared with steroids alone in treating adult patients with severe Henoch Schönlein Purpura. Kidney Int，2010，78(5)：495-502.

第三节　混合性结缔组织病的肾损害

卢燕雯　丁峰　顾勇

混合性结缔组织病(mixed connectiv tissue disease，MCTD)是一种全身性结缔组织病。以出现高滴度抗-U1核糖核蛋白(RNP)自身抗体同时伴有系统性红斑狼疮(SLE)、系统性硬化(Scl)、多发性皮肌炎(PM)常见的临床表现为特征，为多种结缔组织疾病在同一患者中重叠出现所组成的临床综合征。在疾病早期，MCTD通常被认为是一种未分化的结缔组织病(UCTD)。MCTD在女性较男性多见(16：1)，大多数患者在20～30岁起病，氯乙烯及二氧化硅为与环境相关的致病因素。

【肾脏受累的特点】

缺乏严重的肾脏表现为MCTD的重要标志。可能与MCTD患者中，标志性的高滴度抗体抗-U1RNP具有保护肾脏、阻止其发展成弥漫增殖性肾小球肾炎的作用相关。但也有报道该病有一定程度的肾脏累及，以膜性肾病最常见，并可出现肾病综合征范围的蛋白尿。类似系统性硬化肾病的高血压危象亦有报道。仅很少部分MCTD患者会发展成终末期肾衰竭。有认为出现下列情况常提示MCTD合并肾损害：抗核糖蛋白抗体升高；血清补体下降和(或)抗双链DNA抗体的滴度升高；抗核抗体阳性。

【病理改变】

受累肾脏的病理变化亦具有混合病变的特点：肾小球、肾血管及间质均可出现病变。肾脏的中、小动脉病变可有进行性系统性硬化和多动脉炎的特点，肾间质常见淋巴细胞、单核细胞和浆细胞大片浸润。肾小球则可出现狼疮性肾炎时的多样化表现。Kitridon等对76例MCTD肾脏病理结果分析表明：34%为膜型肾病，30%为系膜病变，17%为局灶或弥漫增殖型病变，5%为混合性病变，7%为正常，表明MCTD肾脏受累时病理变化以膜型及系膜增生型为主，但缺乏规律性。免疫荧光检查可见系膜和(或)毛细血管壁IgG、C3、C4沉积，与SLE相似。

【临床表现】

MCTD早期临床表现为非特异性，包括全身不适、乏力、关节痛、肌痛、低热等。一些患者表现为急性三叉神经病变、严重的多肌炎、急性关节炎、无菌性脑膜炎、急性腹痛或高热等。抗核抗体(ANA)阳性为这些症状由结缔组织疾病引起提供了线索。本病很少出现严重的肾脏病变，抗U1-RNP自身抗体阳性的患者，很少会发展为弥漫增殖型肾小球肾炎。

MCTD几乎累及所有器官系统，包括皮肤、关节、肌肉、心、肺、胃肠道、肾、中枢神经及血液系统。然而下列四种临床征象的存在则提示其为MCTD而非其他结缔组织病如系统性红斑狼疮或系统性硬化。①雷诺现象、手肿及手指水肿；②缺乏严重的肾脏及中枢神经系统病变；③较严重的关节炎及隐匿起病的肺动脉高压(同肺纤维化无关)可将MCTD与SLE和系统性硬化相区分；④特异性自身抗体抗U1-RNP的出现，特别是当此抗体为68KD蛋白时。

本病的临床表现极不规律，早期较难诊断因其特征性表现很少同时出现。但随着时间推移，尤其是高滴度U1-RNP的出现，为其后演变成MCTD提供了最有力的证据。但有些患者开始诊断为MCTD，最后发现更符合SLE，而另一些患者开始诊断为SLE最后却发展成MCTD。

【诊断】

MCTD因其临床表现的重叠性及其病程不断演变故诊断较为困难。

MCTD有不同的诊断标准，如：Sharp、Alacor-Segovia、Kasukawa和Kahn，其中Alacor-Segovia所设的诊断标准颇佳，其敏感性和特异性分别为63%和86%，较多被采用，见如下：

血清学指标：抗-RNA抗体在血凝法滴度>1：1600。

临床指标：手指肿胀，滑膜炎，生物学或组织学证实的肌炎，雷诺征及肢端硬化病伴或不伴近端系统性硬化。

如符合血清学指标及5项临床指标中的至少3项，则MCTD可以诊断。但当患者符合血清学指标伴手肿、雷诺征及肢端硬化征伴或不伴系统性硬化时，还必须要有滑膜炎或肌炎才能符合诊断标准。

【治疗】

本病轻症患者予非甾体类抗炎药或小剂量激素即可。病变严重者可用泼尼松1mg/(kg·d)，持续数周至数月，撤药需缓慢，否则病情容易反复。对某些长期需要激素治疗的患者，为避免激素的副作用，可予羟氯喹或甲氨蝶呤以帮助撤药。

激素0.25～1.0mg/(kg·d)对以SLE为主要表现(胸膜炎、心包炎)的患者效果好，而对系统性硬化为主要表现的(如雷诺现象、肺高压)患者及肾病综合征患者效果差。肺高压是引起MCTD患者死亡的主要原因，早期治疗疗效显著，包括长效钙拮抗药、抗凝、静脉用前列环素、延长免疫抑制剂应用时间和应用转化酶抑制药等，但尚无大规模的临床试验结果报道。对激素抵抗的血小板减少、溶血性贫血、皮疹及皮肌炎，可予IVIG治疗。高血压危象时应尽早

积极地控制好血压以防不可逆的肾功能损伤，降压药以转换酶抑制药为首选。MCTD的许多临床表现为间歇性的，激素治疗有效，包括：无菌性脑炎、肌炎、心包炎、胸膜炎、心肌炎。与之相比较，肾病综合征、雷诺现象、畸形关节病变、动脉硬化及周围神经病变通常为激素抵抗。

参考文献

1. Ulmer A, Kotter I, Pfaff A, et al. Efficacy of pulsed intravenous immunoglobulin therapy in mixed connective tissue disease. J Am Acad Dermatol, 2002, 46(1): 123-127.

2. Yamaguchi T, Ohshima S, Tanaka T, et al. Renal crisis due to intimal hyperplasia in a patient with mixed connective tissue disease(MCTD) accompanied by pulmonary hypertension. Intern Med, 2001, 40(12): 1250-1253.

3. Hoffman RW, Maldonado ME. Immune pathogenesis of Mixed Connective Tissue Disease: a short analytical review. Clin Immunol, 2008, 128(1): 8-17.

第四节 类风湿关节炎的肾损害

卢燕雯 丁峰 顾勇

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）患者中可见多种不同的肾损害，既可以是疾病本身所引起，也可以是由治疗疾病的药物所引起，也可以是同时伴发的与RA不相关的肾脏疾病，这在老年患者中尤为多见。最常见的病变为膜性肾病、继发性淀粉样变、局灶性系膜增生性肾炎、类风湿血管炎及镇痛药所引起的肾病。其他病变如IgA肾病及微小病变型肾病在类风湿关节炎患者中亦有报道，但这些可能是与RA同时存在的病变。

【诊断】

病史（如应用金制剂或青霉胺及肾脏起病的时间）通常能帮助区分这些病变。如当一个患者有慢性活动性关节炎时，其继发性淀粉样变的危险性较高，尽管在此情况下膜性肾病可能发生。相反，当病情静止一段时间后再出现蛋白尿则由药物引起的膜性肾病可能较大。

仔细的尿检分析也是区分不同类型肾脏损害的另一重要手段。膜性肾病及继发性淀粉样变为非炎症性病变，通常呈中至重度蛋白尿伴不很活跃的尿沉淀物，血肌酐浓度相对正常。相比较，局灶性肾小球肾炎及类风湿血管炎患者通常会出现较活跃的尿沉淀物（红细胞、白细胞及其他细胞颗粒管型）。而镇痛药所引起的肾病通常尿沉淀物不很活跃，并出现因肾乳头坏死所引起的肋腹痛及慢性肾衰竭。肾小球基底膜变薄通常与无症状性镜下血尿相关。然而临床与病理的关联并不是绝对的，为了明确诊断，有些患者仍需进行肾活检。

【病理分型】

1. 膜性肾病　类风湿关节炎患者中，膜性肾病大多是由青霉胺和金制剂的治疗所引起，据估计其发生率在前者可高达7%，而后者当经肠外途径给药时可达1%～3%（口服发生率低）。蛋白尿通常发生在治疗开始的6～12个月内，但也有3～4年后才发生的。尽管膜性肾病通常和肾病综合征相关联，但许多RA患者都呈非肾病综合征范围的蛋白尿，停止用药后几乎所有患者蛋白尿均可获得缓解，但在最初的1～12个月内，蛋白排出可能仍将持续增高。蛋白尿消失所需时间平均为9～12个月，有些患者可能需要2～3年。也有人认为在类风湿关节炎患者中即使不用青霉胺或金制剂治疗，其膜性肾病发生亦增加，相关机制尚不明了。

2. 继发性淀粉样变　类风湿关节炎的慢性炎症可以增加急性期反应物——血清淀粉样A（SAA）蛋白的产生。这一蛋白的片段，可沉积于组织，当累及肾脏时即引起肾病综合征。有些患者的淀粉样沉积限于肾血管，导致血尿伴或不伴少量蛋白尿。据估计，继发性淀粉样变在慢性RA患者中可高达10%，尽管其通常表现为亚临床性。经治疗，控制炎症过程可同时控制蛋白尿和组织淀粉样物质的沉积。继发性淀粉样变在RA患者中已相对少见。

3. 肾小球肾炎　有研究发现在RA患者中经肾活检，系膜增生性肾小球肾炎最多见，这些患者通常呈血尿伴或不伴轻度蛋白尿。此型肾炎与RA相关的机制尚不明。有报道，此类肾小球肾炎经免疫吸附加免疫抑制剂治疗后得到恢复，可能与多种炎症通路的激活有关。也有报道此类肾小球肾炎同抗肿瘤坏死因子-α（抗TNF-α）在RA的治疗有关。在增殖型狼疮性肾炎、寡免疫复合物新月体肾炎及膜性肾病的治疗中也可以发生类似情形。

4. 类风湿血管炎　多发生在长期存在的、侵蚀性关节病变的RA患者中。其类风湿血管炎最常累及的部位为皮肤、周围神经、眼睛、手指、脚趾及心脏。其组织学病变与结节性多动脉炎相似。类风湿因子的滴度通常显著升高，常伴低补体血症。肾脏病变亦可发生，肾活检显示为坏死性肾小球肾炎不伴免疫复合物沉积。肾脏的这些发现与其他系统性血管炎如韦格纳肉芽肿和结节性多动脉炎相似。当RA患者伴血管炎发生时，其循环抗中性粒细胞胞浆抗体（ANCA）阳性率较那些无血管炎患者高，这一抗体在此病中的致病机制不明。有关此病的治疗很少有报道，无论如何，RA血管炎是一种严重病变，可能需要激素和环磷酰胺治疗，治疗方案与韦格纳肉芽肿相类似。

5. 镇痛药引起的肾病　在用阿司匹林和非那西丁治疗的类风湿关节炎患者中经常会发生慢性间质性肾炎伴肾乳头坏死。单独使用阿司匹林治疗多年的RA患者，其肾功能可能会保持正常，但也有在单独使用非激素类消炎药治疗的患者中发生肾乳头坏死的报道。

6. 肾小球基底膜变薄　有文献报道在类风湿关节炎伴无症状性血尿的患者中，发现其基底膜厚度变薄，但程度不如薄基底膜肾病中那么显著。分组分析提示基底膜变薄仅在血尿患者和用金制剂治疗的患者中出现，这一现象提示金制剂可能损害肾小球上皮细胞，导致肾小球基底膜合成减少。

【治疗】

主要是对原发病的治疗。对合并的肾脏损害，如因治疗药物金制剂或青霉胺等所致的蛋白尿，则必须停止使用。如出现淀粉样变，则糖皮质激素疗效不佳，控制炎症反应可缓解症状，减轻蛋白尿。以类风湿血管炎引起的严重肾脏病变，需要用激素和环磷酰胺积极治疗。对慢性肾功能不全及其他严重的肾损害，如已不可逆转，则应进行对症及透析治疗。

参考文献

1. Karstila K, Korpela M, Sihvonen S, et al. Prognosis of clinical renal disease and incidence of new renal findings in patients with rheumatoid arthritis: follow-up of a population-based study. Clin Rheumatol, 2007, 26(12): 2089-2095.

2. Karie S, Gandjbakhch F, Janus N, et al. Kidney disease in RA patients: prevalence and implication on RA-related drugs management: the MATRIX study. Rheumatology (Oxford), 2008, 47(3): 350-354.

第五节　系统性硬化的肾损害

卢燕雯　丁峰　顾勇

系统性硬化(systemic sclerosis)病理学的主要标志为胶原纤维不可控制地集聚血管、致广泛血管受损、血管壁增厚及管腔变窄。肾脏累及在系统性硬化中十分常见，大多数患者仅出现轻度肾功能损伤。约10%～20%弥漫性硬皮病患者会发生危及生命的肾脏病变，称之为系统性硬化肾脏危象(SRC)，而在局限性硬皮病患者中较少见。尽管血管紧张素转换酶抑制药(ACEI)在系统性硬化肾脏危象的治疗中被广泛应用，但其发病率及死亡率仍然很高。

【发病率】

尸解提示60%～80%的系统性硬化患者有肾累及的证据。有显著临床表现的不多见，约50%的患者有肾脏功能障碍征象如轻度蛋白尿、轻度血肌酐浓度升高及(或)高血压，这些患者大多预后良好。因此，至少在部分患者中蛋白尿和高血压同时存在并不能反映系统性硬化病变的严重程度。约10%～20%的病例发展成严重的肾脏病变，急慢性肾衰竭是本病的主要死因。

【发病机制】

系统性硬化的发病机制很复杂，并不十分清楚。免疫激活、血管损伤、细胞外基质合成过度导致过量胶原纤维沉积在疾病发展中起着重要作用。这一机制是建立在细胞-细胞、细胞-细胞因子及细胞-基质相互作用的基础上，系统性硬化临床表现的多样性正是与这些致病因子各自所发挥的不同作用相关。肾脏损害与血管病变有密切关系：①肾皮质血管收缩，见于大多数系统性硬化伴肾硬化的患者。由寒冷诱发的雷诺现象可加剧血管收缩，而动脉内输注氨茶碱可使症状缓解。②叶间动脉内膜增殖，可使管腔狭窄，肾血流量减少，刺激肾素-血管紧张素系统活性增强，结果血压升高，皮质血管进一步收缩，皮质血流量进一步减少，细胞缺氧肿胀，皮质灶性坏死，而致肾衰竭。

【危险因素】

系统性硬化肾脏病变通常发生在疾病的早期，大多在起病的5年内。在一项大型研究发现，肾脏危象发生的中位期为起病后7个半月。已证实许多因素与肾脏病变危险性增加相关：

1. 弥漫性皮肤累及　为最重要的危险因素，特别是当此病变呈快速进展时，重度肾脏病变的发生率显著增加。

2. 低温　大多数患者在寒冷气候发病，提示寒冷引起的血管痉挛可能加剧肾缺血及肾素过度分泌。

3. 人种　系统性硬化肾脏危象的发病率在黑人中较在白种人中显著提高，这可能与黑种人中原发性高血压发病率高且相对较严重有关。

4. 大剂量激素　有报道大剂量激素会增加系统性硬化肾脏危象的发生率，所以通常推荐尽可能避免激素剂量>15mg/d。另有报道环孢素因能引起肾血管收缩，也能加剧系统性硬化的肾脏病变，甚至可引起急性肾衰竭。究竟是药物还是系统性硬化本身所起的作用仍未能作出定论。

5. 自身抗体　一些自身抗体的存在与否与系统性硬化肾脏危象的发生率相关。有报道，抗RNA多聚酶或ANA抗体的出现将显著增加肾危象的风险。而抗着丝点抗体在肾危象患者中很少出现。

6. 其他危险因素还包括大关节挛缩、新发生的贫血、新的心血管事件如心力衰竭、心包积液等。相反，之前存在的高血压、血肌酐水平升高、尿检异常等并不成为SRC的危险因素。

【病理】

硬皮病肾损害非常类似于恶性高血压患者的肾脏病理表现。肾脏主要组织学改变在弓状动脉、小叶间动脉及肾小球。急性期可见到纤维蛋白血栓和纤维素样坏死病灶。其愈合会导致小叶间动脉黏液样内膜增厚，然后向心性"洋葱样"肥厚，致使动脉管腔狭窄甚至阻塞，形成肾皮质灶性

坏死。入球小动脉及肾小球毛细血管袢可呈纤维素样坏死，导致局灶性坏死性肾小球肾炎，终致肾小球硬化。免疫荧光可见小动脉内IgM、C1q、C3、C4、纤维蛋白沉积，部分肾小球也可见到IgM与补体沉积。SRC是一种血栓性血管病变，与恶性肾硬化、TTP/HUS、放射性肾炎、慢性移植排异及抗磷脂抗体综合征相似。由于相同的组织学发现，所以肾活检并不能明确诊断SRC。但肾活检对SRC诊断有帮助，因为它能除外其他诊断并提供有效的预后信息。

【临床表现】

肾损害的临床表现不一，可完全无症状，也可表现为肾衰竭。早期可表现为蛋白尿，持续存在的蛋白尿则提示预后不良。蛋白尿可以是肾损害的唯一表现，但大部分患者同时伴有高血压和（或）肾功能不全。约25%～50%患者有不同程度的高血压，是肾脏损害最常见表现，合并高血压者的死亡率较血压正常者明显增高。如同时有蛋白尿，则更易发生肾功能不全。约15%～20%患者在病程中出现SRC，血压突然升高，眼底絮状渗出或出血，肾素活性明显升高，肾功能急剧恶化，短期内进入终末期肾。

系统性硬化肾危象的典型特征如下：①急性起病的肾衰竭，通常之前无肾脏病变的迹象。②突然起病的中等至严重程度的高血压，伴恶性高血压特征如高血压眼底病变（出血、渗出）及高血压脑病。高血压主要是由于缺血，激活肾素-血管紧张素系统引起，但也有些患者血压保持正常，但较其基础血压相比仍有升高。相对于高血压患者，SRC发生者中肾脏预后更差，死亡率更高。③尿沉淀物通常正常或仅轻度蛋白尿伴少量细胞或管型。蛋白尿可在SRC之前很久已出现，在危象中可有所增加，但通常未达肾病综合征的水平。与其他任何一种恶性高血压一样，可出现镜下血尿及颗粒管型尿。

另外一些与SRC相关的发现可同时反映显著高血压及潜在的血管病变，包括微动脉溶血性贫血等。此外，还可出现心力衰竭、肺水肿、头痛、视物模糊及高血压脑病并发癫痫大发作。如果不治疗，大致在1～2个月内会发展成终末期肾衰竭。

【诊断】

SRC诊断主要是根据系统性硬化高危患者的一些特征性发现，包括：新发现的高血压，BP>150/85mmHg，其中30%舒张压>120mmHg及肾功能的进行性下降。其他的发现还包括微血管性溶血性贫血及血栓性血小板减少；恶性高血压引起的急性视网膜改变；新起病的蛋白尿、血尿等。由于临床表现非常明显，结合系统性硬化的诊断，SRC的临床诊断并不困难，真正困难的是如何发现那些可能在近期发生SRC的高危患者并加以注意。

【鉴别诊断】

肾穿刺不能明确诊断系统性硬化肾病，因为同样的变化可发生于其他类型的血栓性微血管病变中，包括恶性肾动脉硬化（由急进型高血压所致）、溶血性尿毒症综合征、血栓性血小板减少性紫癜、放射性肾炎、慢性移植肾排异及抗磷脂抗体综合征等。所以系统性硬化的诊断需要肾外其他器官硬皮病的证据，很少有患者有系统性硬化肾脏病变而无典型的皮肤改变，在此情况下，需要用其他评估系统性硬化的指标包括：①甲床毛细血管扩张及血流阻断现象；②胃肠道病变证据（如食管运动障碍）或肺的累及（如间质性肺部疾病，肺一氧化碳弥散功能下降）；③出现特异性的自身抗体如抗着丝粒抗体（ACA），抗部分异构酶Ⅰ（SCl-70）及抗-RNA多聚酶抗体。

1. 与恶性高血压的鉴别　病史对无明显硬皮病史患者的诊断有帮助。当一个长期血压未得到控制的患者，若出现血压升高及眼底视乳头出血、渗出，则提示可能患有恶性高血压和恶性肾动脉硬化。但对之前血压正常的患者诊断则较为困难，此时应先与其他可引起急性高血压的病变（如肾动脉狭窄等）进行鉴别。

2. 与溶血性尿毒症综合征的鉴别　在溶血性尿毒症及其相关病变如血栓性血小板减少性紫癜，通常主要表现为显著的血小板减少及微动脉病变性溶血性贫血（在系统性硬化中，因血管损伤也能引起类似的程度较轻的病变）。当急性起病且出现严重的血液病特征，同时存在某些诱因如儿童腹泻或成人经过某种化疗时，则对上述疾病的诊断有帮助。

【疾病监测】

系统性硬化损害，在疾病刚开始症状不明显时予以早期治疗，则病变通常是可逆的，而当患者出现弥漫性皮肤病变时则危险性较高。所以对那些快速进展性皮肤硬化的患者，在前5年内应密切监测病情，因为大多数的肾脏病变发生于该期。一般建议每月测量血压，一旦出现血压升高而无明显肾脏受累的证据时，可转为在家每周测量几次血压。另外，要监测血浆肌酐浓度、检查尿蛋白或计算随机尿蛋白/肌酐比例，每3～6个月1次。当新近出现血浆肌酐浓度升高或新出现尿蛋白>500mg/d，则警示有发生肾脏危象的可能，应随访及检查血浆肾素活性，当发现血浆肾素水平升高时，即使患者血压属正常范围，亦应予以血管紧张素转换酶抑制药（ACEI）治疗。

【治疗】

血压的控制在系统性硬化肾危象中最为重要，力争在72小时内使血压降至正常范围。如果在出现不可逆血管损伤前予以强化治疗，控制高血压，则55%～70%的肾危象患者病情可稳定，甚至肾功能可获缓解。

ACEI为可供选择的药物，可在90%的患者中逆转因血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)所引起的血管收缩，在部分患者中还能改善皮肤硬化及雷诺征。其机制尚不明，可能与微血管压力减低或局部血流增加有关。但没有明确证据表明ACEI在系统性硬化患者能预防SRC的发生，所以不推荐仅出于预防目的而使用ACEI。

关于ACEI应用的报道主要为卡托普利，血压的控制应该循序渐进(每天降10～15mmHg)直致舒张压达85～90mmHg，应避免过度降低血压及低血容量，因其可进一步降低肾脏的灌注，从而在系统性硬化的基础上合并急性肾小管坏死。因此肠外抗高血压药物(如静脉硝普钠)及其他肾毒性的非甾体类抗炎药物应尽可能避免，若必须应用时，应监测中心静脉压或肺动脉楔压以观察血流动力学的变化。

与其他抗高血压药物相比，ACEI具有抗高血压效果好、提高生存率及保护肾功能的作用。初步的研究提示，ACEI能改善那些血压正常的系统性硬化肾危象患者的预后。值得注意的是，即使应用ACEI，仍有约半数患者会发展至终末期肾衰竭，而且目前尚无法事先区分出这些患者。

由于系统性硬化肾脏病变主要为双侧肾动脉狭窄，而ACEI则可引起出球小动脉阻力减低从而降低肾小球内压，引起血肌酐水平的升高，所以开始用药时应仔细监测血肌酐水平，同时还要监测全血细胞计数、纤维蛋白降解产物及血涂片，因为微血管病变性溶血经常能反映疾病的活动性进程。

同其他情况下使用ACEI不同的是，即使肾功能进一步恶化，对于SRC仍要坚持使用ACEI。部分患者尽管已经开始透析治疗，但ACEI的使用有助于控制高肾素血症，使患者仍有机会部分恢复肾功能。

当对ACEI治疗反应不佳时，可加用钙拮抗药，常用硝苯地平。还有一些其他治疗亦可应用于系统性硬化的肾危象：①静脉予依前列醇(epoprostenol)，此药被认为有助于改善微血管病变而不会导致血压急剧下降。②鱼油有时亦被应用，因为理论上它对血流动力学有益且有抗血小板的特点，但其在系统性硬化肾脏病变中的疗效未被证实。

抗凝药及抗血栓药物的作用尚不清楚，激素对皮肤和内脏病变的作用有限，对肾脏损害无效，其他如细胞毒药物等效果也不肯定。

肾衰竭治疗如下：①透析：出现肾危象时，有时因病情需要可开始短程的血液透析治疗。如果需要长期替代治疗时，持续性腹膜透析是一个很好的方法。通常在急性系统性硬化肾危象后，肾功能会有明显的恢复，患者可脱离透析，而且有时肾功能的恢复和改善需延续至2年，所以在急性肾危象后短期内不应考虑即刻作肾移植。②肾移植：在硬皮病患者进行肾移植经验有限。移植肾的生存率通常较无硬皮病患者低。尽管移植肾的生存率相对较低，但有报道移植后患者的生存率较那些等候移植的患者高。以往肾移植后此病的复发率为20%，随着ACEI的广泛应用，其复发率降至2%～3%。有报道，当将ACEI转换成血管紧张素Ⅱ受体阻断药时，导致疾病复发，说明ACEI在治疗该疾病时有其独特的优越性。

参考文献

1. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long term outcomes. QJM, 2007, 100(8): 485-494.

2. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospectiv study of 50 patients. Ann Rheum Dis, 2008, 67(1): 110-116.

3. Batal I, Domsic RT, Shafer A, et al. Renal biopsy findings predicting outcome in scleroderma renal crisis. Hum Pathol, 2009, 40(3): 332-340.

第六节　原发性干燥综合征肾损害

卢燕雯　丁峰　顾勇

干燥综合征(Sjogren Syndrom, SS)是一种慢性炎症性疾病，通常与淋巴细胞(特别是CD4T淋巴细胞)和浆细胞在唾液腺、腮腺、泪腺浸润，从而产生的一种综合征，为自身免疫性疾病的一种。根据其是否伴有其他结缔组织病(如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、进行性系统性硬化等)而分为原发性及继发性。本文主要讨论原发性干燥综合征(primary Sjogren's syndrome)。其确切病因尚未明了，可能与遗传、病毒感染、自身抗体产生及一些细胞因子的分泌有关。SS也能影响其他非外分泌器官包括肾脏，产生间质性肾炎及影响小管功能。肾脏受累的发生率变化范围很大(2%～67%)，这一变化范围部分是因为对本病肾脏受损所下的不同定义有关。

【发病机制】

原发性干燥综合征与遗传有一定关系。在患者家族中，本病和其他自身免疫性疾病的发生率较高。腺上皮细胞HLA-DR高水平表达，这些细胞可能为入侵的T细胞提呈抗原(病毒或自身抗原)，随后产生细胞因子，这其中IFN和IL-2是最为重要的两个细胞因子。也有证据显示SS同B细胞激活、自身抗体的产生及其B细胞的恶变有关。至于这些改变是如何导致临床症状的仍不十分清楚。另外，有研究表明DQA_1和DQA_2分别与SS-A(La)、SS-B(Lo)抗体的形成有关，而这些自身抗体的产生对本病的致病亦起到一定作用。除HLA基因外，促白介素(IL-10)产生的基因也能影响T辅助细胞亚群的平衡，从而导致外分泌腺产生细胞介导的损伤。

很多研究发现，病毒感染对SS的致病起到一定的作

用。其中EB病毒、丙肝病毒、HIV及HTLV-1反转录病毒均被报道与SS致病相关。尽管在许多患者中可测得病毒,但这并不意味单一病毒与本病致病明确相关。

女性患者在原发性SS的发病中占绝对优势,也使不少学者认为性激素在其发病中也可能起一定的作用。

近年的研究表明细胞和体液免疫异常在SS发病中也发挥一定作用。

【病理】

肾脏病理改变为中至重度的间质性肾炎伴T淋巴细胞和浆细胞的浸润、侵犯及损坏肾小管。免疫组化显示75%的浸润细胞为T淋巴细胞,主要为CD4亚群及在黏附分子LFA-1上表达的记忆T细胞,10%为B淋巴细胞,另外,也有许多浆细胞。有些患者可出现肉芽肿伴葡萄膜炎,提示可能存在结节病或TINU综合征(小管间质性肾炎及葡萄膜炎综合征)。慢性病例可出现小管萎缩和间质纤维化。相比较而言,肾小球通常正常,尽管偶尔也可以见到有免疫复合物介导的肾小球肾炎的发生,但远较间质性肾炎少。膜增生性肾小球肾炎和膜性肾病最常见,循环免疫复合物沉积可能与其致病相关。在部分患者中亦可出现轻度非特异性的肾小球改变包括节段系膜细胞增生、系膜基质增生、小球周围纤维化或不常见的小球消失等,这些变化通常继发于小管的改变。严重的肾小球改变包括膜性、局灶节段增生性、弥漫增生性肾小球病变,这些病变的出现需考虑合并其他自身免疫性疾病。亦可发现坏死性动脉炎和小动脉炎,SS合并血栓性血小板减少性紫癜(TTP)的患者中常见肾小球毛细血管及小动脉透明血栓形成。免疫荧光镜可见IgG、IgM、C3在局部的小管基底膜沉积且无小球累及。电镜改变研究甚少,大多数患者肾小球改变为非特异性,仅很少患者可见膜性、局灶或弥漫增生性肾小球肾炎及血栓性微血管病变等超微结构的变化。

【临床表现】

病程缓慢,主要见于女性(90%),平均发病年龄在44～54岁。原发性干燥综合征除口眼干燥外,极易累及其他器官,如神经病变、肌变、雷诺现象、间质性肺炎、胸膜炎、淋巴结炎、关节痛、肾脏病变等。

SS肾脏累及表现主要见于如下:

(一)肾小管间质性损害

1. 远端肾小管酸化功能障碍　轻度代谢性酸中毒,但也有患者因尿钾丢失而使血浆二氧化碳浓度低于10mmol/L及血钾水平低于1.5～2.0mmol/L。有时,远端肾小管酸中毒可发生在SS诊断前,所以,对成年人发生原因不明的远端肾小管酸中毒,需考虑SS可能性。

2. 肾性尿崩症　是肾小管功能障碍的另一重要表现,可出现在SS诊断之前。所以,对任何成年人发生肾性尿崩,在排除长期服用锂制剂或高钙血症后,还应排除SS。

3. Fanconi(范可尼)综合征　累及近端肾小管,除碳酸氢尿、低碳酸氢血症外可伴糖尿、磷酸盐尿、氨基酸尿等异常。

4. 低钾血症　由间质性肾炎导致的小管功能障碍可直接引起钾的丢失从而产生严重的低钾血症。(不伴肾小管酸中毒的低钾血症)

(二)肾小球病变　远较间质病变少见。其中以膜性肾炎及膜增生性肾炎最为常见。其相应的治疗还不十分明了。

(三)坏死性血管炎　小血管及中等血管中性粒细胞及单核细胞浸润。

(四)肾功能损害　在SS肾脏病变中也可出现进行性肾小球硬化和慢性肾功能不全。当出现大量蛋白尿、水肿及肾功能不全时,常提示伴有SLE或混合性冷球蛋白血症。

(五)SS患者尿路感染发生率增加　这可能与其黏膜及局部免疫屏障受损相关。此外,SS患者尿石形成、肾钙化等发生率亦较高。

【诊断】

SS的肾脏病变为非特异性,其诊断通常需要符合典型的口眼干燥表现,腮腺活检发现周围淋巴细胞浸润,但有时不易区分,因为结节病(类肉瘤病)有时也会有同样发现,而口干的症状有时可由不同药物引起。高γ球蛋白血症常见于本病早期,自身免疫抗体抗-Ro(SSA)及抗-La(SSB)对SS相对较为特异性,如其存在能帮助临床诊断。对成年人中原因不明的肾小管酸中毒、肾性尿崩症及原因不明的进行性肾功能损伤者均应注意鉴别有无本病存在。对有肾脏损害者,应进一步检查以了解其受损部位和程度。肾活检发现间质灶状淋巴细胞浸润及肾小管萎缩、纤维化更支持SS肾损害的诊断。由严重低钾血症引起的肌肉麻痹及呼吸暂停亦见报道。对于SS诊断明确,临床以肾小球损害为主要表现者,最好能即时肾活检,明确其肾小球损害的病理类型,从而指导临床治疗。此外,诊断本综合征时,必须注意鉴别有无其他结缔组织病的存在。唾液腺造影检查有助于在症状明显之前明确诊断。

【治疗】

本病的治疗以对症及支持治疗为主,一般病例不需要用糖皮质激素或免疫抑制剂。当发生间质性肾炎时,除非已发生不可逆转的小管间质损害,激素治疗通常有益。如果损伤为可逆性,通常在治疗后数周肾功能可得到改善,很少发展为终末期肾衰竭。当广泛间质性肾炎伴肾功能显著受损时,可尝试予激素及其他免疫抑制剂联合治疗。肾小管酸中毒通常无须特殊治疗,仅予补充小剂量的枸橼酸钠和钾纠正酸中毒和低钾。尿浓缩功能障碍一般亦无须特别治疗,除非发生容量不足及脱水症状。当有肾小球病变时,

首先要区分为SS原发病变还是与其相关的其他结缔组织病如SLE、MCTD、淀粉样变等所致。当存在较严重的进展性肾功能损害或肾小球炎症改变时，可参照SLE治疗方案，予肾上腺皮质激素及环磷酰胺、吗替麦考酚酯等免疫抑制剂治疗。也有报道此类肾小球肾炎可发生自发性缓解。

参考文献

1. Bolstad AL, Wassmuth R, Haga HJ, et al. HLA marker and clinical characteristics in Caucasians with primary Sjogren's syndrome. J Rheumatol, 2001, 28(7):1554-1562.

2. Takemoto F, Hoshino J, Sawa N, et al. Autoantibodies against carbonic anhydrase Ⅱ are increased in renal tubular acidosis associated with Sjogren syndrome. Am J Med, 2005, 118(2):181-184.

第七节　抗中性粒细胞胞浆抗体相关性血管炎的肾损害

卢燕雯　丁峰　顾勇

系统性血管炎(systemic vasculitis, SV)是一组以血管壁的炎症和纤维样坏死为病理特征，以多器官系统受累为主要临床表现的疾病。一般来说，特定的血管病变同受累血管的大小、类型及分布相关联。肾脏血管分布丰富，因此它是SV中最常见的受累器官。临床上按病因又常将血管炎分为原发性和继发性，其中原发性(占70%)病因不明，继发性(占30%)是指继发于其他疾病如感染、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、过敏性紫癜及混合性冷球蛋白血症等。本文主要讨论原发性系统性血管炎。

为统一血管炎的分类标准，1994年在美国的Chapel Hill召开了有关系统性血管炎命名的国际会议。会议根据受累血管的大小将系统性血管炎分为三类即大血管炎、中等血管炎和小血管炎(表19-7-2)。

表19-7-2　Chapel Hill系统性血管炎命名国际会议所采取的血管炎名称和定义

大血管炎：包括Takayasu's动脉炎及巨细胞性动脉炎
中血管炎：包括结节性多动脉炎和Kawasaki病(川崎病)
小血管炎：变应性肉芽肿性血管炎(Churg-Strauss syndrome, CSS)、韦格纳(Wegener, WG)肉芽肿病、显微镜下型多血管炎(MPA)、过敏性紫癜(Henoch-Schonlein purpura)、原发性冷球蛋白血症性血管炎、皮肤白细胞破裂性血管炎

在2011年1月，美国风湿病学院董事局、美国肾脏病协会及欧洲抗风湿病联盟推荐将韦格纳肉芽肿病改命名为肉芽肿伴结节性多动脉炎，简称GPA，随着这一新名字被广泛认知，韦格纳肉芽肿病这一命名将逐渐被替代。

抗中性粒细胞胞浆抗体(anti-neutrophil cytoplasmic antibodies, ANCA)是一种以中性粒细胞和单核细胞胞浆成分为靶抗原的自身抗体，已经成为部分原发性小血管炎的特异性血清学诊断工具。目前将WG、MPA、CSS和寡免疫复合物型节段坏死性新月体性肾炎(NCGN)统称为ANCA相关性小血管炎(ANCA-associated systemic vasculitis, AASV)，为本文讨论重点。

【发病机制】

ANCA是一类对中性粒细胞嗜天青颗粒(一级颗粒)和(或)二级颗粒及单核细胞溶酶体成分的抗体。应用间接免疫荧光技术观察酒精固定的中性粒细胞，可发现ANCA有两种分布形式：抗体在胞浆呈均匀分布，称C-ANCA，这些抗体通常直接对抗丝氨酸蛋白酶(PR3)，在WG中多见。另一种呈环核分布称P-ANCA，通常直接对抗髓过氧化酶(MPO)，多见于MPA及特发性坏死性肾炎。两者同时存在，多见于肾及肺小血管炎同时存在的患者中。ANCA可能通过以下机制发挥作用：

1. ANCA和中性粒细胞的相互作用　ANCA可以在体外进一步激活预先处理过的中性粒细胞，导致中性粒细胞发生脱颗粒反应，产生大量具有致病性的氧自由基和释放中性粒细胞颗粒中的各种蛋白酶。人体实验研究显示，在ANCA阳性的血管炎患者的肾穿刺标本中，被激活的中性粒细胞数目增多，并与疾病的严重程度成正比。在这些患者中，循环中性粒细胞产生的反应性氧自由基亦增加。中性粒细胞的功能可因静脉甲泼尼龙脉冲而恢复正常，可能与一种抗氧化酶——过氧歧化酶的基因逆向调节有关。

ANCA的致病作用同中性粒细胞的激活状态密切相关。ANCA对静止的中性粒细胞作用有限，这是因为PR3和MPO位于胞浆，相对来讲不容易同抗体结合，但当中性粒细胞在体外预先同肿瘤坏死因子(TNF)一起培育后，ANCA对中性粒细胞的激活程度将增强，因为TNF增强了抗原性物质如MPO在细胞表面的表达。此外，TNF及其他细胞因子(如IL-6)本身也能直接引起肾脏损伤。

另外，当患者有循环ANCA存在时，感冒及炎症所致中性粒细胞释放的MPO对局部的炎症过程起促进作用。在WG患者中，感冒样症状或感染可使病情恶化即是证明，这可以解释在部分WG患者中磺胺增效剂(TMP-SMZ)在感染早期应用可使病情得到缓解，但亦有持相反意见者。

2. 中性粒细胞、ANCA和内皮细胞的相互作用　ANCA介导的中性粒细胞脱颗粒反应，使内皮细胞直接暴露于蛋白酶的损伤之下。此外，ANCA可以激活内皮细胞，包括使内皮细胞通透性增高，使内皮细胞表面更容易黏附炎症细胞和血小板，并导致内皮分泌细胞因子增多。体外研究发现抗MPO抗体和抗PR3抗体可以刺激中性粒细胞并损伤内皮细胞。进一步的研究发现内皮细胞与PR3、MPO的

结合可以造成血管损伤，但其机制尚不清楚。

对于内皮细胞是否产生及经激活而表达 PR3 有不同意见。在 ANCA 相关性血管炎中，先有内皮细胞活跃，使炎性细胞在血管受损部位的吸附增强，随之释放的 PR3 及其他中性粒细胞蛋白酶可诱导内皮细胞合成及分泌白细胞介素(IL-8)，一种中性粒细胞化学吸附剂，由此吸引更多的中性粒细胞。中性粒细胞及内皮细胞所释放的 PR3 及其蛋白酶经吸附分子 ELAM 及 VCAM-1 的诱导，可增强中性粒细胞及单核细胞在内皮细胞表面的吸附。可溶性内皮细胞蛋白 C 受体提高 PR3 与激活的中性粒细胞相结合，为中性粒细胞引发血管炎症——凝血瀑布样病变提供了链接，这也许能部分地用于解释为何 WG 患者中静脉血栓发生的危险性增加。在 AASV 的发病机制中，内皮细胞究竟是积极参与还是仅为旁观者尚不清楚。但带正电荷的蛋白酶和趋化性肽的持续释放以及 ANCA 与内皮细胞的结合，都将对初始反应进行放大，从而导致炎症的进展和持续的血管损伤。

3. ANCA 激活单核细胞　AASV 患者的肾脏病理标本可见单核细胞和巨噬细胞，他们通过合成和分泌一系列趋化因子、生长因子和细胞因子参与肉芽肿的形成。由于一些 ANCA 的靶抗原是单核细胞的成分，因此这些单核细胞通常可以成为 ANCA 攻击的靶目标，并可以被 ANCA 所激活。有体外实验证实 ANCA 可以刺激单核细胞产生 MCP-1，其通过促进局部单核细胞的聚集而参与肉芽肿的形成。

4. ANCA 与抗内皮细胞抗体(anti-endothelial cell antibodies, AECA)的相互作用　抗内皮细胞抗体是一组针对内皮细胞相关抗原的自身抗体的总称。它可与一些细胞因子及炎症因子互为因果，共同参与内皮细胞的损伤过程。有研究表明：AECA、ANCA 及各种黏附因子、炎症因子与内皮细胞、中性粒细胞互相影响，从而引起周而复始的免疫反应，造成持续的血管壁或组织损伤。

5. T 细胞在 AASV 致病中的作用　有许多证据提示 T 细胞可能参与了 AAVS 的发病机制。血管炎性病变或肉芽肿中存在许多 T 细胞，在 AASV 中 T 细胞被激活并有抗原驱动的 T 细胞增生反应；GPA 患者活动期血 CD4 水平及单核细胞活性较缓解期及正常对照者显著升高；对于难治性血管炎的患者，可以通过针对 T 细胞的治疗使病情得到缓解等。

【病理】

原发性小血管炎具有非免疫复合物性小血管炎的基本病理特征。免疫病理无或仅有少量免疫球蛋白或补体成分在病变处沉积，故又称寡免疫复合物沉积性小血管炎，肾脏是 AAVS 最易受累的器官，无论 MPA、WG 或 CSS 其肾脏病理变化基本相同，即以寡免疫复合物沉积性新月体肾炎为特征。光镜下，绝大多数患者表现为局灶节段性肾小球毛细血管袢坏死和新月体形成。与免疫复合物介导的新月体肾炎不同，一般肾小球内无明显细胞增生。肾小球毛细血管袢坏死区域肾小球基底膜断裂，鲍曼囊壁粘连、破裂，肾小球周围可伴有多核细胞。结节性多动脉炎以中等大小动脉累及为特征，而小血管(包括小动脉、小静脉和毛细血管)的累及通常为 WG 及 MPA 的特征。近年来，肾小管病变及间质单核细胞浸润及纤维化也受到重视。晚期则表现为肾小球硬化、间质纤维化及肾小管萎缩。免疫荧光通常没有或寡免疫复合物沉积，电镜下也未观察到免疫复合物性电子致密物的沉积。然而近年来随着对 AASV 认识的深入，发现肾脏病理有免疫复合物沉积者不断增多。

【临床表现】

ANCA 相关性小血管炎在白种人较黑种人多见，其比例为 7～8：1，男女发病率相近。虽然发病年龄以 55 岁或以上居多，但任何年龄均可发病。几乎所有患者均为 ANCA 阳性，其中约 75%～80% 为 MPO-ANCA。多数患者有呼吸道感染样或药物过敏样前驱症状，好发于冬季。

1. 肾外表现　50% 的 ANCA 相关性坏死性肾小球肾炎患者伴有肺部病变，可由短暂的肺泡浸润至严重的可致命的肺出血。发生率大约为 10%，其相关死亡率为 50%。在评估 ANCA 相关性肾炎的肺部病变时，临床最重要的是排除感染的可能性，这对其治疗有重要意义。最常见的皮肤血管炎表现为紫癜(通常在下肢)、瘀斑、溃疡、结节等。荨麻疹在原发性小血管炎患者的皮肤病变中更是十分常见。

ANCA 相关性小血管炎可有神经系统表现，通常为周围神经病变，典型的为多发性单神经炎，偶尔可有中枢神经系统累及，特别是 MRI 可发现肉芽肿性脑膜炎，继发于血管炎的癫痫活动亦可发生。

其他一些器官在 ANCA 相关性血管炎患者中亦可累及，如 1/3 的患者可有胃肠道病变，表现为内窥镜下十二指肠溃疡、肠出血或穿孔。

虹膜炎、葡萄膜炎及巩膜炎会导致红眼、眼痛等症状。这些表现通常为亚临床，需眼科裂隙灯检查来明确诊断。

几乎所有的患者均可出现感冒样症状伴：不规则发烧、不适、肌痛、关节痛等，许多患者还会出现游走性关节痛。

2. 肾脏受累表现　临床上通常表现为肾功能不全(甚至严重到需要开始透析治疗)、高血压(通常是由于缺血而介导的肾素-血管紧张素系统的激活)。尽管血管紧张素转化酶抑制剂对控制高血压有效，但由于除去了血管紧张素Ⅱ对肾脏的自身调节及对肾小球滤过率的维持，所以存在肾功能恶化的风险。

尿检通常表现为与急性肾小球肾炎相类似的活动性尿沉淀，如异型红细胞及红细胞管型，其他细胞及颗粒管型、蛋白尿几乎发生在所有患者。这些发现主要是由于直接免疫介导的肾小球毛细血管损伤或者是因为受损动脉及小动

脉管腔狭窄从而导致缺血所致。蛋白尿一般未达到肾病综合征范围，平均2～3g/d，但亦有患者可达20g/d。

即使在有效免疫抑制剂治疗后仍可出现血肌酐水平进行性上升伴尿沉淀异常。在此情况下，血管损伤的愈合会导致瘢痕形成，从而使管腔进一步狭窄，肾小球灌注及肾功能进一步下降。同样的缺血改变也可发生在其他器官。

除了这些特征性的临床表现外，肾脏血管炎很容易同其他非血管炎的肾脏病变相混淆，尤其是在老年患者中。有研究显示，在急性肾功能不全的老年患者中，肾穿刺前，很难对急性间质性肾炎、急性肾小管坏死、微小病变和免疫坏死性肾小球肾炎进行鉴别诊断。临床上，蛋白尿的多少对上述疾病的鉴别可能有意义。

约半数ANCA相关性肾小球肾炎患者表现为急进型肾炎。但也有临床表现和病理不平行，有时仅表现为无症状性血尿伴少量蛋白尿而被忽视，就诊时已进入终末期肾病而需透析治疗。

【诊断与鉴别诊断】

此类疾病的临床表现缺乏特异性，变异较多，故诊断较困难。对中老年肾炎综合征，特别是不伴有全身症状，进行性肾衰竭和（或）肺出血时，应考虑本病的可能。组织活检如见到典型的寡免疫复合物沉积性小血管炎病变，如以小血管为中心的肉芽肿形成、小血管局灶性纤维素样坏死则可以确诊。肾活检常见的典型病理改变是肾小球毛细血管袢纤维素样坏死和（或）新月体形成。皮肤活检常为白细胞碎裂性血管炎。普通的实验室检查缺乏诊断特异性，而ANCA的测定对诊断有帮助。有研究表明，在本病流行较低的人群中（<50%），ANCA的阳性预测率为80%，假阳性率为16%，这一结果否定了仅凭ANCA的检测来决定治疗方案，同时用于决定是否可积极地采用免疫抑制剂来治疗系统性血管炎。另一方面，在本病流行较高的人群中（>50%），ANCA预测寡免疫复合物坏死性肾小球肾炎的可能性大于99%。此时专业的ANCA测试可以省略病理学检查对寡免疫复合物坏死性血管炎的诊断。但无论如何，肾脏活检对寡免疫复合物坏死性血管炎的确诊意义重大，血清学、临床及病理学诊断需同时考虑以作出最精确的诊断。

鉴别诊断包括狼疮性肾炎、抗基底膜病及其他急进性肾小球肾炎。当患者有血栓性微血管病变时，有时同坏死性肾小球肾炎相类似，但这些患者无MPO或PR3-ANCA阳性，却有典型的微血管溶血性病变的表现。ANCA可发现于20%抗基底膜病中，但这些患者同时会出现抗基底膜抗体阳性，有助于鉴别。当患者为免疫复合物型肾小球肾炎包括膜性肾病伴新月体形成时，MPO或PR3-ANCA亦可阳性，在这些患者中需要寻找肾外血管炎表现作为依据。

SLE、过敏性紫癜、类风湿关节炎伴血管炎、冷球蛋白血症等均偶见ANCA阳性，但有报道在SLE患者中，虽ANCA阳性，但其滴度和MPA及WG有显著差异（$P<0.001$），且在SPRIA抑制试验中证实为假阳性。但却有少数狼疮性肾炎患者有对MPO特异的P-ANCA阳性，其机制有待研究。Goodpasture综合征（肺出血-肾炎综合征）也呈急进性肾炎综合征及肺出血（咯血）表现，但其肾脏免疫病理显示IgG呈线状沿基底膜沉着，血清抗基底膜抗体阳性均有利于鉴别。

由于ANCA在临床的广泛应用及其经常性的误用，导致了很多的质疑。首先，单独的免疫荧光检测ANCA阳性并不可靠，需经ELISA法进一步验证，才能提高其阳性检测率。其次，ANCA阴性并不能排除ANCA相关性血管炎的存在。约40%的WG、30%的MPA和50%的CSS为ANCA阴性。有关ANCA阳性的预测价值应依病情而定。当ANCA阳性且伴临床急性或急进性肾小球肾炎时，预测WG、MPA及特发性坏死性肾小球肾炎的准确性可达98%，而在那些临床血管炎征象不明显的患者，其诊断的准确性则低得多。所以对前者，组织学活检对指导其治疗和判断预后有效。对后者，组织学活检则以诊断为主要目的。有人认为，对ANCA阳性且临床表现与寡免疫复合物血管炎高度相符合的患者，无须组织活检即可予以治疗。但我们认为，在长期应用具有潜在毒性的药物治疗前，合理的组织学诊断是必须的。如果活检标本不能马上得到，治疗不应该延迟，但建议在治疗开始后尽快进行活检。

另外，ANCA持续性高滴度或滴度上升，通常同疾病复发有关，然而也有高至30%及以上的患者例外。同时，活动期ANCA阳性的患者，当其持续阴性时也可能伴疾病复发，所以，ANCA的滴度，不能作为治疗监测的唯一标准，必须结合临床，慎重考虑。

目前国际公认的用来判断血管炎有全身病情活动的临床指标是BVAS（Birmingham vasculitis activity score）评分系统，于1994年由Luqmani等提出，共59个指标，最大积分为63，在临床验证中证实可以用来判断脏器的受累程度并指导临床治疗。BVAS分值越高，临床疾病活动性越高，同时提示预后越差。AASV受累脏器的硬化/纤维化是判断器官功能损伤、疾病严重程度和预后最为重要的指标。在肾脏受累的小血管炎患者，纤维性新月体、肾小球硬化和肾间质纤维化提示病变处于慢性期，这些病变可以用来判断肾功能损伤情况及预后。

【治疗】

原发性小血管炎的治疗分为诱导缓解期、维持缓解期以及复发的治疗。

（一）诱导缓解期的治疗

1. 激素和细胞毒药物的应用　到目前为止，原发性小血管炎的诱导缓解期的治疗仍提倡以激素和环磷酰胺（CTX）联合治疗为主。单独使用激素与同CTX联合用药相比，其死亡率将增加5倍，复发率将增加3倍，所以多年

来一直选用联合治疗方案。肾脏预后与早期治疗密切相关，尤其对于那些重症患者，如血肌酐＞177μmol/L(2.0mg/dl)，有肺累及、中枢累及和(或)肠穿孔/梗死的患者尤显重要。

(1) 口服CTX＋泼尼松：CTX 1.5～2mg/(kg·d)，监测白细胞计数应高于$3×10^9$/L，中性粒细胞绝对计数＞$1.5×10^9$/L。同时口服泼尼松1mg/(kg·d)，至少维持1个月。若症状有明显改善，每周减量5～10mg，当达到隔日60mg口服时，每周减量2.5～5mg，直至激素全部撤完。糖皮质激素治疗的时间一般为1.5～2年。当患者出现严重的呼吸道或肾脏表现时，初始治疗应予甲泼尼龙(MP)250～1000mg/d，脉冲连续3日，继以口服。同时予较高剂量的CTX3～4mg/(kg·d)口服，分2次服用，持续3～6个月。当经诱导治疗而使病情达到缓解时(对大多数患者至少需要3～6个月)，可用一些低毒性的细胞毒药物替代CTX(见下文“维持缓解期的治疗”)。通常不主张单独泼尼松诱导缓解治疗，因其诱导缓解发生率远较联合治疗低。这在那些病情严重的患者如肾小球肾炎患者中尤为明显，很多最终仍需细胞毒药物治疗。

(2) CTX冲击治疗＋泼尼松：CTX冲击仅适用于病情十分严重而危及生命的患者。0.5～1.0g/m^2，每月1次，连续6个月，其后维持治疗为2～3个月1次，整个疗程为1～2年。同时合用泼尼松。泼尼松用法与上述相同。

(3) 甲氨蝶呤＋泼尼松：对那些疾病活跃但无即刻生命危险且肾功能基本正常的患者，可选择这一治疗方案。主要包括那些伴轻度器官累及的患者如肺部有浸润但无肺功能损害及肾小球肾炎伴尿沉淀物活跃但血肌酐基本正常的患者。这一治疗方案对那些既往曾用过CTX，再用容易产生骨髓抑制的患者；对曾经用过CTX而产生膀胱毒性的患者及并发其他CTX相关毒性的患者尤为适用。对血肌酐高于177μmol/L(2.0mg/dl)的患者，甲氨蝶呤不能应用，因其对肾功能不全的患者易产生肾毒性。甲氨蝶呤起始剂量0.3mg/kg(不超过15mg)口服，每周1次，每次增加2.5mg，最大剂量为每周20～25mg。应用甲氨蝶呤同时口服用泼尼松，泼尼松用法与上述相同。甲氨蝶呤治疗在12个月内逐渐减量直至最后停药。与CTX治疗相比，甲氨蝶呤在轻症患者诱导缓解治疗方面同样有效，但复发率高且发生肝功能异常机会大。

2. 血浆置换(PE) 文献报道，在一些非对照研究中，血浆置换PE在ANCA相关性系统性小血管炎及其肾小球肾炎的治疗中取得一定疗效。目前尚无研究证实单独血浆置换治疗给本病带来益处，因此PE治疗通常需同时使用其他免疫抑制剂。但Pusey等人报道在许多依赖透析的患者中，血浆置换能帮助恢复肾功能。所以PE对本病的疗效仍未肯定，需进一步证实。但有三类患者予PE治疗可能有益：WG同时存在抗基底膜抗体；WG且依赖透析的肾衰竭患者；WG伴肺出血的患者。轻至中度肺部累及的患者，通常先用CTX＋Pre治疗，只有重症患者或经免疫抑制剂治疗无效的患者，才考虑用PE治疗。

(二) 维持缓解期的治疗

1. 激素和细胞毒药物的应用 如前所述，在获得临床缓解后，患者通常需要持续的免疫抑制剂治疗来维持缓解、预防复发及降低死亡率。然而延长免疫抑制剂治疗可能会产生严重的后果，如增加恶性病发病率及产生致命的药物不良反应等。所以，在维持应用一些免疫抑制剂预防疾病复发、降低死亡率的同时，为了尽量减少细胞毒药物总的毒性，建议在CTX诱导缓解后，以非CTX免疫抑制剂代替CTX作为维持用药。维持缓解期治疗的疗程根据病情各有不同。一般认为应在诱导缓解完成后维持至少2年，也有作者认为应延长到4年。

(1) 甲氨蝶呤(MTX)：有报道在CTX和激素治疗诱导病情缓解后，继以MTX口服维持。起始剂量为0.3mg/kg(不超过15mg)，每周1次，每次增加2.5mg，最大剂量为每周20～25mg，并同时服用泼尼松，获得可接受的临床疗效而减少CTX长期使用所产生的不良反应。但血肌酐＞177μmol/L(2mg/dl)的患者禁用MTX。MTX的确切疗效仍需大规模临床试验进一步加以证实。服用MTX同时需服用叶酸(每周2.5～5mg，MTX用药后24小时服用)。

(2) 硫唑嘌呤(Aza)：作为诱导缓解期治疗，Aza疗效欠佳。Aza作为维持缓解用药剂量为2mg/(kg·d)。尤其是在肾功能不全的患者中应用。在诱导缓解期治疗获得缓解后应尽快(通常3～6个月内)转为维持治疗从而减少CTX的毒性作用。对经治疗6个月内未获得缓解的患者则缓解后可延长CTX治疗数月，除非受毒副作用的限制。

上述MTX和Aza的疗程大致为自诱导缓解后12个月，同CTX的维持治疗疗程基本相同。

(3) 泼尼松(Pred)：在维持缓解期治疗中激素没有附加的益处。当对治疗反应显著时，激素应在1个月后开始逐渐减量。有建议，隔日低剂量的激素需长期维持直至免疫抑制剂全部停药。

(4) 吗替麦考酚酯(MMF)：MMF作为一种新型的免疫抑制剂，已有应用成功治疗AASV特别是难治性小血管炎的报道。MMF(2g/d)替代Aza用于维持缓解期的治疗具有副作用小的优点，但疗效还有待进一步研究证实。

2. 抗感染治疗 感染是AASV患者重要的并发症和致死原因，也往往是复发的诱因。有研究表明WG患者鼻部携带金黄色葡萄球菌较不携带菌者复发率高7倍，是WG复发的重要原因。RCT研究显示应用甲氧苄啶＋磺胺甲噁唑清除金黄色葡萄球菌可显著减少WG复发。另有报道，鼻部局部应用莫匹罗星可以较好地清除金黄色葡萄球菌，还可以用于肾脏受损和无法应用甲氧苄啶＋磺胺

甲噁唑的 WG 患者。

（三）复发的治疗　目前尚缺乏循证医学证据。建议在病情出现小的波动时，可以适当增加糖皮质激素和免疫抑制剂的剂量；而当病情出现大的反复时，则需要重新开始诱导缓解治疗。

（四）其他治疗　除了经典的糖皮质激素联合细胞毒药物治疗外，近年来国外有学者应用抗淋巴细胞球蛋白、TNF-α 阻断剂以及胍立莫司等治疗难治性血管炎取得了初步成效，但还有待进一步的研究来评价。

（五）肾脏替代治疗

1. 透析治疗　大约有 20%的 ANCA 相关性原发性小血管炎患者在作出诊断时需进行透析治疗，在这些患者中约有一半在治疗 8～12 周后可停止透析。那些对治疗有反应的患者，无须透析的间期至少可持续数周至 3～4 年。在透析依赖的患者中，起病 12 周内免疫抑制剂的应用需十分谨慎，需仔细评估其危险与获益。可采用甲泼尼龙冲击继而口服治疗，如果肾功能有恢复和改善，则再加用 CTX。血浆置换是否比单用甲泼尼龙更有效还未得到证实。由于严重的骨髓抑制和免疫抑制对透析患者十分危险，所以对 CTX 在那些有生命危险的系统性血管炎患者中的应用（如肺出血）仍有所保留。总之，CTX 在透析患者中的应用必须十分小心。

2. 肾移植　关于移植后 ANCA 相关性肾小球肾炎及原发性小血管炎的复发有很多报道，其复发率很难估计，大致为 20%（10%～50%），复发时间有很大变异，从移植后 5 天至超过 4 年。移植后的复发不仅限于移植肾，而且可发生于整个上下呼吸道及其他器官。大多数的复发病例对 CTX 及甲泼尼龙脉冲反应良好。至于在移植前 ANCA 的滴度是否必须正常还无定论。一般认为在那些临床症状缓解、ANCA 阴性的患者，可进行肾移植；而在那些疾病活跃及 ANCA 水平由阴性又升高的患者则应延迟肾移植。

【影响预后的因素】

有研究报道了一些影响 ANCA 相关性小血管炎预后的因素。其中主要的非致死的影响预后因素包括：皮质激素的毒副作用、恶性肿瘤（如膀胱癌、MDS、淋巴瘤）风险的增加及进行性的器官功能衰竭。血肌酐水平、肺部病变的出现、肾脏病变的严重程度及白细胞计数均对预后有重要的预测作用。通常，肺出血的出现是决定患者生存的最重要因素。肾穿刺发现肾毛细血管袢严重坏死、新月体多且体积大，广泛肾小球及间质纤维化和小管萎缩均为不良预后的指征。血肌酐水平升高（$>350\mu$mol/L）和白细胞水平升高（$>16\times10^9$/L）也与不良预后相关。影响预后的关键是及早治疗，尤其是对呈大咯血及急进性肾炎表现者，所以早期诊断十分重要。

参考文献

1. Abdulahad WH, van der Geld YM, et al. Persistent expansion of $CD4^-$ effector memory T cells in Wegener's granulomatosis. Kidney Int, 2006, 70(5): 938-947.

2. Brachemi S, Mambole A, Fakhouri F, et al. Increased membrane expression of proteinase 3 during neutrophil adhesion in the presence of anti proteinase 3 antibodies. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(8): 2330-2339.

3. Tse WY, Nash GB, Hewins P, et al. ANCA-induced neutrophil F-actin polymerization: implications for microvascular inflammation. Kidney Int, 2005, 67(1): 130-139.

4. Falk RJ, Gross WL, Guillevin L, et al. Granulomatosis with polyangiitis(Wegener's): an alternative name for Wegener's granulomatosis. J Am Soc Nephrol, 2011, 22(4): 587-588.

5. Fayaz A, Pirson Y, Cosyns JP, et al. Pauci-immune necrotizing and crescentic glomerulonephritis in a patient with systemic lupus erythematosus. Clin Nephrol, 2008, 69(4): 290-293.

第八节　糖尿病肾病

牛建英　顾勇

糖尿病肾病（diabetes nephropathy, DN）是糖尿病最常见的并发症之一，也是导致终末期肾衰竭最主要的原因。2007 年 KDOQI 提出"糖尿病肾病"应当被"糖尿病肾脏疾病"（diabetic kidney disease, DKD）所替代。DKD 是指临床上考虑由糖尿病引起的肾脏病变，如果肾脏穿刺活检病理检查证实则称为糖尿病肾小球病变（diabetic glomerulopathy）。在美国，透析和移植的患者中超过 30%的患者患有糖尿病。近年来，我国糖尿病和糖尿病肾病的发病率也呈现上升的趋势。无论是 1 型还是 2 型糖尿病，30%～40%的患者可出现肾脏损害，而 2 型糖尿病中约 5%的患者在被诊断为糖尿病的同时就已存在糖尿病的肾脏损害。

【病理】

糖尿病肾病光镜下早期可见肾小球肥大、基底膜轻度增厚、系膜轻度增生。随着病情进展，基底膜弥漫增厚，基质及少数系膜细胞增生，形成典型的 K-W（Kimmelstiel-Wilson）结节，称为结节性肾小球硬化症。部分患者无明显结节，称为弥漫性肾小球硬化症。并常可见内皮下纤维蛋白帽、球囊滴、小动脉透明样变，伴随肾小管萎缩、近端肾小管上皮细胞空泡变性、肾乳头坏死及间质炎症细胞浸润等。

免疫荧光检查可见沿肾小球毛细血管袢、肾小管和肾小球基膜微弱的弥散的线状 IgG 沉积，还可伴有 IgM、补体 C3 等沉积。系膜区及 K-W 结节中罕见 IgG、IgM 或 C3 沉积。

电镜下，早期肾小球基底膜不规则增厚、系膜区扩大、基质增多，晚期则形成结节状，这与光镜下所见的 K-W 结

节吻合；渗出性病灶可显示为微细颗粒状电子致密物，还可见足突融合等。

不同于其他肾脏疾病，糖尿病肾病一直以来都缺少一个统一的国际病理分型标准。2010 年肾脏病理学会（Research committee of the renal pathology society）发布了由全球各国家肾脏病理学家共同完成的最新糖尿病肾病病理分型国际标准（表 19-7-3），该标准将糖尿病肾病分为 4 型，并对小管间质损伤进行评分（表 19-7-4）。

表 19-7-3　糖尿病肾病病理分型

分型	描　　述	标　　准
Ⅰ	轻度或非特异性光镜改变，电镜显示基底膜（GBM）增厚	病理不符合Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ型标准 GBM>395nm（女性） GBM>430nm（男性）
Ⅱa	轻度系膜增生	病理不符合Ⅲ、Ⅳ型标准 系膜增生>25%，系膜增生面积<毛细血管袢腔面积 病理不符合Ⅲ、Ⅳ型标准
Ⅱb	重度系膜增生	系膜增生>25%，系膜增生面积>毛细血管袢腔面积 病理不符合Ⅳ型标准 至少有一个确定的 K-W 结节
Ⅲ	结节性硬化（K-W 结节）	肾小球硬化>50% 可出现Ⅰ～Ⅲ型病理改变
Ⅳ	晚期糖尿病肾小球硬化	

表 19-7-4　糖尿病肾病间质小管及血管评分标准

病　　灶	标　　准	评分
小管间质病变		
间质纤维化与小管萎缩（IFTA）	无	0
	<25%	1
	25%～50%	2
	>50%	3
间质炎症	无	0
	与 IFTA 相关的炎性浸润	1
	无 IFTA 区域也有炎性浸润	2
血管病变		
动脉透明变性	无	0
	1 个部位动脉透明变性	1
	超过 1 个部位动脉透明变性	2
动脉硬化	无内膜增厚	0
	内膜增厚未超过中膜厚度	1
	内膜增厚超过中膜厚度	2

【发病机制】

由胰岛素代谢障碍而致长期高血糖是糖尿病肾脏损伤发生的最关键原因；高血糖造成肾脏血流动力学改变以及葡萄糖本身代谢异常所致的一系列后果为造成肾脏病变的基础；众多生长因子、细胞因子被激活则是病变形成的直接机制。

（一）肾脏血流动力学改变　主要表现为肾小球高灌注、高压力、高滤过。在血糖控制欠佳的患者中将出现肾小球体积增大，肾小球毛细血管表面积增加。导致高滤过的原因有：①入球小动脉与出球小动脉不成比例的扩张，扩张入球小动脉的活性物质（包括前列腺素、NO、心钠素等）过多或作用过强；②肾小管-肾小球反馈（TGF）失常；③肾髓质间质压力过低。近来认为近端肾小管中钠-葡萄糖协同转运过强使钠盐在该处过度重吸收是发病的关键。由于这种过度重吸收使鲍曼囊压力降低，肾小球滤过被迫增多。

高滤过可导致肾小球血流量及毛细血管压力升高、蛋白尿生成、肾小球毛细血管应切力改变而形成病变、局部 RAS 兴奋、PKC 活性增强、血管活性因子/生长因子增加。既往动物实验已经证实血管紧张素转换酶抑制药及低蛋白饮食可降低肾小球内毛细血管压力，而高滤过学说为延缓糖尿病进展的干预措施提供了理论基础。

（二）脂代谢紊乱　糖尿病患者常伴有脂质代谢紊乱，主要表现为血胆固醇、甘油三酯、低密度脂蛋白及 apoB 升高，高密度脂蛋白和 $apoA_1$ 降低或正常。在实验性糖尿病模型中，发现大量脂质在肾小球沉积，并与肾小球损害程度相一致，予特异性降脂治疗如 HMG CoA 还原酶抑制药或低脂饮食，可防止或逆转糖尿病肾病进展。脂质代谢紊乱可促进肾小球硬化，原因可能为：①肾小球脂质沉积，渗入肾小球单核/巨噬细胞吞噬脂质增加，变成泡沫细胞；②肾内脂肪酸结构改变，肾内缩血管活性物质增加，肾小球毛细血管内压升高；③血浆黏滞度增加，红细胞刚性变化，改变了肾小球内的血液流变学；④LDL 特别是氧化 LDL 对系膜细胞、单核/巨噬细胞的作用；⑤胆固醇合成代谢通路的许多中间产物对 NFκB、PKC 等的直接作用；⑥LDL 的糖基化与 RAGE（AGEs 受体）作用后，刺激 PKC 及蛋白酪氨酸激酶，诱导 TGF-β 表达增加；⑦LP(a) 增高，抑制纤溶酶活性，导致肾小球毛细血管内凝血和血栓形成。

（三）糖代谢紊乱　越来越多的证据表明，高血糖导致的代谢异常是糖尿病肾病发生发展的最重要因素。早在 20 年前，即有随机对照研究证实了在 1 型糖尿病中，强化血糖控制可有效降低糖尿病肾病及其他微血管并发症的发生。此外，在功能性胰岛移植后的较长时间（10 年）后，重复肾活检可观察到糖尿病肾病肾脏病变的逆转。

1. 晚期糖基化终末产物（advanced glycation end products, AGEs）　高糖使晚期糖基化终末产物合成增多，沉积于血管壁。该物质可通过下列途径起作用：①使肾小球基底膜成分交联增多，基底膜胶原纤维的平均直径/孔隙增大，导致基底膜增厚及孔径大小选择性和电荷选样性丧失，滤过膜通透性增高，引起蛋白尿；②使循环蛋白交联，交联后的蛋白，特别是白蛋白更易透过滤过膜，堆积在系膜区，促使系膜细胞增殖及细胞外基质增多；③糖化的血管壁基质通过 AGEs，捕获渗出血管外可溶性血浆蛋白如富含胆固醇的 LDL，致 LDL 在局部堆积，促进动脉粥样硬化；④蛋白的糖基化，使许多功能性蛋白的调节功能受损；⑤通过 AGEs 与细胞上的特异性受体（AGER）结合而激活细胞，尤其是巨噬细胞，使后者分泌大量细胞因子和炎症介质引起组织损伤、细胞外基质合成增加；⑥胶原成分的不断交联，使其不易受胶原酶降解，加重了基底膜的增厚、系膜细胞外基质的不断积聚。

2. 多元醇通路的激活　当血糖持续升高，超过糖原合成和葡萄糖氧化分解能力时，多元醇通道激活，葡萄糖转变为山梨醇，然后在山梨醇脱氢酶作用下转变为果糖。过多的山梨醇和果糖在胞内积聚引起细胞内高渗，导致细胞肿胀破坏。此外，还引起胞内肌醇池耗竭，磷脂酰肌醇合成受限，进而使细胞膜 Na^+-K^+-ATP 酶活性下降，前列腺素产生增加，最终引起血流动力学异常。

3. 二酰甘油-蛋白激酶 C 途径激活（DAG-PKC）　多元醇通路激活可产生大量辅酶 NADH，后者可促进 DAG 产生，参与 PKC 途径激活。PKC 激活的机制主要是由于 PKC 从细胞内可溶性部分向细胞膜转位，DAG 是该过程的主要激活物，高糖本身也可促进 PKC 基因表达。PKC 激活通过以下几条途径导致糖尿病肾脏损害：①通过影响血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）或其他激素的细胞信号传递过程而损伤肾脏；②通过影响某些特殊基因的转录水平，例如 $TGF-\beta_1$、PAI-1 等，调控细胞外基质的合成与分解；③影响内皮细胞的通透性，改变 GBM 的滤过功能；④抑制一氧化氮（NO）合成酶的活性，NO 生成减少，进而抑制 cGMP 合成，引起血管收缩功能改变。

（四）细胞因子的作用　动物实验发现一系列细胞因子、激素及细胞内信号通路参与了糖尿病肾病的发生发展，如血管紧张素Ⅱ、转化生长因子-β（TGF-β）、内皮素、结缔组织生长因子、血管内皮生长因子（VEGF）、前列腺素及一氧化氮等。由于这些因子同样参与了非糖尿病肾脏疾病的发病，因此它们并非糖尿病肾病所特有，然而，针对这些细胞因子及信号通路的干预措施同样可能为将来糖尿病肾病的治疗提供可能的新的靶点。

1. 血管紧张素Ⅱ（AngⅡ）　糖尿病状态下肾脏局部 RAS 呈异常活跃状态。AngⅡ选择性收缩出球小动脉导致肾内跨膜压增高；通过增加硫酸肝素糖蛋白转运，降低基底膜滤过屏障负电荷；通过分泌血管通透性因子，使内皮细胞通透性增加。此外，AngⅡ还作为促生长因子与高血糖协同作用，刺激 TGF-β 等产生；抑制细胞内蛋白酶，降低纤维蛋白降解；抑制 NO 合成酶，cGMP 产生减少，增加胞内 PKC 活性，促进近端肾小管钠转运。

2. 转化生长因子-β（TGF-β）　TGF-β 通过促进细胞外基质的积聚而参与糖尿病的肾脏损伤。TGF-β 促进细胞外基质的形成主要通过下列途径：①直接刺激细胞外基质中多种成分如纤维连接蛋白、胶原及蛋白多糖形成；②影响基质蛋白酶活性，减少基质降解；③调节基质细胞整合素受体表达，促进细胞与基质黏附及基质沉淀；④通过自分泌作用诱导 TGF-β 本身合成，增强自身的众多生物活性；⑤可通过下游信号蛋白，即 Smad 蛋白家族起作用。

3. 内皮素　内皮素的基因和蛋白表达在糖尿病患者肾组织中均明显增加，受体亦有所上调。早期表达增加为机体的一种代偿机制，主要是对抗 NO 的扩血管作用。之后主要通过促使肾小球球后毛细血管收缩，引起小管-间质缺血损伤；促使肾小球上皮细胞大量合成蛋白多糖，致使基底膜增厚，系膜区扩张；刺激系膜细胞合成和释放 TGF-β 等生长因子；促进肾髓质产生超氧离子和过氧化氢等，对肾

脏产生损害。

4. 激肽及前列腺素系统　激肽系统本身可影响肾小球血流动力学，糖尿病早期的高滤过就有激肽系统的参与。糖尿病早期，体内缓激肽水平升高，使肾小球毛细血管内皮细胞释放 EDRF，再作用于血管平滑肌，使其扩张。激肽系统还可通过活化磷脂酶 A_2 通路，激活前列腺素(PG)系统，特别是扩血管的 PGE_2，发挥血管舒张作用，使 RPF 及 GFR 增高。PG 系统也参与糖尿病的高滤过。PGI_2 可明显降低肾血管阻力，致 RPF 增加；TXA_2 相对收缩出球小动脉，使 PGC 升高。糖尿病时前列腺素的激活通过以下几条途径：DAG-PKC 途径激活磷脂酶 A_2，使花生四烯酸释放增加；高糖本身可直接使膜结合的花生四烯酸释放增加；通过 AngⅡ的作用；通过缓激肽、血小板活化因子等的作用。动物实验发现抑制 PG 合成的环氧化酶抑制剂可明显防止肾小球高滤过，对预防 DN 的发生起一定作用。

（五）遗传因素　许多证据表明遗传因素在 DN 的发病中起重要作用：①DN 的发病具有相当高的家族聚集性，当 1 型糖尿病患者有兄弟或姐妹罹患糖尿病肾病时，该患者出现糖尿病肾病的概率将超过 70%；②DN 与家族性高血压、心血管疾病密切相关；③DM 患者肾脏累及存在种族差异性；④患 DN 的 1 型糖尿病患者红细胞 Na^+-Li^+ 交换及白细胞 Na^+-H^+ 交换明显增强，提示存在基因过度表达。DN 并非发生于所有糖尿病患者，遗传因素在决定 DN 易感性方面起着重要作用，特别是基因多态性。目前认为糖尿病肾病是一个多基因病，可能由于遗传异质性或个体研究中样本量相对较少，目前多项遗传连锁分析结果之间仍存在争议。例如，部分研究显示，ACE 基因插入或缺失多态性导致 D 等位基因发生率及 ACE 水平升高，与非糖尿病肾脏疾病的发生及疾病的严重程度相关。同样的，部分连锁分析显示，血管紧张素原及血管紧张素Ⅱ受体 1 (AT_1)基因多态性与糖尿病的发生密切相关。糖尿病内皮功能紊乱与血管内皮一氧化氮的合成受损有关，有连锁分析显示，在患有 2 型糖尿病的印第安人中，内皮型一氧化氮合酶(eNOS)的基因多态性与肾脏病变的发生相关，部分其他种族人群糖尿病肾病的连锁分析同样证实了 eNOS 基因多态性的存在。部分研究表明，载脂蛋白 E 的基因多态性与糖尿病肾病的发病倾向密切相关。除此以外，与 DN 发病有关的基因还包括：晚期糖基化高级产物受体(RAGE)基因、葡萄糖载体 Glut1 基因、1 型纤溶酶原激活物抑制因子(PAI-1)基因、TGF-β 基因、同型半胱氨酸代谢酶亚甲基四氢叶酸还原酶基因、心房利钠肽基因、调解活化 T 细胞表达和分泌的趋化因子(RANTES)基因、超氧化物歧化酶(SOD)基因、脂蛋白脂肪酶(LPL)基因、核心蛋白多糖基因、VEGF 基因、过氧化物酶体增生物激活受体 γ(PPAR-γ)、醛糖还原酶基因，胰岛素受体基因，Ⅳ型胶原基因等。在对一些家族的研究结果也显示，2 型 DN 的发生和某些染色体上的基因有关(如 18q22.3-23)。

【临床表现与分期】

1 型糖尿病患者的发病时间比较确切，自然病程进展更为典型。2 型糖尿病发病年龄相对较大，心血管死亡风险增加，合并症如高血压、动脉粥样硬化性心血管疾病、肥胖等较 1 型糖尿病相对较多。既往 Mogensen 根据肾小球滤过率(GFR)、尿白蛋白排泄率(UAE)以及肾脏病理学的特点将 1 型糖尿病肾损害分为五期。而目前多数学者建议将 1 型糖尿病肾病的进展分为四期。

Ⅰ期：在糖尿病相关临床表现后出现，肾脏血流量及肾小球滤过率增加近 50%，肾小球及肾小管肥大。偶可检测到短暂的微量白蛋白尿，尤其当压力、强体力活动、伴发疾病或血糖控制不佳时更为明显。高血压在 1 型糖尿病早期较少，而 2 型糖尿病起病初就较为多见。

Ⅱ期：约 30%的 1 型糖尿病患者在历经 10 年左右的病程后，可出现临床相对静止的Ⅱ期，主要特征表现为微量白蛋白尿(>30mg/24h)。GFR 可偏高或在正常范围内。肾脏病理表现为肾小球及肾小管基底膜增厚，系膜基质增生。由于高血压本身也可导致微量白蛋白尿，与 2 型糖尿病相比，1 型糖尿病患者中微量白蛋白尿更多为糖尿病肾病所致。

Ⅲ期：大部分微量白蛋白尿患者在经历 5～7 年后进入显性肾脏病时期(Ⅲ期)，通过常规的尿蛋白试纸可检测出蛋白尿(总蛋白>500mg/24h)及大量白蛋白尿(>300mg/24h)。1 型糖尿病患者可出现血压升高，且较 2 型糖尿病更为严重。

肾活检主要表现为弥漫性或结节样(K-W 结节)肾小球硬化，尽管 K-W 结节是进展性糖尿病肾病的特征性病理改变，但仅 25%左右患者可出现。类似 K-W 结节的肾小球结节样病变也可见于轻链沉积病、淀粉样变性及膜增生性肾小球肾炎Ⅱ型。糖尿病肾病的另一特征性病理改变为入球及出球小动脉透明变性，与原发性高血压所致的小动脉病变不同，后者病变仅限于入球小动脉。在显性肾脏病时期，进展性小管间质纤维化与肾功能减退密切相关，GFR 开始出现下降，但血清肌酐水平仍可维持正常。

Ⅳ期：即糖尿病肾病晚期，肾功能进行性下降直至终末期肾病。患者表现为肾病范围内蛋白尿(>3.5g/24h)及系统性高血压，而无肾小球炎症(红细胞管型)或小管间质炎症(白细胞尿或白细胞管型)改变。肾脏体积往往表现为与肾功能不全程度不一致的增大。

其他肾脏并发症：Ⅳ型肾小管酸中毒并高钾血症在糖尿病合并轻-中度肾功能不全的患者中较常见。这类患者当存在容量不足，或应用 ACEI、ARB、β受体阻断药、选择-非选择性 COX-2 非甾体类抗炎药、肝素、保钾利尿药等影响肾素-血管紧张素系统的药物时，需注意监测预防高钾血症的发生。

糖尿病患者并发尿路细菌或真菌感染较常见，出现肾

内或肾周脓肿的风险也较高。单侧或双侧肾动脉狭窄在2型糖尿病中更常见，尤其是当糖尿病患者出现难以控制的高血压或应用ACEI、ARB后出现血清肌酐快速升高时需考虑到该并发症可能。其他导致急性肾功能损伤的原因包括输尿管梗阻所致的肾乳头坏死、肾乳头脱落、膀胱自主神经病变功能失常导致的尿路梗阻及造影剂介导的急性肾小管坏死。此外，当糖尿病患者合并心功能不全或容量不足因素时，如胃轻瘫所致的呕吐、自主神经病所致的腹泻等，也可出现肾前性氮质血症或急性肾小管坏死。

【诊断与鉴别诊断】

对于1型糖尿病患者在发病后5年，而2型糖尿病患者在确诊的同时就应注意糖尿病肾脏损伤存在的可能。临床应通过严格细致的筛查，筛查的指标主要依靠任意时间点尿中白蛋白与肌酐的比值(ACRmg/g)，以及由血清肌酐获得的eGFR值。如果ACR＞300mg/g诊断为大量白蛋白尿(macroalbuminuria)；ACR在30～300mg/g之间为微量白蛋白尿(microalbuminuria)。这两种程度的白蛋白尿都与肾脏病变的进展有着密切的关系。

3～6个月内至少2次ACR异常就应考虑诊断。对于糖尿病的患者，如果存在下列问题应考虑DKD：①出现大量白蛋白尿；②微量白蛋白尿，伴有糖尿病视网膜眼底病变；③1型糖尿病患者，发病后10年出现微量白蛋白尿。肾穿刺病理检查可明确最后诊断。

如果出现下列情况，虽然有明确的糖尿病史，也应注意除外非糖尿病所致肾脏损伤：①有明显蛋白尿，但无糖尿病视网膜病变；②GFR短期内快速下降；③快速增多的蛋白尿或肾病综合征；④顽固性的高血压；⑤尿沉渣镜检见多形畸形红细胞；⑥存在其他系统的症状和体征；⑦首次应用ACEI或ARB后2～3个月内GFR下降＞30%；⑧24小时蛋白尿＞5g；⑨既往曾有非糖尿病的肾脏病史。必要时应行肾穿刺活检，明确诊断。

糖尿病肾脏疾病患者一般无血尿，当出现明显血尿时，应考虑其他原因导致的肾脏改变，如肿瘤、免疫复合物介导性肾炎、尿路感染等。行造影检查或其他药物检查时，应特别注意引起急性肾功能不全的问题。

【治疗】

糖尿病肾脏疾病的治疗，目前尚无特效的措施，主要强调早期干预各种危险因素，包括积极控制高血糖、严格控制血压、纠正脂质代谢紊乱、抗血小板聚集、治疗肥胖、戒烟等措施，以防止进一步肾损害。而且不同病期、不同对象治疗的侧重点有所不同。对于儿童、青少年、孕妇、老年人等特殊人群的糖尿病患者，在遵循一般人群的处理原则的基础上，建议也应采取一些特殊的治疗方案。例如，对于孕产妇的糖尿病患者，多个学科的专家应当协作处理。推荐在妊娠前给予RAS拮抗药治疗DKD可能有助于改善母婴的预后，一旦出现停经或者妊娠试验阳性后，应当马上停止该类药物的使用。此外，对于这类患者，如果临床需要药物控制血糖，则建议使用胰岛素治疗。

（一）控制血糖 严格的血糖控制可能无法阻止1型糖尿病进展至大量白蛋白尿，但却能够预防其他微血管并发症的发生，如视网膜病变、周围神经病变等，同时也能延缓1型及2型糖尿病患者肾脏病变的进展。目前认为糖尿病治疗的靶目标值为空腹血糖3.9～7.2mmol/L，随机血糖≤10.0mmol/L，糖化血红蛋白(HbA1c)＜7%。DKD发展到肾功能明显减退时，常易有低血糖发生，因此在控制血糖时应予注意。

严格的血糖控制主要通过饮食治疗、降糖药物及胰岛素的合理应用。临床常用的口服降糖药物包括：磺脲类、双胍类、噻唑烷二酮类、α-葡萄糖苷酶抑制药等。其中磺脲类具有促进胰岛素分泌的作用，临床常用的有格列本脲(优降糖)、格列齐特(达美康)、格列喹酮(糖适平)、格列吡嗪(美吡达)等。减少胰岛素抵抗的药物包括双胍类(如二甲双胍)及噻唑烷二酮类(如罗格列酮、吡格列酮)。α-葡萄糖苷酶抑制药能抑制肠道糖吸收，常用的有阿卡波糖(拜糖平)及伏格列波糖(倍欣)等。胰岛素按作用快慢和持续时间分为超速效、速效、中效、长效和预混胰岛素。对于肾功能正常的患者，降糖药的使用主要根据患者胰岛的功能、血糖增高的特点以及是否存在肥胖来选择。当出现肾功能异常时，避免使用磺脲类和双胍类药物，应选用较少经肾排泄的药物。出现肾功能损伤的患者建议停用所有的口服降糖药，使用胰岛素。目前认为早期用胰岛素治疗不仅具有减轻高糖毒性的作用，同时可以抑制炎症反应，保护胰岛β细胞功能，降低糖尿病慢性并发症的发生。

临床研究中观察到血糖控制良好的部分患者同样会发生DN，并进展至终末期肾衰竭，表明个体之间在细胞糖代谢调控基因背景上可能存在一定的差异。因此，在糖尿病治疗中胰岛细胞移植和干细胞移植越来越受到人们的关注。

（二）控制血压 与尚未出现大量白蛋白尿的患者相比，理想的血压控制更能延缓糖尿病肾病患者肾病的进展。目前，对于未进入肾脏替代治疗的糖尿病肾病患者，血压控制目标值在130/80mmHg以下。控制高血压一般首选ACEI或ARB制剂，当eGFR＜20ml/(min·1.73m²)，应停用。对于1型及2型糖尿病患者，ACEI及ARB除了能够降低系统血压外，还可带来额外的延缓肾病进展的获益，ACEI及ARB的联合应用可能更进一步地强化降蛋白尿的效果。ACEI的降蛋白尿作用在不同的患者差异很大，其内在原因可能与ACEI的基因多态性相关，在II型尿蛋白下降19%，而DD型反而增加19%。因此，对于DD型，应加强阻断RAS的治疗。ACEI的副作用包括咳嗽、高钾、肾小球滤过率的一过性下降等。由于可能合并IV型肾小管酸中毒或肾动脉狭窄，因此，在应用ACEI、ARB过程

中，尤其是第1周时要密切监测患者肾功能、血清钾及血容量的变化，对伴有肾动脉狭窄的患者要慎用和禁用。

若血压控制仍未达标，可加用其他降压药，如利尿药、心脏选择性β受体阻滞药、α受体阻滞药、非二氢吡啶类钙拮抗药(CCB)等。尽管二氢吡啶类CCB可能增加肾小球毛细血管内压力，但控制全身血压仍是治疗的根本，因此，二氢吡啶及非二氢吡啶类CCB均可有效地用于非加速性肾脏损伤的患者高血压治疗。利尿药和ACEI或ARB联合应用不仅降压效果好，还可以提高ACEI/ARB降尿蛋白作用。由于现在使用的是小剂量利尿药，因此对糖代谢的影响不大。小剂量β受体阻滞药并不影响体重，也不会产生高胰岛素血症，反而具有长期保护心脏、避免心血管事件的发生，尤其能降低心肌梗死患者死亡率的作用。因此，当合并劳力型心绞痛、陈旧性心肌梗死时可首选β受体阻断药。另外，其他降压药物如α_1受体阻滞药、可乐定等在降压效果不佳时也可考虑，需注意体位性低血压等副作用。

（三）调节脂代谢异常　脂代谢异常是糖尿病的一个临床表现，调脂治疗对肾脏具有重要的保护作用。目前认为没有合并心血管疾病的糖尿病患者，LDL-C的目标应＜2.6mmol/l；合并心血管疾病的糖尿病患者，LDL-C＜1.8mmol/l。如果已给予最大耐受剂量他汀类降脂药，仍没有达到上述治疗目标，LDL比基线降低约30%～40%是一个替代目标。此外，其他指标的治疗目标为：TG＜1.7mmol/l，男性HDL-C＞1.0mmol/l，女性HDL-C＞1.3mmol/l。但是，他汀类药物控制LDL-C达标仍是首要选择。对于2型糖尿病维持性血液透析患者，如果临床无特定的心血管方面的治疗指征，不予他汀类药物治疗；妊娠期间禁用他汀类药物治疗。

（四）控制蛋白尿　研究已经证实如果能够减少尿白蛋白的排泄不仅有利于延缓DKD的进程，同时可以改善其预后。白蛋白尿的减少是DKD治疗的靶目标之一，因此ACEI和ARB可作为减少蛋白尿，保护肾功能的首选药物。DKD指南推荐对于正常血压的糖尿病患者，若已经存在大量白蛋白尿，应尽早尽快应用ACEI和(或)ARB类药物，若存在微量白蛋白尿，也推荐使用ACEI和(或)ARB。

（五）生活方式的调整　糖尿病患者生活方式的自我调整是颇具挑战性的，原因在于糖尿病治疗具有密集性。在复杂的治疗方案中，不仅需要通过健康卫教改善和维持健康的生活方式，同时应当注重行为干预的多元治疗，其中包括：血糖的监测和控制、血压的达标、营养的摄入、戒烟、适宜的体育运动和用药的依从性等。

糖尿病患者应严格控制体重，防治肥胖，BMI的目标值控制在18.5～24.9kg/m²之内。适宜的营养治疗可能延缓肾脏损伤的进展，对于肾功能正常和GFR下降的糖尿病患者，蛋白质摄取量分别为0.8～1.0g(kg・d)和0.6～0.8g/(kg・d)。尽管更进一步的饮食蛋白控制可能有助于延缓糖尿病肾病的进展，但也应同时考虑患者的个体营养需求。

（六）治疗并发症　终末期的患者，常常合并高血压、动脉粥样硬化、心脑血管并发症、其他微血管病、神经病变和营养不良，而这些患者的远期存活率明显低于非糖尿病肾病患者。因此，应强调积极预防和治疗并发症，保护肾功能。

（七）肾脏替代治疗　当糖尿病患者接近终末期肾衰竭时，处理原则与非糖尿病肾脏疾病患者类似。需在肾脏病医师的诊治观察下，开始制订合适的透析计划。通常情况下，当GFR＜15ml/(min・1.73m²)时需开始透析治疗。对于合并容量依赖性高血压，或保守治疗难以控制的高钾血症，或尿毒症并胃轻瘫导致厌食、营养不良或难治性呕吐的糖尿病患者，往往需要早期开始透析治疗。可供选择的肾脏替代治疗包括血液透析、腹膜透析和肾移植。在美国，糖尿病肾病占肾移植患者近25%，其中大部分(＞90%)为1型糖尿病患者，其年龄相对较轻且严重的大血管并发症较2型糖尿病患者要少。胰腺或胰-肾联合移植可显著改善糖尿病肾病患者自主神经病变，延缓视网膜病变进展，同时可避免胰岛素应用相关并发症，使得患者的生活质量得到明显提高。然而，所有移植手段均受到器官来源的限制。

（八）治疗前景　近年来研制生产了一系列针对糖尿病肾脏疾病治疗靶点的新药物，这些药物可能具有很好的临床应用前景。如改善肾小球通透性的舒洛地特(sulodexide)；抗纤维化的吡非尼酮(pirfenidone)；重组的TGF-β抗体和抗CTGF；糖基化终末产物(advanced glycation end products，AGEs)抑制药及受体(RAGE)阻断药；蛋白激酶C(protein kinase C，PKC)抑制药；PPARγ激动药；肠促胰岛素(incretin)；选择性内皮素受体拮抗药(ETARA)和p38活化蛋白激酶(MAPK)抑制药等。但确切效果有待观察、研究证实。

【预后】

DKD是糖尿病患者的一个严重的并发症，其预后不佳。影响其预后的因素主要包括遗传、种族差异、糖尿病的类型、蛋白尿的程度、高血压、血糖控制、高血脂，以及患者合并出现的动脉粥样硬化、眼底病变等的严重性。其他如胰岛素耐受、高胰岛素血症、血小板聚集功能异常也是重要的独立危险因素。近年证实吸烟对DKD也是一个危险因素。

患者需定期门诊随访，在最初治疗的6个月内每月复诊1次，此后根据病情变化3～6个月随访1次。在门诊随访期间需定期监测血压、血糖、尿检、血常规、血生化等指标，以评估疗效和治疗的不良反应。

参考文献

1. 中华医学会糖尿病学分会. 中国2型糖尿病防治指南(2010年版). 中国糖尿病杂志，2012(1)：1-37.

2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes(ADA's major position statemet). Diabetes Care, 2012, 35(1):4-63.

3. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. 781-782.

4. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology(ESC) and the European Atherosclerosis Society(EAS). Eur Heart J, 2011, 32(14):1769-1818.

5. Cohen AH, Tervaert TW, Mooyaart AL, et al. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2010, 21(4):556-563.

6. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. American Journal of Kidney Disease, 2007, 49(21):1-143.

7. Strippoli GF, Di Paolo S, Cincione R, er al. Clinical and therapeutic aspects of diabetic nephropathy. J Nephrol, 2003, 16(4):487-499.

8. Bakris GL. The evolution of treatment guidelines for diabetic nephropathy. Strategies integrate JNC Ⅵ, more recent protocols. Postgrad Med, 2003, 113(5):35-50.

第九节　肝肾综合征

李铭新　郝传明

肝肾综合征(hepatorenal syndrome, HRS)是严重肝病患者发生的急性肾衰竭，肾脏病理改变轻微，无急性肾小管坏死表现。如果将患者的肾脏移植给无肝硬化患者，移植肾可发挥正常功能，当肝衰竭改善或肝移植后，本病又可逆转。肝肾综合征是重症肝病的严重并发症，一旦发生，治疗困难，存活率低。存活1年和5年的肝硬化腹水患者肝肾综合征的发病率分别为18%和39%。

【病因与发病机制】

肝肾综合征常见于病毒性肝炎、酒精性肝炎、原发和继发性肝癌、妊娠脂肪肝等各种类型肝病所引起的肝硬化、暴发性肝功能衰竭的晚期。原发性胆汁性肝硬化患者少有肝肾综合征，腹水与钠潴留也少，这与胆盐的利钠、肾血管扩张作用有关。所有肝肾综合征患者都有腹水，伴有一定程度的门脉高压、黄疸以及低蛋白血症。

大量放腹水、消化道出血、外科手术后、感染、腹泻为主要诱因，但部分患者(约1/3)无明确诱因。过度利尿可引起氮质血症，常见于没有水肿的腹水患者，停止利尿补充容量后会好转，这与肝肾综合征不同。

内脏血管的扩张在肝肾综合征的发病机制中起主导作用。内脏血管扩张部分原因与一氧化氮过多有关。患者全身血管阻力下降、心排血量增加，但是肾血管与下肢血管阻力增加，部分原因是低血压引起的血管收缩系统如肾素-血管紧张素系统、交感神经系统兴奋，这是肾脏为了代偿动脉循环极度充盈不足发生的一种自身稳定反应。在疾病的早期，为维持肾脏的灌注，肾脏大量合成舒血管物质(主要是前列腺素)。随着疾病的进展，极度的动脉充盈低下，刺激血管收缩系统最大限度的被激活，而此时肾脏舒血管物质合成却逐渐减少，不足以维持必要的肾脏灌注。而低灌注又可进一步刺激近肾小球旁器血管紧张素Ⅱ合成增加，肾内腺苷和内皮素合成也增加，腺苷不仅是缩血管物质，还能增强血管紧张素的缩血管作用，最后导致GFR显著下降，发展成肝肾综合征。

鸟氨加压素是一种抗利尿激素的类似物，可选择性地收缩内脏血管，从而提高平均动脉压、降低肾素产生、增加肾血流与肾小球滤过率、增加尿量与尿钠排泄，反证了内脏血管扩张在肝肾综合征发病中的作用。另外一个证据是门体分流术，可降低肝内压力，从而降低肝肾综合征发生率，改善部分患者的肾功能。

血栓素与前列腺素比值增高也被认为参与了肝肾综合征的发病机制。有研究发现：肝硬化腹水患者尿20-HETE(一种花生四烯酸代谢产物)排泄增加与肾血浆流量降低相关。

其他尚有待证明的引起肾血管收缩的因素包括：内毒素(肝功能衰竭时清除减少)、内皮素、假性神经递质释放、肾交感张力增加(源于肝窦压力增加后肝肾反射激活)。

【临床表现】

肝肾综合征主要表现是尿量减少，但大多每天有超过400ml的尿量，显著的少尿与无尿发生在死亡前数日。血肌酐逐日缓慢上升，通常每天增加9μmol/L(0.1mg/dl)，有时这个过程会停止甚至好转。由于肝病，血尿素、肌酐水平不能准确反映真实的肾小球滤过率。而肌酐清除率则过高估计肾小球滤过率。

与急性肾小管坏死不同，肝肾综合征患者肾脏浓缩功能常维持正常，尿比重>1.020，尿/血渗透压>1.5，尿钠通常低于10mmol/L。尿蛋白阴性或微量，尿沉渣正常或可有少量红、白细胞，透明、颗粒管型或肾小管细胞管型。患者常有稀释性低钠血症，这和精氨酸加压素分泌增多有关，并且随着肾功能的恶化而加重。因此，如果肝硬化患者出现肾衰竭，但血钠浓度正常，则要排除其他原因后才能考虑为肝肾综合征。

肝肾综合征患者存在严重的心血管功能异常，主要表现为全身的血管阻力明显下降，动脉压降低，但由于绝大多数患者心排血量增加，因此得以维持平均动脉压在70mmHg左右。尽管肺水肿是非肝病性肾衰竭时的常见并发症，但肝肾综合征患者很少伴有肺水肿。

严重的细菌性感染，尤其是败血症、自发性细菌性腹膜炎和肺炎是肝肾综合征患者的常见并发症，也是导致死亡的主要原因。

根据肝肾综合征发生的可能机制、进展速度和预后的不同，可以分成两型。

Ⅰ型：定义为在不到2周的时间里血肌酐增加20%且超过221μmol/L；肌酐清除率降低50%且低于20ml/min。该型发生多与一些加速疾病进展的因素有关，如胃肠道出血、大手术、急性肝炎重叠于肝硬化等。自发性细菌性腹膜炎是肝硬化患者肾功能进一步损害的一个常见原因，有30%可进展为Ⅰ型肝肾综合征。Ⅰ型死亡率高，是肝硬化患者中预后最差的并发症之一，治疗存活率＜10%，平均生存时间2周。

Ⅱ型：患者循环功能不全相对稳定。肾功能轻度、稳定下降，SCr低于221μmol/L，平均在178μmol/L。Ⅱ型多发生于尚有一定肝功能储备的肝硬化患者，以出现利尿药抵抗的顽固性腹水为特征。生存时间较Ⅰ型长，平均约6个月。

【诊断与鉴别诊断】

目前尚没有特异性的方法可以用来明确诊断肝肾综合征，国际腹水学会制定的新的标准包括：

主要标准：①GFR下降，血肌酐≥132.6μmol/l，或内生肌酐清除率≤40ml/min；②没有休克、持续存在的细菌感染、体液丢失和肾毒性药物的使用；③停用利尿药、扩容后（静脉输注等渗盐水1500ml）不出现肾功能的持续好转（血肌酐下降到132.6μmol/l以下，或内生肌酐清除率增加到40ml/min以上）。④24小时尿蛋白≤500mg，没有梗阻性肾病或肾实质病变的超声证据。

附加标准：①尿量≤500ml/d；②尿钠≤10mmol/L；③尿渗透压＞血渗透压；④尿红细胞＜50/HP；⑤血钠≤130mmol/L。

各类肝病、肝硬化患者出现GFR下降，还要除外其他原因引起的肾衰竭，如容量不足引起的肾前性急性肾衰竭、病毒性肝炎相关性肾小球肾炎、急性肾小管坏死等。

肾前性急性肾衰竭临床表现和尿常规异常与肝肾综合征相似，但扩容后，肾功能可迅速恢复，而后者肾功能常无明显改变。如果患者24小时尿蛋白量较多、出现血尿，或B超提示肾脏回声异常，需要高度怀疑肾小球疾病，需行肾穿刺明确。

目前仍不清楚肝肾综合征持续存在的肾缺血是否会引起急性肾小管坏死。而肝硬化患者使用非甾体类抗炎药、氨基糖苷类抗生素和造影剂等肾毒性药物，发生低血容量或败血症性休克后都很容易发生急性肾小管坏死，尿钠浓度下降（＜10mmol/L）并不能作为鉴别的主要标准，必要时还要进行尿钠排泄分数的计算。

【预防和治疗】

肝肾综合征临床过程凶险，死亡率高，预防它的发生有重要的现实意义。包括：保护肝功能，防止出现恶化；防止和纠正能引起肝肾综合征的诱因，如避免大量使用利尿药、放腹水，积极处理消化道出血，控制肝性脑病，治疗感染，纠正水、电解质、酸碱平衡紊乱。尤其是对自发性细菌性腹膜炎的治疗更为重要，现主张积极抗感染的同时，静脉大量输注白蛋白（诊断初给予1.5g/kg，48小时后1g/kg），其主要作用是防止感染期间动脉充盈不足和随后的缩血管系统的激活。

19

在疾病的早期静脉使用抗交感药物可乐定可以通过降低肾脏交感张力提高25%的肾小球滤过率，但是用口服药维持时，尽管交感活性降低，却无此疗效。

有越来越多的证据显示米多君（midodrine，肾上腺素α_1受体激动药）与奥曲肽（octreotide，生长抑素类似物）联合疗法高效、安全，因而被推荐使用。米多君是全身血管收缩剂，奥曲肽能抑制内源性血管扩张因子的释放。但是单用奥曲肽无效。联合疗法的药物剂量滴定到平均动脉压增加至少15mmHg，这时米多君的剂量常为（7.5～12.5mg，每日3次），奥曲肽的剂量常为（100～200μg，每日3次），常需要连续3天或更多时间联用白蛋白（每天50g）。

血管加压素类似物也有数据显示有效，但尚未被推荐使用。鸟氨加压素（ornipressin）与特利加压素（terlipressin）能减轻内脏血管扩张。在用白蛋白扩容的时候用鸟氨加压素可以增加肾小球滤过率，但是这个药物本身可引起缺血。特利加压素作用类似，但尚未明确特利加压素引起缺血的副作用是否低于鸟氨加压素。

在肝肾综合征患者中应用经颈静脉肝内门体分流术（transjugular intrahepatic portosystemic shunt，TIPS）的经验并不多，有限的病例数显示TIPS的远期疗效可以改善肾功能，延长存活时间。但是多数肝肾综合征患者病情已不能耐受此类手术。

腹腔-静脉短路（peritoneovenous shunt）可以改善全身的血流动力学，改善肾功能，但是并发症多且未能提高存活率，限制了它的应用。

透析治疗有益于等待肝移植或可逆性肝病的肝肾综合征患者。由于血流动力学不稳定，患者常只能耐受缓慢而连续的肾脏替代疗法。

肝肾综合征的完全逆转只有接受肝移植或肝病恢复。有不少接受透析治疗的肝肾综合征患者在肝移植后肾功能得以恢复。

参考文献

1. Gines P，Guevara M，Arroyo V，et al. Hepatorenal syndrome. Lancet，2003，362(9398)：1819-1827.

2. Angeli P，Morando F，Cavallin M，et al. Hepatorenal syn

drome. Contrib Nephrol, 2011, 174: 46-55.

3. Testino G, Ferro C. Hepatorenal syndrome: a review. Hepatogastroenterology, 2010, 57(102-103): 1279-1284.

第十节　异常球蛋白血症肾脏损害

李铭新　郝传明

异常球蛋白血症是指由浆细胞及其前体B淋巴细胞异常恶性增生，分泌大量均一性的异常免疫球蛋白，使血中出现过量的单克隆免疫球蛋白或其重链和轻链(M-蛋白)而引起的一组疾病。最常见的是由游离轻链所组成的本-周蛋白。这组疾病包括多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、重链病、轻链病、冷球蛋白血症及意义不明的单克隆免疫球蛋白病等。本节介绍后四种病的肾损害，多发性骨髓瘤肾损害详见本章第十一节。

一、巨球蛋白血症肾损害

巨球蛋白血症(Waldenstrom macroglobulinemia, WM)多见于50岁以上的男性患者。患者骨髓内浆细胞样淋巴细胞异常增生，产生大量单克隆IgM球蛋白，临床表现为贫血、出血倾向，肝、脾、淋巴结肿大和与IgM增多、高黏滞综合征有关的症状。巨球蛋白血症的肾脏并发症没有骨髓瘤常见，但是高钙血症和本-周蛋白的发生较骨髓瘤严重。

(一)肾损害的原因　巨球蛋白血症肾损害的原因有：①肾脏淋巴样细胞浸润；②高黏滞血症，肾小球毛细血管内血栓形成；③淀粉样变，本病肾淀粉样变的发生率比多发性骨髓瘤要高，约占20%，本病引起的肾病综合征多因单克隆巨球蛋白肾脏沉积引起淀粉样病变所致。

(二)肾脏病理　IgM在肾小球毛细血管内沉积为本病的特异性改变。其他小球病变包括肾小球基底膜增厚、结节性小球硬化。肾小管间质、血管损害以淋巴细胞、浆细胞间质浸润为常见。小血管腔内可有淀粉样物质，也可见IgM透明血栓。

(三)肾脏表现　半数以上病例表现为非选择性蛋白尿，多<2g/24h。血尿少见。少数患者表现为肾病综合征，提示肾淀粉样变。高血压大多无或轻度。肾衰竭不多见，发展缓慢。脱水时易导致急性肾功竭。

(四)治疗　主要是减低血浆巨球蛋白浓度即高黏滞血症。目前多采用定期血浆置换、免疫吸附和化疗药物联合治疗。研究显示激素治疗联合血浆置换可以明显减少血管腔内IgM栓塞，显著降低尿蛋白量。目前使用双膜血浆置换较以往单膜可以减少白蛋白和血制品的应用，而效果无明显差别。

二、轻链肾病

轻链沉积病也属于淋巴浆细胞异常增生性疾病，肾脏是该病最常累及的脏器，其次为肝、心脏等，也可以肾脏单一首发。轻链肾病(light chain nephropathy, LCN)指由于轻链沉积引起的蛋白尿和肾功能异常，而不伴有明显的骨髓瘤或淀粉样病变的典型组织学特征的疾病。本病发病年龄多>50岁，男性多于女性。

(一)肾脏病理　肾小管间质病变表现为小管基底膜增厚，无细胞增生的间质纤维化。免疫荧光检查发现轻链在肾组织沉积为该病的确诊依据，刚果红染色阴性。小球、血管的损害轻重不一，表现为系膜结节性硬化，该表现与糖尿病肾病的kimmelstiel-wilson结节相似，电镜下为非纤维蛋白样电子致密物在系膜区的结节性沉积。

(二)肾脏累及临床表现　肾脏受累是该病的首发症状，表现为蛋白尿伴/不伴镜下血尿，偶有肉眼血尿、肾病综合征，血压正常或轻中度升高，几乎诊断时就出现肾衰竭，半数患者出现慢性间质性肾炎。

(三)诊断　诊断依据临床表现、实验室检查(详见第二十篇第五章“淋巴细胞、浆细胞疾病”)，确诊依赖肾活检病理。本病可以单独发生，也可以合并多发性骨髓瘤或巨球蛋白血症。轻链肾病和肾淀粉样病变均与免疫球蛋白轻链及其片段有关，肾淀粉样变轻链以λ为主，而轻链肾病以κ为主。

(四)治疗　本病预后差，无特异性治疗，一般同多发性骨髓瘤肾损害或肾淀粉样变(参见本章第十一、十二节)。有研究显示，部分轻或中度肾脏损伤的患者经美法仑、泼尼松、环磷酰胺等化疗后，肾功能可以得到稳定和改善。

三、重链病肾脏损害

重链病(heavy-chain disease　HCD)指浆细胞或B淋巴细胞恶性增生分泌的单克隆重链蛋白或其片段所引起的疾病。目前发现三种重链病γ、α、μ。重链病对肾脏的损害目前了解甚少，尚未引起医学界的注意。γ重链病和α重链病肾脏病变的性质未明，报道很少。μ重链病对肾脏损害的临床表现和轻链病肾脏损害相似，确诊需要依靠免疫荧光检查。

四、冷球蛋白血症肾脏损害

冷球蛋白指血浆温度降至4～20℃时发生沉淀或胶冻状，温度回升到37℃时又溶解的一类球蛋白。最初在多发性骨髓瘤患者血清中发现此蛋白，当血清冷球蛋白浓度超过100mg/L时，常伴有肾小球病变。根据免疫化学特征，冷球蛋白血症分为三种类型：Ⅰ型冷球蛋白为单克隆免疫

球蛋白，常见于多发性骨髓瘤和巨球蛋白血症或原发性单克隆丙球蛋白病。Ⅱ型以往认为是原发性混合性冷球蛋白血症，含有多克隆 IgG（其本身可作为抗原，也可作为抗体），以及单克隆 IgM 类风湿因子（作用于 IgG），现发现95%的Ⅱ型冷球蛋白血症是由慢性丙型肝炎病毒感染引起。Ⅲ型也是混合性冷球蛋白血症，含有多克隆 IgG、多克隆 IgM 类风湿因子。见于慢性感染、自身免疫紊乱（如系统性红斑狼疮、白细胞碎裂性血管炎）、恶性淋巴增殖性疾病，但近半数为慢性丙型肝炎病毒感染引起。

肾损害只出现在部分Ⅱ型冷球蛋白血症患者中。

（一）肾损害的原因 Ⅱ型冷球蛋白血症被认为是一种良性的B淋巴细胞异常增生的疾病，以单克隆 IgM 类风湿因子产生过度为特征。单克隆 IgM 类风湿因子可以同相应抗原（如 IgG、IgG-HCV）形成复合物，随血流到达肾脏，沉积于肾小球毛细血管内皮下，激活补体后引起一系列炎症反应。

（二）肾脏病理 病理上的表现与膜增生性肾小球肾炎类似。有大量单核细胞浸润。1/3 病例有肾小球毛细血管腔内血栓。沉淀物多见于内皮下，大小不一，呈节段或球性，刚果红染色阴性。基底膜呈双轨样增厚，其厚度远大于膜增生性肾小球肾炎。30%可见中、小动脉肉芽肿性血管炎。免疫荧光肾小球、血管壁中沉淀物的成分常与循环中冷球蛋白组成相一致。电镜下肾小球中的沉淀物有其较特征性的结构，表现为管状结构或呈束状曲线样，横切时呈轮状改变。

（三）临床表现 该病中年女性多见，以全身性、反复发作性、感染性血管炎为特点。遇冷皮肤出现紫癜和寒冷性荨麻疹最常见，部分患者有雷诺现象。其他表现有关节疼痛、外周神经炎、干燥综合征、肺纤维化、角膜溃疡、肝病等。

约 25%～50%患者合并肾脏损害，常在全身病变 4 年后出现肾脏病变。部分患者表现蛋白尿、镜下血尿、高血压，常伴有轻、中度肾功能减退。20%的患者表现为肾病综合征，另有 25%患者表现为急性肾炎综合征。急性肾衰竭亦可见。自愈或治疗后病情稳定的占 30%；病情缓慢进展但不出现肾衰竭的占 30%；病情缓解与恶化交替反复的占30%；最终进入终末期肾病的占 10%

冷球蛋白的测定需空腹 37℃采血，用不含抗凝剂的试管收集，37℃离心，取血清置 4℃环境 48～72 小时后观察沉淀物，同时可以测定冷沉淀比容。

由于冷球蛋白血症的病因大多与慢性丙型肝炎有关，因此在这类患者中要检测丙肝病毒，必要时取患者的冷沉淀物检测丙肝病毒以提高检测阳性率。

（四）肾脏病治疗 首先必须对原发病进行治疗。激素与细胞毒性药物的改善肾功能、减少蛋白尿的作用仅在慢性淋巴细胞性白血病引起的冷球蛋白血症中见到。患有丙肝的患者须接受 α 干扰素与利巴韦林的联合治疗，但肾功能不全的患者要慎用 α 干扰素的长效制剂与利巴韦林。对于特发性冷球蛋白血症，皮疹、神经病变、肾脏病变严重的，可用大剂量激素冲击，同时合用环磷酰胺。

血浆置换有助于缓解病情，多数患者需十余次置换。输入的置换液要保持在 37℃。也可用血浆二次分离法。患者的血浆先分离出来，低温条件下分离出冷球蛋白，净化后的血浆回输患者体内。血浆置换前后冷沉淀比容的变化与疾病的活动性相关性不好，可用 37℃时冷球蛋白溶解百分比或冷球蛋白发生沉淀所需降低的温度作为血浆置换疗效判定指标。

进入到终末期肾病的患者可以透析治疗，其生存率同其他慢性肾脏病患者类似。肾移植也有成功报道，复发率可达 50%～70%，但是复发引起移植肾失功并不常见。

五、意义不明的单克隆免疫球蛋白病

意义不明的单克隆免疫球蛋白病指血清中有 M 蛋白成分（<3g/dl），而无多发性骨髓瘤（骨髓克隆性浆细胞比例<10%）、巨球蛋白血症及其他恶性肿瘤的证据。本病常见于老年人，是否有肾功能损害，目前意见尚不统一。许多患者病情稳定，但经长期随访约有 1/4 患者最终发展成为多发性骨髓瘤、淀粉样变、巨球蛋白血症及恶性淋巴细胞增殖性疾病。故需要进行长期随访。

参考文献

1. Gnemmi V, Leleu X, Provot F, et al. Cast nephropathy and light-chain deposition disease in Waldenström macroglobulinemia. Am J Kidney Dis, 2012, 60(3): 487-491.

2. Sanders PW. Light chain-mediated tubulopathies. Contrib Nephrol, 2011, 169: 262-269.

3. Baweja S, Wiggins K, Lee D, et al. Benefits and limitations of plasmapheresis in renal diseases: an evidence-based approach. J Artif Organs, 2011, 14(1): 9-22.

第十一节 多发性骨髓瘤肾脏损害

李铭新 郝传明

多发性骨髓瘤（multiple myeloma, MM）是浆细胞系异常增生的恶性疾病，常引起不同类型的肾脏损害，就诊时约43%患者血肌酐超过 133μmol/L（1.5mg/dl）。

【类型与原因】

多发性骨髓瘤的肾脏损害（renal damage associated with multiple myeloma）大多是单克隆免疫球蛋白轻链介导的。这种损害有几种不同类型，通常不重叠：骨髓瘤管型

肾病(myeloma cast nephropathy)或简称为骨髓瘤肾(myeloma kidney),原发性淀粉样变(primary amyloidosis),轻链沉积病(light chain deposition disease),肾小管功能不全。对有肾脏损害的骨髓瘤患者行肾活检发现,65%的肾损害是骨髓瘤管型肾病,7%是原发性淀粉样变,5%是轻链沉积病。轻链蛋白的可变区的组成、氨基酸的序列特征决定了多发性骨髓瘤的肾脏损害的类型,通常一个患者只有一种类型。

骨髓瘤管型肾病是指肾小管内有轻链蛋白管型的形成造成肾小管堵塞及损伤。这是由于轻链蛋白能够与髓袢升支粗段小管细胞分泌的Tamm-Horsfall蛋白中的由9个氨基酸构成的线性结构特异性地结合。不同的轻链蛋白与Tamm-Horsfall蛋白有不同的亲和力。低容量状态引起的尿浓缩将促进管型的形成。另外,远端肾单位的酸性小管液也能促使轻链蛋白(等电点>5.1,高于小管液的pH值)与Tamm-Horsfall蛋白(等电点3.2)电荷相吸。能够自行聚合形成大分子的轻链蛋白也更易形成管型。实验表明骨髓瘤时常常增高的白细胞介素-6通过刺激肝脏释放某些急性相反应蛋白,或抑制轻链重吸收,或促进管型的形成。

管型的形成堵塞了肾小管、影响肾小管的代谢、促进小管间质炎症的发生。骨髓瘤管型肾病临床表现为急性肾衰竭,没有明显的白蛋白尿。

血中的轻链蛋白可以被巨噬细胞吞噬、部分代谢,然后被分泌、沉积到组织中。这种加工、沉积后的蛋白形成β-片层原纤维,刚果红染色阳性,这就是原发性淀粉样变。致病的轻链蛋白大多是λ轻链,其中大部分是λⅥ。

轻链沉积病在发病机制上与原发性淀粉样变类似,但是轻链片段不形成原纤维,而是呈颗粒状沉积,刚果红染色阴性。致病的轻链蛋白大多是κ轻链。

原发性淀粉样变、轻链沉积病都有大量轻链沉积在肾脏的不同组织中,主要是肾小球和肾小管基膜,临床上出现肾病综合征,有明显的白蛋白尿,与骨髓瘤管型肾病不同。

在部分患者,轻链蛋白的毒性作用仅限于肾小管,而不影响肾小球功能。近端肾小管由于重吸收大量轻链蛋白而受损。这种轻链蛋白有特殊的生化特性,其可变区能够抵制小管细胞溶酶体中的蛋白酶体的降解。没降解的蛋白积聚产生结晶损害了细胞功能。临床上出现Fanconi综合征,即近端肾小管酸中毒、低血磷、低血尿酸。

多发性骨髓瘤的肾脏损害也有其他因素参与,如高血钙、高尿酸、高黏综合征、肾毒性药物的使用,会加速肾功能的恶化。

高钙血症引起的肾损害:高钙血症是多发性骨髓瘤常见的临床表现,并且是引起肾衰竭的主要因素之一,主要累及肾小管和集合管,病变以髓袢升支及髓质集合管处最明显,称肾钙沉积病。由于钙质沉积,加上钙使髓质内钠浓度降低,引起远曲小管和集合管内水重吸收减少,临床上出现尿浓缩功能障碍、肾小管酸中毒、尿路结石,最后发生肾衰竭。而且一旦肾功能受损,钙排泄受限制,会引起更明显的高钙血症,而此时脱水、轻链毒性及高钙本身又可以引起肾功能急剧衰退,导致更为严重的高钙血症,形成恶性循环。

急性尿酸性肾病:核酸分解代谢或化疗后出现高尿酸血症。但明显的高尿酸血症和急性尿酸性肾病在多发性骨髓瘤患者中不多见。

高粘综合征:大量单克隆免疫球蛋白可引起血黏度升高。血黏度增高和血容量减少可以引起血流淤滞、缓慢,肾小球毛细血管床扩张、阻塞,肾血流量显著减少,并干扰凝血机制,引起肾静脉血栓形成。急性肾衰竭或永久性的肾功能损害很少发生,但是高黏血症可以加重骨髓瘤其他因素引起的急性肾衰竭。

脱水和造影剂肾损害:有报道多发性骨髓瘤患者静脉肾盂造影后出现急性肾衰竭,主要由于造影剂和异常的免疫球蛋白形成聚合物所造成。大剂量造影剂可以使肾血流量和GFR暂时降低,并可促使Tamm-Horsfall蛋白在肾小管内沉积。而脱水会加重前面已经提到的肾损害因素,诱发或加重急性肾衰竭。

【病理】

多发性骨髓瘤的肾脏病变是由多种因素造成,因此病理改变也各异。一般双肾表现为肿大,即使到慢性肾衰竭阶段也很少出现双肾萎缩。

1. 肾小管间质病变　多发性骨髓瘤肾损害主要以小管-间质病变为主。骨髓瘤管型肾病光镜下见到肾小管巨大管型形成,多见于远曲小管和集合管,色泽鲜亮,有折光性,呈层状改变,有“骨折线”样特点,PAS阳性(周边深染,中心淡染),周边有单核和多核细胞围绕。电镜观察可见管型由丝状或菱形结晶形成。也可以仅表现为急性肾小管坏死而无管型,很少见浆细胞浸润。免疫荧光无特异性。若存在小管萎缩和间质纤维化则为慢性病变。

2. 肾小球病变　包括:①轻链型淀粉样变:大量无结构的呈嗜伊红状均质淀粉样物质沉积于肾脏各部分,刚果红染色阳性,以肾小球病变为主。早期出现在肾小球系膜区,晚期毛细血管腔闭塞,肾小球荒废。②轻链沉积病:系膜增厚,基质增宽。系膜结节性改变为其重要特征,刚果红染色阴性。电镜下可见均匀的细颗粒状电子致密物沉积于小球基膜的内层和小管基膜的外围。确诊依靠免疫荧光特异性游离轻链κ或λ沿肾小球系膜结节和肾小管基底膜沉积,以κ型多见。

【临床表现】

(一)肾外表现　详见第二十篇第五章第四节“多发性骨髓瘤”有关内容。

(二)肾脏表现　多发性骨髓瘤患者在整个病变过程中迟早会出现肾脏损害的临床表现。通常肾脏病变和异常免疫球蛋白直接相关,但是水、电解质紊乱也会加重急、慢性肾功能不全的发展。

1. 蛋白尿　这是多发性骨髓瘤肾病早期的临床表现。60%～90%不等的患者会出现蛋白尿，很少伴血尿、水肿和高血压。尿蛋白主要成分是本-周蛋白，尿常规试纸通常用四溴酚蓝，这种试剂通常只与白蛋白反应，故本病常呈阴性。若用硫柳酸检测尿中所有蛋白就会有阳性发现。如果病变累及肾小球，尿中还会出现较多的中分子和高分子蛋白。肾病综合征少见，如出现应考虑是否合并肾淀粉样变或轻链沉积病，预后较差。

2. 慢性肾小管功能不全　近端肾小管受累表现为Fanconi综合征，有肾性糖尿、氨基酸尿、近端肾小管酸中毒、低血磷、低血尿酸，远端肾小管受累表现为尿钾丢失增多、尿浓缩、酸化功能障碍等。

3. 慢性肾衰竭　半数以上患者就诊时已存在肾功能不全。进展较快，贫血出现早，肾脏体积多无缩小。

4. 急性肾衰竭　少尿、无尿发生在肾功能正常或慢性肾衰竭的基础上，常因脱水、造影剂、感染、药物（主要指氨基糖苷类抗生素、NSAID、利尿药）等诱发，死亡率高。此外，大量本-周蛋白和酸性尿也属诱发因素。

5. 尿路感染　约1/3患者反复发生膀胱炎、肾盂肾炎。

6. 代谢紊乱　高钙血症、高尿酸血症。

【诊断与鉴别诊断】

多发性骨髓瘤的诊断详见第二十篇第五章第四节“多发性骨髓瘤”有关内容。

近年血清游离轻链（serum free light chain，sFLC）的测定受到重视。正常完整的免疫球蛋白由2条完全相同的重链和轻链（或κ链，或λ链）组成，正常人sFLC仅占总轻链的1%不到。骨髓瘤细胞分泌的单克隆蛋白产物虽然80%是完整的免疫球蛋白，但单克隆的sFLC也占到15%以上，其sFLC常超过500mg/L。sFLC半衰期比完整的免疫球蛋白短，能快速反映体内肿瘤负荷，可作为疗效判断指标。而且非分泌型多发性骨髓瘤很难被蛋白电泳检出单克隆蛋白，但有超过70%的该类患者可检出sFLC。正常κ链分子量22.5kDa，40%经肾清除，血清半衰期2～4小时，平均血浓度7.3mg/L；λ链在血中以二聚体存在，分子量45kDa，20%经肾清除，血清半衰期3～6小时，平均血浓度12.7mg/L；正常κ/λ比值0.58（0.26～1.65）。该比值正常可排除单克隆免疫球蛋白病。sFLC现采用免疫散射比浊法测定，灵敏度高于免疫固定电泳、血清蛋白电泳，能检出低至2～4mg/L的sFLC。

骨髓瘤患者若有基础肾脏病时，尿FLC可以阳性，甚至在sFLC还处于正常范围阶段就阳性了。这是由于轻链滤出的量超过业已受损的肾小管重吸收能力所致。但随着管型肾病的发展，肾小管被轻链堵塞的数量越来越多，尿FLC转阴。

肾脏病若遇到以下情况，应考虑多发性骨髓瘤肾损害：①年龄40岁以上不明原因肾功能不全，尤其男性患者；②贫血和肾功能损害程度不成正比；③多发骨痛与病理性、自发性骨折、高血钙；④尿常规四溴酚蓝法蛋白尿定性阴性，24小时蛋白尿定量硫柳酸法阳性；⑤高球蛋白血症且易感染。

【治疗】

对于多发性骨髓瘤而言，肾功能不全是决定患者生存率的一个独立因素。有报道称约26%的肾功能不全的骨髓瘤患者会恢复，其中位数生存时间为28个月，而肾功能没改善的患者只有4个月。

大多数骨髓瘤浆细胞不分化，因此对细胞周期特异性药物耐药。标准的MP方案是美法仑联合泼尼松，完全缓解率仅5%。VAD是造血干细胞移植的诱导方案，包括地塞米松、长春新碱、阿霉素，仅低于70%的患者对治疗有反应。肾功能不全可影响以上传统方案的疗效。新的化疗方案采用硼替佐米（蛋白酶体抑制剂）、沙利度胺、来那度胺，这些新药克服了肿瘤的耐药性，同地塞米松、烷化剂联用反应率可达到90%。但新的化疗方案应以联合使用地塞米松作为原则。与沙利度胺、来那度胺不同，透析患者无须调整硼替佐米的剂量。硼替佐米的反应率、不良事件率在透析与未透析患者中无明显差异。

对于发生急性肾衰竭的多发性骨髓瘤的患者，应尽快开始以地塞米松为基础的化疗。若有脱水的表现应迅速补充等张液体。液体治疗以保持正常有效循环血量及每天3L尿量为目标。建议每小时等张/半张液体输入速度为100～150ml。需监测液体负荷情况，酌情使用利尿药。对于少尿、无尿的患者，先扩容24小时，仍无改观再调整补液方案。

作为挽救管型肾脏的方法，可在化疗同时在7～10天内行5～7次血浆净化以快速降低sFLC。管型肾脏的治疗窗比较窄，管型堵塞肾小管1个月后，肾单位将发生不可逆的损伤。在血浆净化疗程结束2天后复查sFLC，以决定是否还需要再次血浆净化。

多发性骨髓瘤发生急性肾衰竭时建议血透，因为这类患者还需血管通路行血浆净化。对于慢性肾衰竭者，血透、腹透均可。肾移植对于造血干细胞移植后的患者来说在理论上是可行的。

对于高血钙，如血钙不高于4mmol/L，先补液观察12小时，若无改观，用二磷酸盐治疗。若血钙高于4mmol/L，在补液的基础上立即用二磷酸盐。慢性肾衰竭用二磷酸盐时要慎防严重的低血钙发生。

其他治疗措施包括：碱化尿液，减少轻链和尿酸在肾内的沉积，预防肾衰竭。降低高尿酸，选用抑制尿酸合成药，避免使用肾毒性药物以及血管紧张素转换酶抑制药、血管紧张素受体拮抗药。

参考文献

1. Terpos E, Cibeira MT, Blade J, et al. Management of complications in multiple myeloma. Semin Hematol, 2009, 46 (2): 176-189.

2. Alexander MP, Nasr SH, Watson DC, et al. Renal crescentic alpha heavy chain deposition disease: a report of 3 cases and review of the literature. Am J Kidney Dis, 2011, 58(4): 621-625.

3. Pandit SR, Vesole DH. Management of renal dysfunction in multiple myeloma. Current Treatment Options in Oncology, 2003, 4(3): 239-246.

4. Gertz, MA. Managing myeloma kidney. Ann Intern Med, 2005, 143(11): 835-837.

5. Leung N, Lager DJ, Gertz MA, et al. Long-term outcome of renal transplantation in light-chain deposition disease. Am J Kidney Dis, 2004, 43(1): 147-153.

第十二节　肾淀粉样变性

李铭新　郝传明

淀粉样变性是一组蛋白质分子病态折叠后产生异常的空间结构沉积于组织中，引起器官功能障碍的疾病。因这类蛋白纤维接触碘与硫酸时出现与淀粉相似的反应，故命名为"淀粉样变性"。迄今为止已发现二十余种可导致淀粉样变性的蛋白，并以此对淀粉样变性进行分类。肾淀粉样变性(renal amyloidosis)是指淀粉样蛋白在肾脏沉积致病，主要临床表现为肾病综合征，晚期可导致肾衰竭死亡。本病多见于50岁以上患者，国外报道的住院患者发病率为0.09%左右，国内曾有报道在肾活检患者中发病率为0.16%。

【病因与发病机制】

淀粉样变纤维的结构组成可分为两部分：一部分为各类淀粉样变纤维所共有的成分，包括血清淀粉样P物质(serum amyloid P component, SAP)、胺聚糖(glycosaminoglycan, GAG)、载脂蛋白E、基底膜成分。SAP是一种高度稳定的、耐蛋白酶的糖蛋白，以钙依赖的方式与淀粉样物质结合，有助于体内淀粉样物质的稳定。GAG以非共价键方式与淀粉样蛋白纤维结合，有促进蛋白纤维形成的作用。第二部分即可导致淀粉样变性的前体蛋白。

最常见的前体蛋白是免疫球蛋白轻链N端片断，称之为AL淀粉样蛋白，其所致疾病常称为原发性淀粉样变性。可持续产生λ或κ轻链的单克隆浆细胞亚群参与AL型淀粉样变性的发病；在这个过程中巨噬细胞的溶酶体以一种不正常的方式裂解免疫球蛋白轻链，最终产生AL蛋白。

继发性淀粉样变性的前体蛋白是肝脏合成的血清淀粉样A蛋白(serum amyloid A protein, SAA)。长期的慢性炎症可以释放许多细胞因子，如白细胞介素-1、白细胞介素6、肿瘤坏死因子-α。这些因子刺激肝脏合成SAA，入血后同高密度脂蛋白形成复合物，后者又经过受体作用被巨噬细胞摄取、降解。这个103个氨基酸的前体蛋白经水解成76个氨基酸的多肽，有致淀粉样变的能力，即AA蛋白。

其他致淀粉样变的前体蛋白有纤维蛋白原Aα、载脂蛋白A_1、载脂蛋白A_2、免疫球蛋白重链、$β_2$-微球蛋白、甲状腺素运载蛋白等。不同的前体蛋白获得致淀粉样变的能力所需的过程是不同的。不需改变分子结构，过度积聚的$β_2$-微球蛋白就可以发生淀粉样变。而甲状腺素运载蛋白要获得致淀粉样变的能力需要其中一个氨基酸被替换。

前体蛋白可以折叠、自我聚合形成特殊的β片层结构，在SAP、GAG的帮助下进一步稳固而不被酶解。淀粉样物质肉眼为粉红或灰白色石蜡样，光镜下呈无定形的均匀的嗜伊红性物质。刚果红染色呈砖红色，偏光显微镜下为苹果绿双折光现象。若高锰酸钾能清除刚果红染色，则多为AA蛋白。电镜下淀粉样变纤维直径约7～10nm。

淀粉样蛋白在组织沉积、进而破坏组织结构、导致器官功能障碍被认为是淀粉样变的致病机制。新近的研究发现，致淀粉样变的前体蛋白也有毒性作用。通过抗浆细胞治疗，减少AL蛋白的产生，虽不能减轻心脏室壁厚度、减少肾脏淀粉样蛋白沉积，但能改善心功能、减少蛋白尿。

【临床分型】

淀粉样变性可分为获得性、遗传性。常见的获得性淀粉样变性有原发性淀粉样变性、继发性淀粉样变性、透析相关性淀粉样变性。遗传性全身性淀粉样变性十分少见，但可以有多种形式存在，是基因突变的结果，多呈常染色体显性遗传。

（一）获得性淀粉样变性

1. 原发性淀粉样变性(致病蛋白为AL蛋白，其前体蛋白为免疫球蛋白轻链)　近80%患者有"良性"单克隆丙种球蛋白血症病史，10%为多发性骨髓瘤，其余10%为恶性淋巴瘤与巨球蛋白血症。通过免疫固定电泳在患者血清和尿内可以检测出免疫球蛋白轻链。病变主要累及肾脏、心脏、肺、周围神经和血管，患者表现为充血性心力衰竭、周围神经病变、腕管综合征、直立性低血压、肾病综合征和肾功能不全。肾脏受累率约为50%，45%的患者由于淀粉样蛋白在肾脏的沉积而表现为肾脏肿大，有非选择性蛋白尿。长期大量蛋白尿会引起小管损伤，表现为酸中毒或肾性糖尿。最后进入终末期肾衰竭。

2. 继发性淀粉样变性(致病蛋白为AA蛋白，其前体蛋白为血清淀粉样A蛋白)　又称为全身性反应性淀粉样变性。常见其继发于慢性炎症性疾病、风湿性疾病、慢性感染和一些恶性疾病。根据报道，溃疡性结肠炎和红斑狼疮患者很少并发淀粉样变性，而在Crohn病和类风湿关节炎尤其青少年的类风湿关节炎，淀粉样变性是较常见的，常累及脾、肝、肾脏、心脏和肠。大约25%AA患者可以累及肾脏或肾小球，由于淀粉样蛋白纤维在小球沉积，患者往往表现为蛋白尿，可以为肾病综合征，患者最终发展为肾功能不

全。也有报道如果患者透析或进行肾移植，会加速淀粉样蛋白在其他组织的沉积。

3. β_2-微球蛋白淀粉样变性（慢性透析相关的淀粉样蛋白）　长期血透治疗的患者（一般＞7年）会发生透析相关性淀粉样变性。由于 β_2-微球蛋白在滑膜、腕骨韧带沉积，造成关节病变和腕管综合征；此外，β_2-微球蛋白还能在软组织沉积。有报道，未透析的慢性肾衰竭患者，也可以发生 β_2-微球蛋白淀粉样变性。本病可能和炎症反应有关，使用非类固醇抗炎药或糖皮质激素有一定效果。应用高通量透析能改善病情。

（二）遗传性淀粉样变性　典型的疾病是家族性淀粉样变性并多发性神经病变（FAP）和家族性地中海热（FMF）。FAP临床以进行性外周神经与自主神经病变及不同程度的内脏淀粉样物质的沉积为特点。目前仍以对症支持治疗为主，近年有患者接受肝移植的报道。FMF（常染色体隐性遗传）有AA淀粉样蛋白在肾小球沉积，引起肾病综合征、肾功能不全。该病可以预防性用秋水仙碱1.5mg/d，对于60%～70%的患者有预防作用。

【病理】

肾淀粉样变肾脏早期体积常增大，可为正常人肾体积的2倍，质坚硬，外观苍白、肿胀，表面呈颗粒状。晚期，长期高血压和（或）感染、血管受累狭窄时，可见肾体积缩小。

1. 光学显微镜检查　早期肾小球系膜区有淀粉样物质沉积，但系膜细胞不增多；晚期淀粉样物质沉积于毛细血管基底膜，使之增厚，血管腔闭塞，整个小球呈无结构的淀粉样蛋白团块。这种团块经刚果红染色呈现为砖红色，若染上的刚果红不能被高锰酸钾清除，则多为AL蛋白，反之则多为AA蛋白。淀粉样蛋白在偏光显微镜下呈苹果绿色双折光物质。肾间质、偶尔肾小管基膜也可有淀粉样蛋白沉积。病变轻微时可类似微小病变。

2. 免疫荧光显微镜检查　IgG、IgA、IgM、C3、C1q等有时可呈阳性，无特殊诊断价值。抗AA、抗κ或λ、抗 β_2-微球蛋白抗血清与其相应的淀粉样蛋白反应呈阳性，具有诊断和鉴别意义。

3. 电子显微镜检查　淀粉样蛋白呈直径8～10nm无分支的细纤维丝状，紊乱无规则排列。常出现在肾小球系膜区、肾小球基膜、小血管壁和肾间质。早期肾内淀粉样蛋白沉积用光镜或免疫荧光方法不易确诊，电镜下的特异表现有确诊意义。

【临床表现】

（一）肾脏表现　肾脏受累的临床表现可以分为4个阶段：

1. 临床前期　无任何临床表现和体征，化验也无异常，仅肾活检可发现。

2. 蛋白尿期　蛋白尿为本病最早临床表现，主要为大分子量、低选择性蛋白尿。蛋白尿的程度与淀粉样蛋白在肾小球的沉积部位及程度有关，可表现为无症状性蛋白尿数年之久。此阶段可有轻至中度血压升高，血压升高的程度与肾功能减退的程度无显著关系。病程长者由于自主神经病变及肾上腺同时受累，可表现为体位性低血压。

3. 肾病综合征期　肾病综合征是肾淀粉样变的主要临床表现。国外研究显示，本病是老年肾病综合征的重要病因，位列系统性疾病之首。一旦出现肾病综合征，病情进展迅速，预后差，平均存活时间为19个月。部分患者可合并肾静脉血栓形成，加速肾功能恶化。肾病综合征由AA淀粉样蛋白所致者占50%，而由AL蛋白所致者占35%。

4. 肾衰竭期　由肾病综合征发展致肾衰竭约需1～3年不等。AL淀粉样变确诊时约有25%患者血肌酐＞176μmol/l。肾衰竭和心血管疾病是肾淀粉样变患者死亡的最主要原因。

除小球受累外，小管、间质均可受累，表现为多尿，甚至尿崩症，尿比重低而固定。少数病例出现肾性糖尿、肾小管酸中毒，偶见典型的Fanconi综合征。

（二）肾外表现　详见第二十二篇第十八章“淀粉样病变”有关内容。

长期血透患者血中 β_2-微球蛋白异常增高，与此类患者的骨、关节并发症密切相关。临床表现为：腕管综合征、淀粉样关节炎、病理性骨折，极少数表现为 β_2-微球蛋白多聚体的淀粉样蛋白骨外沉积。

【诊断与鉴别诊断】

淀粉样变性的确诊关键是对病变组织进行组织病理和免疫组化分析，以明确有无淀粉样变，进一步区分不同类型：AA型和AL型。

当临床上出现以下表现的患者，要考虑肾淀粉样变的可能：中老年尤其男性患者出现原因不明的肾病综合征；有明确类风湿关节炎或慢性感染性疾病，出现蛋白尿；多发性骨髓瘤患者出现大量蛋白尿；长期透析患者出现腕管综合征或溶骨损害。

免疫固定电泳检查可以在AL型淀粉样变的患者的血和尿里发现单克隆蛋白，这类患者的血里也可以检测到游离的免疫球蛋白轻链。

肾脏病理学检查是诊断淀粉样变的可靠手段，阳性率可达85%以上，但有出血的危险。患者有高度水肿、腹水不宜行肾活检，可考虑行直肠、牙龈、舌、口腔黏膜等活检。腹部脂肪抽吸做刚果红染色，在AL淀粉样变有80%～90%的敏感性；在AA淀粉样变有65%～75%的敏感性。骨髓标本刚果红染色在淀粉样变患者中有50%的阳性率。联合腹部脂肪抽吸和骨髓活检将检出87%的淀粉样变患者。

【治疗】

肾淀粉样变性的治疗包括两个部分：减少淀粉样蛋白

的前体蛋白、肾脏替代治疗。

1. 减少前体蛋白的治疗　AL淀粉样变性的前体蛋白是免疫球蛋白轻链，清除浆细胞的克隆性增生有助于缓解病情。大剂量的美法仑及随后的自身干细胞移植（high-dose melphalan/stem cell transplantation，HDM/SCT）可使25%～50%的患者获得血液学完全缓解，而以往的采用美法仑加激素的标准治疗获得血液学缓解罕见。血液学完全缓解使得单克隆免疫球蛋白轻链不再产生，从而减少蛋白尿、改善肾功能，延长患者存活时间。接受HDM/SCT治疗的患者，其血液学的复发不足10%，但是治疗相关的死亡率达12%～14%，尤其是有心脏受累的患者。心功能不全、肾功能不全的患者是不能接受HDM/SCT治疗的。这种疗法目前尚有争议。目前的治疗方案是联合美法仑、地塞米松、硼替佐米、来那度胺。这种联合疗法可使70%的患者获得改善，中位数生存时间在5年以上。血清游离的免疫球蛋白轻链水平可作为评估疗效的指标。

对于继发性淀粉样变性首先是原发病的治疗，如使用抗炎药物或免疫抑制剂治疗类风湿关节炎和一些慢性炎症疾病，以抑制炎症反应、减少SAA蛋白的合成。研究显示，对类风湿关节炎尤其是青少年患者，使用苯丁酸氮芥或环磷酰胺不仅可以减少蛋白尿，而且可以保持肾功能不进一步恶化。使用肿瘤坏死因子拮抗药也可明显降低蛋白尿。

一种GAG的拟似物可以阻止淀粉样变纤维的形成，在一个实验性AA淀粉样变性的体内试验中显示出疗效，已进入Ⅱ、Ⅲ期临床试验，理论上有望在所有的淀粉样变性中应用。

家族性淀粉样变FMF终生应用秋水仙碱防止FMF相关的炎症、防止淀粉样变发展。治疗有肯定的疗效，可缓解症状，早期使用有阻止肾病综合征和肾功能不全的发生作用。

甲状腺素运载蛋白淀粉样变性接受肝移植后病情缓解。至今已有600多例报道。

血透相关性淀粉样变，早期应用高分子聚合膜透析器可有效降低β_2-微球蛋白，有利于防治淀粉样变发生。肾移植能有效降低β_2-微球蛋白水平，抑制淀粉样蛋白沉积。

2. 肾脏替代治疗　肾脏淀粉样变发展到尿毒症阶段时，透析疗法和肾移植是延长患者生命最有效的措施。经维持性血液透析治疗者平均存活期远高于未作透析者。血液透析存活5年者占34%，作连续性不卧床腹膜透析（CAPD）者平均存活30个月。有心脏受累、有肾上腺皮质功能减退者，血液透析过程中易发生低血压。

肾移植效果不好，1年存活率为63%，2年存活率为51%，且移植1年后又可再获淀粉样变性，故多不主张做肾移植。

【预后】

本病预后不佳。AL型确诊时Scr＜115μmol/L平均存活时间25.6个月，高于此值则平均存活时间14.9个月；AA型平均存活时间45个月，3年存活率40%。心力衰竭、肾衰竭为主要的死亡原因。

参考文献

1. Laura M. Dember. Amyloidosis-associated kidney disease. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(12): 3458-3471.

2. Cohen AD, Comenzo RL. Systemic light-chain amyloidosis: advances in diagnosis, prognosis, and therapy. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2010, 287-294.

3. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. Am J Hematol, 2011, 86(2): 180-186.

4. Kumar SK, Gertz MA, Lacy MQ, et al. Recent improvements in survivl in primary systemic amyloidosis and the importance of an early mortality risk score. Mayo Clin Proc, 2011, 86(1): 12-18.

第十三节　高尿酸血症肾损害

李铭新　郝传明

尿酸盐在血中浓度呈过饱和状态时即可沉积于肾脏，并造成损害，称为高尿酸性肾病（hyperuricemic nephropathy）。主要病变类型有慢性间质性肾炎、尿酸性肾结石和急性高尿酸性肾病。20世纪90年代中期我国男性高尿酸血症的患病率为8.2%～19.8%，女性为5.1%～7.6%，中老年与绝经后女性高发。高尿酸血症已被证实为心血管病的危险因素。高尿酸血症人群新发肾脏病的危险、短期内肾衰竭的危险都明显增高，也是慢性肾脏病进展因素之一。欧洲统计资料表明高尿酸性肾病占终末期肾病0.6%～1.0%。

【病因与发病机制】

尿酸是嘌呤代谢的终产物，其解离常数是5.44，若pH＜5.0，尿酸几乎不解离，溶解度也低；随着pH升高到8.0，尿酸解离形成尿酸盐（主要是尿酸钠），溶解度升高12倍。不溶解的尿酸可形成无定型结晶，而不溶解的尿酸盐则形成针形结晶。

在肾远端小管如果尿液充分浓缩，pH值很低，可形成尿酸的无定型结晶。在肾间质、肾小血管，pH7.4的环境里，从肾皮质往髓质方向，由于逆流倍增的机制，尿酸浓度逐渐升高，容易形成尿酸盐的针形结晶。

高尿酸血症引起的肾损害主要是结晶介导的。不溶性的结晶沉积于肾组织中不仅通过物理作用堵塞肾小管，影响细胞的正常生理功能；而且结晶被细胞摄取后会活化补体、启动炎性反应，例如单个核细胞产生肿瘤坏死因子、多形核白细胞产生白细胞介素-8。已知肾小管细胞也能吞噬结晶、释放细胞因子。

高尿酸血症引起的肾损害也可以由可溶性尿酸介

导。可溶性尿酸是前炎性因子，能刺激单核细胞趋化因子-1（MCP-1）的产生，还能激活循环中的血小板，损伤血管内皮。先天性免疫中的 toll 样受体（TLR-2，TLR-4）和 NALP3 炎症小体接受到尿酸的危险讯号后，通过 IL-1 的活化而引起痛风的炎症反应。通过阴离子交换器，尿酸能够进入血管平滑肌细胞，影响细胞内的氧化还原反应，激活丝裂原激活的蛋白激酶（Erk1/2 和 p38）、环加氧酶 2（COX-2）和核转录因子（NFκB 和 AP-1），促进 TXA_2、PDGF、PDGF 受体和 MCP-1 的合成，刺激平滑肌细胞的增生。

人体尿酸的来源 80%为内源性，由黄嘌呤氧化酶产生。正常人尿酸 2/3 经肾分泌排除，1/3 经肠道排出。引起高尿酸血症的病因，可分为原发性和继发性。原发性高尿酸血症 90%为肾脏排泄尿酸减少，发病机制主要为肾脏重吸收尿酸增加，呈多基因遗传。肾脏代谢尿酸有三个步骤，即肾小球滤过、肾小管重吸收及小管分泌。尿酸能被肾小球自由滤过，正常人约 91%在近曲小管被重吸收，而特发性高尿酸血症患者的尿酸 95%被重吸收。近曲小管也是分泌尿酸的所在。尿酸在肾小管腔膜面通过一个阴离子交换器 URAT1（urate-anion exchanger）进入小管细胞内，同时另外一个阴离子如乳酸、吡嗪酰胺被排出细胞外。URAT1 也是丙磺舒、磺吡酮、苯溴马隆、氯沙坦、非诺贝特等药物竞争尿酸的位点。URAT1 基因缺陷可导致遗传性低尿酸血症。尿酸盐转运子（urate transporter，UAT）位于肾近端小管，为电压敏感性单向离子通道，是一种产电性转运体，主要参与尿酸在肾近端小管的分泌，在调节全身尿酸盐的稳态中起重要作用，但其病理作用还有待研究。

原发性高尿酸血症还有少部分是由尿酸生成增加所致，即嘌呤代谢途径中的酶的基因异常导致的。常见的有次黄嘌呤鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（HGPRT）缺陷、腺嘌呤磷酸核糖转移酶（APRT）缺陷、磷酸核糖焦磷酸合成酶（PRS）亢进，都导致尿酸生成过多。家族性高尿酸肾病（familial juvenile hyperuricemic nephropathy，FJHN）是尿调素（uromodulin）基因突变的结果。尿调素又名 Tamm-Horsfall 蛋白。尿调素结构的改变影响了髓袢升支钠、氯的重吸收，造成容量削减，继而强化了近端小管的钠依赖的尿酸盐重吸收。

继发性高尿酸血症常见原因有：恶性血液系统肿瘤化疗、放疗后产生溶瘤综合征，肾功能不全，药物因素（如噻嗪类利尿药、吡嗪酰胺），慢性铅中毒。

【病理】

原发性高尿酸血症肾病的主要病理变化为慢性肾间质-肾小管病，病变以肾髓质部位最为严重。光镜下可见呈针状、双折光放射形排列的尿酸盐结晶沉积于肾间质-肾小管内，为高尿酸血症肾损害的特征性病理变化。晚期肾间质纤维化肾萎缩；纤维组织压迫血管引起肾缺血、肾小动脉硬化及肾小球纤维化。

【临床表现】

尿酸或尿酸盐沉积可以引起三种类型的肾损害：慢性尿酸盐肾病（chronic urate nephropathy）、急性尿酸肾病（acute uric acid nephropathy）、尿酸性肾结石（uric acid nephrolithiasis）。

1. 慢性尿酸盐肾病　起病隐匿，肾脏进展缓慢，达 10～20 年，最终导致慢性肾衰竭。肾病与痛风的严重度往往无关，通常好发于 40 岁以上男性，男女之比 20∶1，女性多见于绝经期后。主要病变为尿酸钠结晶沉积于髓质间质，并引起间质炎症反应，随后出现间质纤维化、肾小球基底膜增厚、肾小球硬化。先为尿液浓缩功能受损，夜尿增多，尿沉渣检查通常正常，后逐渐出现肾小管性蛋白尿。随病情加重，血肌酐和尿素氮升高、尿蛋白排出减少、尿酸排出减少、晚期进入尿毒症。出现肾功能不全时血尿酸升高的比例大于血肌酐升高的程度：血肌酐在 132μmol/Ll（1.5mg/d）以下时血尿酸＞535μmol/L（9mg/dl）；血肌酐在 132～176μmol/L（1.5～2.0mg/dl）时血尿酸＞595μmol/L（10mg/dl）；血肌酐更高时血尿酸＞714μmol/L（12mg/dl）。这与其他原因引起的慢性肾功能不全继发的高尿酸血症不同，血尿酸水平仅轻中度升高，与肠道排泄尿酸增加、尿酸生成减少有关。

2. 尿酸性肾结石　占肾结石的 5%～10%，在原发性痛风中占 10%～25%，多见于 40 岁以上男性。尿酸结石沉积于肾小管间质部位，可引起血尿，阻塞输尿管易发生肾绞痛，结石梗阻尿路可以继发引起尿路感染，可以有典型的肾盂肾炎表现，尿中白细胞增多、尿细菌培养阳性，病程迁延可达 10 年之久。高尿酸血症、酸性尿及脱水尿浓缩是原发性高尿酸血症形成尿酸结石的 3 个主要危险因素。

3. 急性尿酸性肾病　由于尿酸产生急剧增加，大量尿酸结晶在集合管、肾盂肾盏及输尿管内沉积而使尿液突然减少，阻塞双侧输尿管，发生少尿型急性肾衰竭。常见于恶性血液系统肿瘤化疗、放疗后产生溶瘤综合征，大量细胞破坏，核酸分解代谢亢进，产生大量尿酸，发生急性尿酸性肾病。尿沉渣检查有大量尿酸结晶、尿 pH 值明显降低、尿尿酸/尿肌酐＞1.0。持续性癫痫发作引起缺血性肌细胞损伤也可导致高尿酸血症。酒精中毒、妊娠、毒血症、糖原沉积病Ⅰ型、糖尿病酮症酸中毒可由于在近曲小管竞争和抑制尿酸分泌，引起尿酸急剧升高。水化、碱化尿液，预先服用别嘌呤醇有助于防止本病的发生。

【诊断与鉴别诊断】

凡中年以上男性患者有肾脏疾病表现（肾小管性蛋白尿、镜下血尿或肉眼血尿、尿浓缩功能受损），伴发痛风及尿路结石，应首先怀疑本病。血尿酸升高＞390μmol/L，肾活

检提示肾小管间质病变，酒精预处理的肾活检标本发现尿酸盐结晶，则慢性尿酸盐肾病诊断确立。

原发性高尿酸血症引起的慢性尿酸盐肾病通常要与继发于肾功能不全的高尿酸血症鉴别。前者痛风先于肾病，后者肾病先于痛风。两者的鉴别可参考下表（表 19-7-5）：

表 19-7-5　痛风先于肾病和肾病先于痛风的鉴别诊断

	痛风先于肾病	肾病先于痛风
男性（%）	75	35
痛风的起病年龄（岁）	40	40
肾病的起病年龄（岁）	50	30
肾病发生前痛风持续的时间（年）	10（发作20次以上）	
痛风发生前肾病持续的时间（年）		10
急性痛风发作的次数	＞50	3
肢体发生痛风的比例（%）	75	10
痛风石的发生率（%）	50	5～10

按照发病机制，高尿酸血症可以分为尿酸排泄不良型［尿酸排泄＜0.48mg/（kg·h），尿酸清除率＜6.2ml/min，尿酸清除率与肌酐清除率比值＞0.1］，尿酸生成过多型［尿酸排泄＞0.51mg/（kg·h），尿酸清除率＞6.2ml/min，尿酸清除率与肌酐清除率比值＜0.05］，混合型（尿酸清除率与肌酐清除率比值介于 0.05～0.1）。

【防治】

纠正高尿酸血症是防治高尿酸血症肾损害的关键。改变生活方式是重要措施。降低血尿酸水平目前有三个途径：减少尿酸合成、减少尿酸重吸收、增加尿酸分解。

无症状的高尿酸血症治疗目标是血尿酸＜357μmol/L（6mg/dl），若无心血管危险因素或心血管病，血尿酸＞535μmol/L（9mg/dl）可立即开始药物治疗。无症状高尿酸血症，若有心血管危险因素或心血管病，血尿酸＞476μmol/L（8mg/dl）即开始药物治疗。

减少尿酸合成主要使用黄嘌呤氧化酶抑制药——别嘌呤醇，该药经代谢后生成活性药物——氧嘌呤醇（oxypurinol）。氧嘌呤醇的半衰期长达 24 小时，经肾清除。别嘌呤醇能引起少见但病死率高的过敏反应，而且痛风石的消除很慢。

减少尿酸重吸收的药物的作用位点是 URAT1，这类药物包括苯溴马隆、磺吡酮、丙磺舒等。这类药物在肾小球滤过率低于 30ml/min 时作用很弱。尿酸排出量高于 600mg/d 时不宜使用该类药，因为服药后尿酸排出增加，肾小管内尿酸增多，易形成尿酸结晶，堵塞肾小管。目前这类药物是治疗高尿酸血症二线药物。

尿酸氧化酶直接降解尿酸，人类与灵长类动物在进化过程中丢失。非重组的、非聚乙二醇化的、真菌的尿酸氧化酶于 20 世纪 80 年代在欧洲面市，半衰期很短、免疫原性很强，专用于儿童溶瘤综合征的高尿酸血症。通过改进，目前已有哺乳动物重组的、聚乙二醇化的尿酸氧化酶在开发过程中。

急性尿酸性肾病，应选用别嘌呤醇碱化尿液、补充足够水分，同时静脉使用呋塞米，增加排尿量。必要时可血液透析。

参考文献

1. Tangri N, Weiner DE. Uric acid, CKD, and cardiovascular disease: confounders, culprits, and circles. Am J Kidney Dis, 2010, 56(2): 247-250.

2. Wright AF, Rudan I, Hastie ND, et al. A 'complexity' of urate transporters. Kidney Int, 2010, 78(5): 446-452.

3. Gaffo AL, Saag KG. Management of hyperuricemia and gout in CKD. Am J Kidney Dis, 2008, 52(5): 994-1009.

4. Johnson RJ, Kang DH, Feig D, et al. Is there a pathogenetic role for uric acid in hypertension and cardiovascular and renal disease? Hypertension, 2003, 41(6): 1183-1190.

5. Cameron JS, Simmonds HA. Hereditary hyperuricemia and renal disease. Semin Nephrol, 2005, 25(1): 9-18.

第十四节　溶血尿毒综合征

李铭新　郝传明

溶血尿毒综合征（hemolytic uremic syndrome, HUS）于 1955 年首先由 Gasser 报道，表现为微血管病性溶血性贫血、血小板减少和急性肾衰竭（ARF）三联征。它与 Moschcowitz 于 1925 报道的血栓性血小板减少性紫癜（thrombotic thrombocytopenic purpura, TTP）的临床表现极为相似，后者还伴有神经系统症状和发热。尽管 TTP 和 HUS 发病机制不尽相同，但是两者的病理表现均为血栓性微血管病（thrombotic microangiopathy, TMA），在成人首选的治疗都是血浆置换，所以若发生无其他原因可解释的微血管病性溶血性贫血、血小板减少、伴或不伴有轻重不一的神经系统症状和肾功能损害，都可统称为 TTP-HUS。唯一的例外是儿童肠出血性大肠埃希菌感染后出现的 HUS。

在美国，疑似 TTP-HUS 的年发病率为 11/100 万，特发性 TTP-HUS 的年发病率为 4.5/100 万。未治疗的 TTP-HUS 死亡率 90%～100%，血浆置换治疗后死亡率降至 10%。HUS 在成人和小儿均可发病，但主要多见于小儿，是小儿尤其是婴儿期急性肾衰竭的主要病因。

【病因】

HUS 的发病原因主要有以下几种：

1. 感染性　细菌（最常见的有大肠埃希菌 O157：H7

菌株以及其他血清型、志贺痢疾杆菌1型、肺炎球菌)，病毒(HIV)。

2. 遗传性　von Willebrand蛋白分解酶活性降低、补体因子H缺乏。

3. 药物性　奎宁、噻氯匹啶、氯吡格雷、环孢素、FK-506、OKT3、丝裂霉素、5-氟尿嘧啶、口服避孕药等。

4. 自身免疫性疾病　系统性红斑狼疮、硬皮病、抗磷脂综合征。

5. 造血干细胞移植。

6. 妊娠。

7. 特发性。

【发病机制】

典型的HUS主要是毒素对内皮细胞的损害所致。常见于儿童的HUS,80%是由产vero细胞毒素的大肠埃希菌(verocytotoxin-producing Escherichia coli,VTEC)感染引起的。这种毒素又称为志贺样毒素(shiga-like toxin)，由噬菌体DNA编码，存于多种血清型的大肠埃希菌中。志贺样毒素有1个A和5个B亚单位构成。B亚单位能够同细胞上的CD77(又名N-脂酰鞘氨醇三己糖苷，globotriaosylceramide,Gb3)末端的"半乳糖 α_1-4β半乳糖"这个双糖结构结合。儿童肾小球毛细血管内皮细胞上Gb3表达较多，炎性因子可上调肾小球内皮细胞Gb3的表达。志贺样毒素通过B亚单位进入细胞内，而A亚单位可使一份腺苷从28S核糖体RNA上脱离出来，阻止宿主细胞蛋白合成，引起细胞坏死或凋亡。内皮细胞损伤、剥离、内皮下胶原暴露启动了凝血过程，最终在微血管形成血栓。

另一种典型的HUS的致病毒素是TF(Thomsen-Friedenreich)抗原，后者是由肺炎链球菌等产神经氨酸酶的细菌产生。

非典型HUS多数是由于补体过度活化，导致内皮细胞溶解，引发TMA。

正常情况下，内皮细胞与血浆的接触面有膜辅助蛋白(membrane cofactor protein,MCP)，与补体H因子联合，将C3转化酶，即C3bBb复合物中的Bb置换出来，游离的C3b很快被补体因子I灭活，同时C3b也因C3转化酶被降解而产生减少。C3b产生减少，补体系统活化程度降低。因此，因子H有保护内皮细胞免遭补体旁路活化损伤的作用。常染色体显性遗传可导致H因子、I因子、MCP基因突变，引起其功能缺失，可导致补体旁路的过度活化而引发HUS。H因子的自身抗体可以削弱H因子与C3b的结合能力，使得H因子灭活C3能力下降。H因子与H因子相关蛋白1～5的基因有高度重复的序列。H因子的抗体的出现与H因子相关蛋白1基因缺失密切相关。

补体B因子参与C3转化酶的形成，能促进补体活化。B因子基因突变(常染色体显性遗传)使B因子与C3的亲和力增强，形成高度活性C3转化酶，导致补体旁路途径慢性激活。C3基因的突变导致C3b与H因子、MCP结合减少而出现降解障碍。

机体降解von Willebrand因子能力下降是一些非腹泻相关性TTP-HUS的重要原因。von Willebrand因子贮存在内皮细胞的Wiebel-Palade小体中，内皮细胞受到刺激或损伤时释入血流。von Willebrand因子是凝血因子Ⅷ的载体，有血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa及胶原的结合位点，对血小板糖蛋白受体复合物Ⅰb-Ⅸ有高度亲和力，从而活化、凝聚血小板。von Willebrand因子多聚体分子量越大，在高切应力血流中展开时，其活化血小板能力越强。正常情况下von Willebrand因子多聚体可以被蛋白酶分解，这种酶是"带血小板反应素基序的去整合素样金属蛋白酶"(a desintegrin-like and metalloproteinase with thrombospondin motif,ADAMTS)家族成员，由于带有血小板反应素-1样区域被称为ADAMTS13。酶活性的降低使得von Willebrand因子多聚体不能降解，在局部聚合血小板，形成血栓。获得性ADAMTS13酶活性降低见于体内产生针对该酶的抑制性IgG型自身抗体。服用噻氯匹啶后出现的TTP就有此类抗体。

总之，TTP-HUS发病机制多种多样，但最终都是在微血管产生血小板血栓，其后果是：①血小板消耗性减少；②机械性溶血；③受累血管供血区的组织器官功能障碍。腹泻相关性HUS主要累及肾脏，各种致病因素损伤了肾小球毛细血管内皮细胞，致血小板在肾小球毛细血管内皮细胞损伤处聚集，并使纤维蛋白在损伤部位沉积，形成了纤维蛋白丝网。血液中的红细胞和血小板在流经肾脏毛细血管时冲撞到纤维蛋白丝网处而破裂，从而引起了微血管性溶血性贫血和血小板减少。这种微血管病和内皮细胞的肿胀，引起了肾内血液循环障碍及广泛的肾内微血管的血栓栓塞，致使GFR急剧下降，严重的可引起肾皮质坏死，导致肾衰竭。

【病理】

HUS的特征性损伤为微血栓形成，可以分布于肾、脑、皮肤、胰腺、心脏、脾脏和肾上腺的小动脉和毛细血管内。

HUS肾脏病理改变主要有三种：肾小球、动脉、小球和动脉病变共存。小儿以肾小球病变为主，光镜下毛细血管壁增厚、内皮细胞肿胀、管腔变窄、内皮下间隙增宽、小球毛细血管壁出现双轨征，系膜区增宽。儿童动脉病变少见。成人和较大儿童以两种病变共存多见，小叶间动脉可见血栓，肾小球有缺血表现，小球毛细血管壁皱缩，Bowman囊增厚。

免疫荧光早期于毛细血管壁和系膜区可见纤维蛋白，其后偶见IgM、C3、C1q、备解素沉积等。

【临床表现】

小儿及成人均可发病，白种人多见，主要发生在6个月

至4岁的婴幼儿和儿童，性别分布无明显差异，成人以女性多见。90%的儿童表现为腹泻相关性，而成人与腹泻有关的不足半数。一年四季都可发病，国内以晚春及初夏为高峰。

HUS大多有前驱症状。大肠埃希菌O157：H7释放Verotoxin、产毒志贺杆菌释放志贺毒素（shiga-toxin，STX）导致的血性腹泻是最常见的表现，个别呈急腹症，还可以出现类似溃疡性结肠炎、急性阑尾炎、肠套叠、直肠脱垂等表现。另外梭状芽胞杆菌、肺炎球菌和病毒感染亦见报道。

急性期表现如下：

1. 急性肾衰竭　HUS的患者出现肾衰竭是很常见的，轻者呈非少尿型，重者呈少尿型，占一半以上的病例。尿常规检查通常接近正常，很少有细胞及管型成分。可有蛋白尿，多为1～2g/d。约78%患者在少尿期需透析治疗，其中66%轻症患者2周内逐渐好转。约40%患者变成慢性肾功能不全需长期透析治疗。若患者以肾衰竭为主，而少有神经系统表现，通常诊断为HUS；反之，通常诊断为TTP；既有严重肾衰竭又有严重神经系统表现（如癫痫、昏迷），通常统称为TTP-HUS。

2. 溶血性贫血　表现为短期内血红蛋白迅速下降，一般降至70～90g/L，严重者降至30g/L。网织红细胞升高。非结合胆红素升高，血浆结合珠蛋白降低，抗人球蛋白试验（Coombs' test）阴性。血LDH升高，反映了溶血及组织缺血，但不特异，可用于评估病情变化。外周血涂片破碎红细胞（裂红细胞，schistocytosis）占所有红细胞比例＞1%、或在放大100倍的显微镜下每视野见到2个或2个以上裂红细胞是微血管病性溶血的特征性表现，是诊断TTP或HUS所必需。正常人58%会有裂红细胞，但是裂红细胞比例平均只有0.05%，很少超过0.5%。肾衰竭、心脏机械瓣膜植入、先兆子痫的患者80%会出现裂红细胞，但平均比例也只有0.2%～0.3%。

3. 血小板减少　90%患者血小板减少，最低可达10×10^{9}/L，持续7～14天逐渐升高。出现肾衰竭的患者血小板减少的程度往往较轻。裂红细胞数目增加时会使血小板虚假性增高。血小板减少可出现紫癜，但不会有严重的出血。血小板减少并不伴有凝血功能障碍，从而与弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）鉴别。

4. 中枢神经系统　多数患者有神经系统症状，多为严重的头痛、意识混乱。局灶的、客观的体征少有，但可发生昏迷、癫痫，重症可致死亡。神经系统的症状偶尔可以发生在康复期。MRI可以早期发现结构上的损伤。

5. 发热　近来发热病例减少。若有寒战、高热、弛张热提示败血症而不是TTP-HUS。

6. 心脏受累表现　心脏组织中微血管血栓形成可导致心律失常、猝死、心力衰竭（发生率9.5%）、心肌梗死（发生率18%）。LDH＞1000IU/L同时肌钙蛋白I＞0.20ng/ml预示急性心肌梗死，敏感性、特异性分别达86%、95%。

7. 低补体血症　近半数患者出现低补体血症，除了因子H先天性不足外，推测还与毒素、内皮损伤启动补体活化有关。

8. ADAMTS13活性降低　柠檬酸化的血浆可用于测定ADAMTS13活性。成人的TTP-HUS发作期ADAMTS13活性不足正常人的5%。儿童腹泻相关的HUS的ADAMTS13活性正常。目前ADAMTS13活性测定尚未标化、普及。检测ADAMTS13活性并非诊断和启动治疗所必须。

【诊断与鉴别诊断】

没有其他原因可解释的微血管病性溶血、血小板减少就可诊断为TTP-HUS。在成人通常不去区分TTP与HUS。儿童腹泻后出现的微血管病性溶血、血小板减少常诊断为HUS。在血小板减少不明显的病例，诊断有困难时可行肾活检。

系统性血管炎的表现类似TTP-HUS，但系统性血管炎通常有特征性抗体、血小板计数正常，通常是外周神经受累而不是中枢神经受累，有关节痛、皮疹。

重症的TTP-HUS要同DIC鉴别。DIC常见于败血症、休克，可有微血管病性溶血、血小板减少，甚至ADAMTS13活性降低。但DIC凝血酶原时间、部分凝血活酶时间延长、纤维蛋白原减少，凝血因子Ⅴ与Ⅷ减少，3p试验阳性。

重症抗磷脂综合征有大血管与微血管血栓形成。鉴别点在于这些患者体内有狼疮样抗凝物，凝血酶原时间、部分凝血活酶时间延长。

【治疗】

对于没有其他原因可解释的微血管病性溶血、血小板减少，美国血库学会、美国血浆分离置换学会、英国血液学标准委员会建议将血浆置换作为标准治疗。血浆置换方法是每日血浆置换量为患者预计血浆容积的1.0～1.5倍。血浆置换至少持续到血小板计数恢复正常后2天。血浆置换的原理是清除异常巨大的von Willebrand因子多聚体和ADAMTS13的自身抗体，并补充ADAMTS13。

停止血浆置换后病情恶化、或病情反复的、有ADAMTS13自身抗体的要考虑激素治疗。

家族性TTP的儿童每3周输入1次新鲜冻干血浆。这些血制品含有患者缺乏的ADAMTS13。患者通常无须血浆置换。

家族性HUS用血浆置换治疗或输入新鲜冻干血浆（含补体因子H）都没有确切的疗效。

腹泻相关性HUS无特殊治疗。抗生素、止泻药会加重病情，要避免使用。轻症患者只需维持水电解质平衡。重症患者需透析支持，但部分患者要终生透析。

对于所有发生急性肾衰竭的患者提倡尽早进行透析治

疗。腹透并不比血透的效果好。

要避免输注血小板，除非有活动性出血或需要手术。

【预后】

HUS为急性肾衰竭中预后最差的。通常年龄大、肾损伤重、有中枢神经系统受累及反复发作者，预后差。无尿持续的时间越长，肾功能恢复的机会越小。

参考文献

1. Noris M, Remuzzi G. Atypical hemolytic-uremic syndrome. N Engl J Med, 2009, 22; 361(17): 1676-1687.

2. Forzley BR, Clark WF. TTP/HUS and prognosis: the syndrome and the disease(s). Kidney Int Suppl, 2009, 112: 59-61.

3. George JN. The thrombotic thrombocytopenic purpura and hemolytic uremic syndromes: evaluation, management, and long-term outcomes experience of the Oklahoma TTP-HUS Registry, 1989-2007. Kidney Int Suppl, 2009, 112: 52-54.

4. James N. George. Thrombotic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med, 2006, 354(18): 1927-1935.

5. Joel L. Moake. Thrombotic microangiopathies. N Engl J Med, 2002, 347(8): 589-600.

第十五节　可卡因和海洛因相关肾病

张晓丽　叶志斌

在一些特定人群中的调查发现，可卡因和海洛因等非法用毒品成瘾者的慢性肾脏疾病的发生率较高。但近年对2005～2008年间5861例有应用以上毒品（包括可卡因、海洛因、甲基苯丙胺等）的一般人群所做的横断面调查显示，这些人群慢性肾脏病的发生率和未曾用过毒品的普通人群无异，白蛋白尿的发生率也无显著差异，但有过用非法毒品者的收缩压和舒张压均相对较高。

一、可卡因诱发的肾脏疾病

在美国等西方发达国家，滥用可卡因者甚为常见，一项调查显示，14.6%的受调查美国人曾用过可卡因，0.9%的受调查者在调查前1个月内曾用过可卡因。

滥用可卡因所致肾脏疾病临床上可表现为肾病综合征、急性肾小球肾炎、肾淀粉样变性、间质性肾炎以及横纹肌溶解症肾损害等。一项前瞻性研究对647例滥用可卡因者随访15年，发现其发生轻度肾功能损害的比例是普通人群的3倍。可卡因诱发的肾脏疾病（cocaine-induced renal disease）是多种因素综合作用的结果。可卡因可促进血管平滑肌细胞钙内流，促进儿茶酚胺类物质释放并减少组织对儿茶酚胺类物质的摄取，增加内皮素1和血栓素的生成和释放，激活肾素血管紧张素系统，减少NO的生成，促进动脉粥样硬化。上述作用导致全身血管收缩、高血压、肾血管阻力增加和GFR降低。在动物试验中还发现可卡因能增强血小板聚集功能，增加主动脉壁胶原的合成；75%的滥用可卡因者有严重的冠状动脉粥样硬化，其程度比60岁以上普通人群还要严重。关于可卡因对肾脏直接影响的研究不多，有报道可卡因刺激肾组织合成TGF-β，引起肾实质细胞的氧化应激并降低肾组织的抗氧化能力；予大鼠长期服用可卡因，可导致肾小球非特异性改变和肾小管上皮细胞及间质病变，如部分肾小管明显扩张、近段和远端小管上皮细胞坏死等。对40例死于可卡因相关事件者所作尸解发现，与40例死于非可卡因相关事故者相比，其硬化肾小球数与总肾小球数之比是后者的18倍；肾小球周围纤维化、肾间质炎症细胞浸润、肾小动脉硬化的程度也严重得多；可卡因还可引起横纹肌溶解，从而导致肾损害。

19

二、海洛因肾病

海洛因的化学名是二醋吗啡，外观为白色粉末，微溶于水，易溶于有机溶剂。海洛因进入人体后，首先被水解为单乙酰吗啡，再进一步水解成吗啡。海洛因是美国滥用最广泛的鸦片类物质。滥用海洛因者可以发生多种类型的肾脏疾病。典型病例表现为肾病综合征，也可表现为不同程度的蛋白尿和血尿，伴或不伴肾功能损害。其肾脏病理改变呈多样性，非洲和美洲的资料显示，在黑人滥用海洛因者，最常见的肾脏病变是FSGS，但欧洲的一组大样本资料显示滥用海洛因白人肾损害以MPGN为主，该研究对179例有静脉应用成瘾药物史者进行尸体解剖，发现其中105例（占61.7%）呈MPGN，无1例表现为FSGS。免疫荧光检查常见IgM、C1q和C3呈节段性、颗粒状沉积，主要沉积于内皮下和系膜区。尚有报道本病表现为微小病变、肉芽肿性间质性肾炎、慢性间质性肾炎和肾淀粉样变性等，后者多见于年龄较大、滥用海洛因时间较长和有皮下化脓性病灶者。电镜可见足突消失、空泡化、胞浆变性以及局灶性足突细胞与基底膜分离。有报道1例滥用海洛因者表现为肾病综合征，肾脏病理为轻微病变伴IgA沉积，停用海洛因后，蛋白尿完全消失。

严格意义上说，所谓的海洛因肾病（heroin associated nephropathy）应该指由海洛因本身引起的慢性肾脏损害，但对于是否存在所谓的海洛因肾病，目前还缺乏充足的证据。吗啡是海洛因在体内的降解产物，体外研究显示吗啡对系膜细胞、肾小球上皮细胞和肾脏成纤维细胞具直接影响：吗啡可促进免疫复合物在肾小球系膜区沉积，刺激系膜细胞增生和系膜基质合成，抑制系膜区金属蛋白酶活性而减少胶原Ⅳ降解。吗啡的上述作用与其剂量有关，低剂量吗啡刺激系膜细胞和成纤维细胞增生，增强巨噬细胞活性，高剂量吗啡则抑制系膜细胞和成纤维细胞增生及巨噬细胞

活性。吗啡对肾小球上皮细胞的作用也与其浓度有关，低浓度吗啡促进肾小管上皮细胞增生，而高浓度吗啡诱导肾小管上皮细胞凋亡。吗啡本身并不刺激系膜细胞产生TNF-α，但经吗啡预处理的系膜细胞在脂多糖刺激后产生TNF-α显著增加，这一作用可被鸦片受体阻断剂纳洛酮或环丙甲羟二羟吗啡酮所阻断。经吗啡激活的巨噬细胞可刺激培养的系膜细胞增生和合成层黏蛋白及胶原Ⅳ。

滥用海洛因者常合并感染（如皮肤链球菌或葡萄球菌感染；人类免疫缺陷病毒感染；乙型或丙型肝炎病毒感染等）、横纹肌溶解、全身和肾脏淀粉样变性（因长期不洁注射引起的慢性感染所致），上述因素均可引起肾脏病变。吸毒者的社会经济条件、文化和行为方式、遗传易感性等因素，亦可能与滥用海洛因者的肾损害的发生及其类型有很大关系，而药物本身的药理性质可能并非关键因素。海洛因制剂中的掺杂剂（常见的掺杂剂有蔗糖、葡萄糖、甘露醇、乳糖、淀粉、奶粉、奎宁、咖啡因、肌醇、利多卡因、普鲁卡因、乙酰普鲁卡因、美沙吡啉和士的宁等）或其他成分也可能是引起肾损害的重要原因。近年，美国滥用海洛因者增多，但海洛因相关肾病的发生率反而显著下降，此可能与目前海洛因制剂的纯度较以前提高有关。

海洛因肾病的治疗：所有方法似乎都无效，且停用海洛因后病灶仍可进展。有报道3/4的呈FSGS者在出现蛋白尿4年内即发生终末期肾衰竭。对于合并存在的肾脏淀粉样变性，可试用秋水仙碱，有报道用该药治疗12个月后，可使肾病综合征完全缓解和肌酐清除率好转，但肾脏淀粉样物质沉积并无减少。

参考文献

1. Akkina SK, Ricardo AC, Patel A, et al. Illicit drug use, hypertension, and chronic kidney disease in the US adult population. Transl Res, 2012, 160(6): 391-398.

2. Jared A. Jaffe, and Paul L. Kimmel. Chronic Nephropathies of Cocaine and Heroin Abuse: A Critical Review. Clin J Am Soc Nephrol, 2006, 1(4): 655-667.

3. Gitman MD, Singhal PC. Cocaine-induced renal disease. Expert Opin Drug Saf, 2004, 3(5): 441-448.

4. Shanti CM, Lucas CE. Cocaine and the critical care challenge. Crit Care Med, 2003, 31(6): 1851-1859.

5. Dettmeyer R, Wessling B, Madea B. Heroin associated nephropathy—a post-mortem study. Forensic Sci Int, 1998, 95(2): 109-116.

6. do Sameiro Faria M, Sampaio S, Faria V, et al. Nephropathy associated with heroin abuse in Caucasian patients. Nephrol Dial Transplant, 2003, 18(11): 2308-2313.

7. Turgutalp K, Kiykim A, Karabulut U, et al. Reversible minimal change nephrotic syndrome and glomerular IgA deposition associated with nonparenteral heroin abuse: a case report. Med Princ Pract, 2012, 21(5): 492-494.

8. Cunningham EE, Brentjens JR, Zielezny MA, et al. Heroin nephropathy. A clinicopathologic and epidemiologic study. Am J Med, 1980, 68(1): 47-53.

第十六节 病毒感染相关肾脏损害

忻 菁

感染是常见的诱发肾脏疾病的病因之一，病毒可通过免疫复合物或直接感染肾脏等途径损伤肾脏，出现相应临床和病理的改变。随着人类免疫缺陷病毒、肝炎病毒发病率的升高和新型免疫抑制剂的应用，病毒感染相关肾病不容忽视。据报道常见的与肾脏疾病相关的病毒有：乙型肝炎病毒（hepatitis B virus，HBV）、丙型肝炎病毒（hepatitis C virus，HCV）、人类免疫缺陷病毒（human immunodeficiency virus，HIV）、巨细胞病毒（cytomegalovirus，CMV）、多瘤病毒（polyomavirus BK，BKV）、汉坦病毒、非洲淋巴细胞瘤病毒（Epstein-Barr virus，EBV）、柯萨奇B病毒（coxsackie B virus，CBV）等。不同的病毒感染导致肾损伤的机制和临床-病理类型各不相同。

一、肝炎病毒相关性肾损伤

（一）HBV相关肾脏损害

1. 发病特点　HBV相关性肾小球肾炎（glomerular nephritis，GN）是最早被认识的病毒相关性GN，属于免疫复合物（immune complex）类肾病。在HBV感染高发地区（如南非和东欧国家），母婴垂直传播和同胞间水平传播的儿童患HBV GN比例为4：1。而在美国和西欧等地区HBV主要通过吸毒和性传播，主要影响成人，其肾病临床过程不同于前者。而HBV健康携带者罕见患此病。

2. 发病机制　HBV GN主要由免疫介导，在肾组织能够检测到乙肝表面抗原、核心抗原、HbeAg和HBV DNA。

3. 病理　最常见的病理类型为膜性肾病（MN），还可见膜增生性肾小球肾炎（MPGN），表现为系膜细胞及基底膜增生，小球内皮细胞下免疫复合物沉积。Ⅲ型MPGN则表现为上皮下电子致密物沉积。系膜增生伴硬化性肾小球肾炎，新月体肾小球肾炎也有报道。

HBV相关性MN常出现一些与特发性MN不同的病理变化。光镜下除可见弥漫性肾小球基底膜增厚及钉突外，增厚的基底膜还常呈连环状，并伴明显的系膜增生。免疫荧光检查除见IgG及C3呈颗粒样沉积外，也常有IgM、IgA和C1q沉积于毛细血管壁和系膜区。电镜检查可见大块电子致密物分布于上皮下、基底膜内、内皮下及系膜区，有时可发现病毒样颗粒，并可见管网状包涵体，提示本病与病毒感染相关。

4. 临床表现　多数患者表现为肾性蛋白尿或肾病综

合征。发病时肾功能可正常，肝病表现各异，可从无症状携带者到慢性肝炎不等。血清转氨酶水平通常正常或轻度升高(100～200IU/L)。肝活检常见慢性活动性肝炎，部分有肝硬化。儿童病例多可自行缓解，10年缓解率可达80%。

5. 诊断　HBV GN诊断依靠免疫沉积物中发现HBV抗原指标，如HBsAg、HBeAg、HBcAg或其DNA，其中HBeAg是主要抗原。国际上并无统一诊断标准。国内一般采用下列诊断标准：①血清HBV抗原阳性；②患肾小球肾炎，并可除外狼疮肾炎等其他继发性肾小球疾病；③肾组织切片上找到HBV抗原或DNA。其中第③点为基本诊断。

6. 治疗　流行区儿童患轻度HBV GN一般仅需支持治疗，预后好，可自发缓解。对肾功能进行性减退的患者使用干扰素疗效仍不肯定，激素易诱导病毒复制，是否适用仍存在争议。核苷类似物如拉米夫定、恩替卡韦和阿德福韦治疗可通过抑制病毒DNA多聚酶降低病毒复制，小规模临床试验证实拉米夫定可降低乙肝患者ESRD的发生率。

（二）HCV相关肾损伤　一般由冷球蛋白血症介导，多数表现为MPGN(Ⅰ型多于Ⅲ型)，也有MN。少数病例表现为弥漫增生性和渗出性肾小球肾炎、纤维免疫触须样肾小球病。除少数病例外，多数患者存在肝功能异常。

1. 发病机制　HCV相关性GN多由免疫复合物介导，在受损肾小球可分离到HCV特异蛋白。经干扰素治疗后，病毒血症消失常伴蛋白尿减少，病毒复制增加时蛋白尿也明显增多。

2. 病理　组织学表现同MPGN的Ⅰ型或Ⅲ型，但光镜下无腔内血栓形成，电镜下无指纹样电子致密物沉积。95%冷球蛋白血症有HCV感染，偶有报道为冷球蛋白血症伴血栓形成性微血管病。HCV相关MN较为少见。

3. 临床特点　HCV感染伴冷球蛋白血症引发系统性血管炎，患者可表现为明显紫癜、外周神经病变和低补体血症等系统症状。肾脏损害表现为血尿、肾性蛋白尿及肾功能不全。

不伴冷球蛋白血症的HCV相关性GN可能是冷球蛋白血症的亚临床状态。病理为纤维化和免疫触须样肾小球病，它是一种系统性疾病，循环中的非冷球蛋白IC与肾小球滤过膜的基质蛋白相互作用，导致肾小球纤维化，临床表现为肾功能正常的肾病综合征和镜下血尿。

4. 诊断　应参考HBV相关GN，患者血清HCV-RNA或抗HCV抗体阳性，肾组织中发现HCV抗原和(或)HCV-RNA存在，排除其他继发性肾小球肾炎。

5. 治疗　HCV相关肾脏病的治疗限于小样本临床研究和个例报道。早期研究认为干扰素治疗有效，但也有报道干扰素治疗加重蛋白尿和血尿。目前干扰素和利巴韦林联合治疗是HCV肾病的标准治疗方案，但有部分发病初期即有肾功能明显受损的患者无法耐受。有报道接受肾移植的HCV患者应用α干扰素治疗可能会诱发急性体液排异。

有冷球蛋白血症的患者，在抗病毒治疗前采用免疫抑制治疗可能对症状缓解有效。甚至对干扰素治疗无效的患者，环磷酰胺也有治疗成功的报道。伴中度蛋白尿和肾功能缓慢进展的患者需考虑干扰素(或联合利巴韦林)治疗。如大量蛋白尿和肾功能快速进展的病例，治疗上可先选择血浆置换和免疫抑制剂(环磷酰胺或rituximab联合激素)，再给予抗病毒治疗。

二、HIV与肾损伤

HIV是一种嗜T淋巴细胞反转录病毒，进入人体后主要侵犯辅助/诱导性T淋巴细胞(T4)，与细胞膜上HIV受体结合而进入胞内，并脱去包膜。病毒RNA反转录成DNA，然后整合至宿主细胞染色体上。当此受染细胞被激活时，整合的前病毒DNA即转录RNA、合成蛋白质，最后组装成完整的HIV颗粒，并以芽生形式从细胞表面释入血液循环，再感染新的T4细胞。如此重复，患者T4细胞大量破坏，导致免疫缺陷。HIV感染后经历急性期、无症状期、艾滋病相关综合征(AIDS-related complex，ARC)和临床艾滋病期(AIDS)。1984年RAO等观察发现约11%的AIDS患者肾脏病理示局灶节段性肾小球硬化(FSGS)，之后与HIV感染相关的肾小球病及肾小管间质病逐渐受到重视。目前HIV相关肾疾病主要有HIV相关性肾病(HIV-AN)、HIV相关免疫复合物肾小球肾炎和HIV相关血栓性微血管病。其中以HIV-AN最多见。

（一）流行病学　全球有超过3300万人口感染了HIV，并以每年200万新感染的速度上升。

（二）发病机制　许多实验室研究发现HIV-1直接感染肾脏间质细胞，如原位杂交技术检测到肾小管上皮细胞、肾小球上皮细胞(脏层和壁层)和间质的白细胞都有HIV-1 RNA表达。证实病毒感染肾脏。在HIV感染患者中大量细胞因子，包括IL-6、IL-1和TNF异常升高，进一步说明病毒基因的复制直接或间接影响宿主细胞因子的产生，导致了疾病发展。

有研究表明转基因动物模型尽管只转染了HIV-1基因组中的一段，基因*vpr*和*nef*，仍能出现类似于人类HIV-AN的典型肾病表现。如蛋白尿、肾病综合征、迅速进展为肾衰竭，出现典型的FSGS，且两者具有协同作用。

塌陷性肾小球病与足突细胞的增殖和去分化有关。在HIV肾病的肾活检标本上检出细胞周期依赖的激酶抑制剂P27和P57在足突细胞表达明显下降，而P21表达上升。

（三）病理　感染HIV患者肾小球损伤病理表现多样。典型的HIV-AN表现为FSGS：大体上看双肾增大，肾脏重量增加，常超过正常肾的50%～100%。光镜下可见：肾小球、肾小管及间质全面受累；肾小球塌陷，毛细血管腔

闭塞，肾小球周围毛细血管节段性硬化；肾小管细胞变性、坏死和大面积脱落；肾间质可见单核细胞浸润和纤维化；皮髓质增宽并水肿。在急性期可见脏层上皮细胞显著增生肥大，在萎陷的小球外形成细胞冠，除儿童外，约 65%～75% 的 HIV 阳性患者肾活检为此类型。

免疫荧光见 IgM 和 C3 沉积，电镜未见沉积，但几乎所有 HIV-AN 活检标本都可见大量管网状包涵体（24nm），位于小球和间质血管内皮细胞扩张的内质网池内。

其他病理类型：除 FSGS 外，HIV 也可造成其他类型肾损伤，依次为 MPGN、微小病变（MCD）、淀粉样变、狼疮样肾炎（lupus-like nephritis）、感染后急性肾小球肾炎、血栓性微血管病、MN、局灶节段坏死性肾小球肾炎、IgA 肾病和免疫触须样肾病。除血栓性微血管病和 HIV-AN 外，均属 HIV 相关免疫复合物型肾小球病。

（四）临床特点　HIV-AN 可表现为水电解质紊乱，肾小管功能减退和急慢性肾功能不全。其典型临床表现为肾性大量蛋白尿和肾功能不全。肾病综合征的其他表现包括水肿、低白蛋白血症，高脂血症也常见。高血压的程度不等，与病情无关。有些患者可表现为未达肾病综合征程度的蛋白尿、镜下血尿和无菌性脓尿。B 超示肾脏大小正常或略增大。

血栓性微血管病表现为血栓性血小板减少性紫癜，同时有血尿、非肾病性蛋白尿和不同程度的肾功能不全，可伴发热、神经症状、血小板减少和微血管病溶血性贫血。

（五）诊断　在明确 HIV 感染的流行病学资料基础上，血清 HIV 抗体阳性患者出现上述临床表现和病理特点可考虑该诊断，主要依靠病理表现、病毒或抗体检测。

（六）病程和治疗　HIV-AN 往往快速进展为肾衰竭。美国的病例研究报道 HIV-AN 诊断后 1 年内几乎所有患者都需接受透析治疗。HIV-AN 的进展是 HIV 治疗的一个适应证。高效抗反转录病毒治疗 HAART（highly active antiretroviral therapy）使得 ESRD 的新发病例上升速度明显放缓。

激素治疗 HIV-AN 疗效不肯定。有 3 例儿科患者接受环孢素（cyclosporine）治疗，肾病综合征得到缓解，但因为机会感染不得不中止用药。在一些小样本的研究证明血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）可以减少蛋白尿，延缓肾功能减退。

总之，目前 HIV-AN 的治疗包括联合使用多种抗病毒药物，使用 ACEI 或 ARB，应用时注意高钾和急性肌酐升高。包括激素或环孢素（cyclosporine）的免疫抑制治疗建议用于经评估并发症风险发生极低的人群。

三、多瘤病毒相关肾损伤

（一）流行病学　多瘤病毒属于乳头多瘤致空泡因子病毒家族，有很多亚型，如 BK-、JC-和 SV-40，其中 BK 病毒是常见致病株，而 JC-和 SV-40 毒株致病的报道极为罕见，故多瘤病毒肾病又称 BK 病毒肾病（BK-virus nephropathy，BKN），是肾移植后的重要并发症。发病主要由潜伏的 BK 病毒在持久而强烈的免疫抑制状态下大量复制造成。BKN 是国外报道移植肾最常见的病毒感染，移植术后 8～13 个月平均感染率 1%～9%。随着新型免疫抑制剂的广泛应用，特别是他克莫司和（或）吗替麦考酚酯（MMF）大剂量应用使沉默了十几年的 BKN 发病率陡增。也有前瞻性研究发现随机接受他克莫司和环孢素治疗的两组患者 BKN 的发病率并无明显差别。

（二）病理特点　BKN 的主要形态学特点是上皮和小管细胞内存在核内病毒包涵体导致细胞损伤和溶解，病理根据严重程度分三期：从早期 BKN-A 期到晚期纤维化 C 期，提示不同预后。B 和 C 期常导致移植肾慢性失功能，最终致 ESRD。

A 期（早期改变）：发现核内包涵体和（或）免疫组化阳性或原位杂交信号证实皮质和（或）髓质内有病毒活化。没有或轻微小管上皮细胞坏死或溶解。未见小管基底膜剥蚀。没有或轻微小管萎缩及间质纤维化（<10%）。

B 期（florid 改变）：病毒在皮质和（或）髓质内显著活化。显著小管上皮细胞坏死或溶解及相关的小管基底膜剥蚀。间质纤维化和小管萎缩（≤50%），轻至重度的间质炎症。

C 期（晚期硬化改变）：病毒在皮质和（或）髓质内显著活化。间质纤维化和小管萎缩（>50%），小管上皮细胞坏死或溶解及相关的小管基底膜剥蚀和间质炎症。

（三）临床特点与诊断　BK 病毒引起的肾脏损害主要表现为小管间质性肾炎和尿路狭窄，临床上 BK 病毒相关间质性肾炎与急性排异非常相似，有时可伴发热。尿中检测到 Decoy 细胞提示有多瘤病毒感染，但并无 BK 病毒特异性。肾移植患者罹患 BK 病毒相关肾炎常可见血浆和尿中病毒 DNA 水平持续增高。

BK 病毒引起的肾病在 1/3 的肾活检标本会发生漏诊，疑似病例需用免疫组化（SV40large-T 抗原）方法和同时对尿液和血浆标本进行检测。用 PCR 技术对血中多瘤病毒 DNA 或 RNA 进行监测，可以及时发现病毒潜伏感染。如 BK 病毒复制活跃（血浆 DNA PCR>10 000copies/ml）和持续存在（时间超过 2 周），同时有肾功能异常需高度怀疑 BK 病毒相关肾病。

（四）防治　预防和治疗办法尚无定论，开始治疗的时机和方案缺乏经验。

四、巨细胞病毒（CMV）

CMV 感染是肾移植患者的严重感染之一，未接受预防性治疗或中止预防性治疗的患者常见的发病时间是移植后或中止治疗后 1～4 个月，大剂量使用免疫抑制剂预防或

治疗急性排异后易诱发。预防治疗：一般供者 CMV 血清学阴性，受者同样为阴性需口服更昔洛韦 100 天，而供者 CMV 血清学阳性而受者阴性的高危患者更需延长到 180 天(若使用四联药物抗排异方案需延长至 6～9 个月)。

感染途径主要有三条：经移植肾带入；术前患者体内存在 CMV 潜伏感染；术后感染 CMV。CMV 感染的主要临床表现为单核细胞增多症样症状，如发热、乏力、肌肉痛、关节痛，偶有白细胞减少和出现轻度(5%～10%)不典型淋巴细胞。严重间质性肺炎和食管、结肠的溃疡是导致患者死亡的主要原因。

如出现 anti-CMV IgM 或者 anti-CMV IgG 滴度上升超过 4 倍，在受感染细胞中检测到 CMV 抗原，分子技术检测到 CMV-DNA 血症和(或)组织体液培养分离到病毒提示 CMV 感染，诊断仍需结合临床表现。

CMV 感染的治疗方案取决于临床症状的严重程度。单核细胞增多样症状常不需要抗病毒治疗，能自发缓解，免疫抑制剂尤其是导致白细胞减少的药物如硫唑嘌呤和 MMF 需减量。一旦发生组织侵袭或者器官累及，硫唑嘌呤和 MMF 更需减量或停药。环孢素或者他克莫司是否需要停药仍有争议，一般来说除非出现威胁生命的严重感染才会考虑停药。肾功能正常患者更昔洛韦静脉注射的常规剂量为每 12 小时 5mg/kg，需根据肾功能调整剂量。VICTOR 研究表明随机接受口服更昔洛韦(900mg，每日 2 次，共 21 天)或静脉注射更昔洛韦(5mg/kg，每日 2 次，共 21 天)，后续治疗都为更昔洛韦口服至第 49 天的器官移植患者，两组治疗效果和副作用相当。

CMV 感染对移植肾的危害是多方面的。通过某些免疫机制，CMV 感染和排斥反应可以互相影响；不仅可以直接对肾脏造成损害，还是慢性排斥反应的一个非常重要的诱发因素，也是影响肾移植患者的长期存活的一个重要因素。预防性使用更昔洛韦可以降低 CMV 的感染率，延长移植肾的存活。一些免疫抑制药物的应用会使其发生率升高，例如 MMF，减少或停用这些药物可以使病毒血症减轻，甚至消失。然而免疫抑制药物的减少，又有可能引发排斥反应。因此准确监测 CMV 感染，尽早诊断，及时预防，对于调整临床抗排斥治疗方案，提高移植肾长期存活有很大意义。

五、其他病毒感染相关肾疾病

(一) EB 病毒(Epstein-Barr virus) 移植后感染率大约为 3%左右，多数为术前血清学阳性者，亦有少数为继发感染。造成移植肾损伤的主要机制是导致移植后淋巴增生紊乱(post-transplant lymphoproliferative disease，PTLD)。其临床表现较为复杂，以发热、咽峡炎、淋巴结和肝脾大、外周血异型淋巴细胞和单核细胞增多以及血清显示嗜异性凝集素和特异性抗体等为特征。造成移植肾损伤时，可表现为局限在移植肾的单核细胞浸润和增生以及小管炎症，此时易与急性排斥反应相混淆，但 PTLD 仅表现为集聚的单态性淋巴增生而不伴有其他类型的细胞，可与急性排斥相鉴别。

柯萨奇病毒(coxsackie viruses)是肠病毒的一种，其中 B 组柯萨奇病毒已证实与多种疾病相关，包括胰腺炎、1 型糖尿病、心肌炎和肌炎，最近用 PCR 或原位杂交方法均能从 IgA 肾病肾组织中检测出病毒抗体和 DNA，证实可能为肾脏病的致病物质。

(二) 汉坦病毒 汉坦病毒可能是伴肾病综合征的出血热病的致病原，它直接损伤肾血管，导致急性间质性肾炎和轻度 MPGN(Ⅰ型)。临床表现为急性、可逆性肾功能损害。少部分患者为 IC 性肾小球疾病，表现为弥漫增生性 GN。临床治愈后，病理改变可以完全消失。汉坦病毒与人类 GN 的发病之间是否存在直接联系，还缺乏明确的论证。

另外，罕见的或病因不明的 GN 常由黄热病病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、水痘病毒和疱疹病毒诱发。SARS 病毒也可致肾损伤。因病毒感染隐匿，难以检测，目前对病毒感染相关肾损伤的认识还不够全面，发病机制仍不明确，临床资料欠缺，无大规模随机对照试验，治疗也无特效药物。

参考文献

1. Maarten W. Taal，Glenn M. Chertow，Philip A. Marsden，Karl skorcci，Alan S. L. Yu，Barry M. Brenner，Glomerular Involvement with Viral Infections. Brenner and Rector's The Kidney. 9th ed.，2011.

2. Zuo Y.，Matsusaka T.，Zhong J.，et al：HIV-1 genes vpr and nef synergistically damage podocytes，leading to glomerulosclerosis. J Am Soc Nephrol，2006，17(10)：2832-2843.

3. Kidney Disease：Improving Global Outcomes(KDIGO)：KDIGO Clinical Practice Guidelines for the Prevention，Diagnosis，Evaluation，and Treatment of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. Kidney Int Suppl，2008，109：1-99.

4. Alric L.，Plaisier E.，Theault S.，et al. Influence of antiviral therapy in hepatitis C virus-associated cryoglobulinemic MPGN. Am J Kidney Dis，2004，43(4)：617-623.

5. Vasudev B，Hariharan S，Hussain SA，et al. BK virus nephritis：risk factors，timing，and outcome in renal transplant recipients. Kidney Int，2005，68(4)：1834-1839.

6. Tang S，Lai FM，Lui YH，et al. Lamivudine in hepatitis B associated membranous nephropathy. Kidney Int，2005，68(4)：1750-1758.

第八章　缺血性肾病

牛建英　顾勇

19

经典的缺血性肾病(ischemic renal disease,IRD)定义是由于单侧或双侧肾动脉主干或其主要分支严重狭窄或阻塞导致肾脏血流动力学改变,进而造成肾小球滤过率(GFR)下降、肾功能减退的慢性肾脏疾病,也称肾血管性肾功能不全。广义的缺血性肾病还包括肾小动脉胆固醇栓塞、高血压性良性肾小动脉硬化等所致的肾动脉及其各级分支受损引起肾脏缺血性病变,可伴或不伴肾动脉狭窄。总体来讲,IRD的病因包括动脉粥样硬化、纤维肌性发育不良、大动脉炎、高血压所致小动脉肾硬化、胆固醇栓塞、肾动脉血栓、肾脏血管炎、微血管病变以及移植后肾动脉狭窄等。本文所讨论的缺血性肾病主要以肾动脉狭窄为特征的经典IRD。

【流行病学】

肾动脉狭窄占高血压患者的2%～4%,占慢性肾脏病患者的5.5%,其最常见的原因为动脉粥样硬化性肾动脉狭窄(atherosclerotic renal arterial stenosis,ARAS),占肾动脉狭窄90%以上。动脉粥样硬化性疾病好发于老年人,常同时合并典型的心血管高危因素,如冠状动脉疾病、心功能不全、颈动脉或外周血管疾病、血脂异常等,在已有明确冠脉疾病、外周血管疾病或高血压的患者中,肾动脉狭窄的发生率高达20%～40%。美国肾脏病数据库(USRDS)的资料表明,1996年67岁以上透析患者中ARAS占7.1%,而2001年这一比例已增长至11.2%。晚近研究资料显示,国外终末期肾脏病(end stage renal disease,ESRD)患者中3%～11%是由IRD所引起,60岁以上的ESRD患者IRD的比例高达15%～20%。近年来,随着人口的老龄化以及生活方式的不断提高,我国ARAS的发病率有逐年上升的趋势,由此所致的IRD也被引起密切关注。

引起肾动脉狭窄的另一主要原因为纤维肌性发育不良(fibromuscular dysplasia,FMD),年轻女性常见,发病是男性的2～10倍,是导致无心血管危险因素的青年患者中可治疗性高血压的重要原因之一,在血管病理及影像学方面表现均与动脉粥样硬化显著不同。动脉粥样硬化性肾动脉狭窄的血管病理学改变与其他动脉粥样硬化性疾病相似,纤维肌性发育不良包括四种不同的病理类型:中膜纤维组织增生最为常见,占所有病例的75%～80%;中膜外纤维组织增生表现为中膜不规则增厚;中膜平滑肌增生不伴纤维化;内膜增生。与动脉粥样硬化不同,后者多局限于肾动脉开口及近端部位,纤维肌性发育不良多见于肾动脉中部及远端部位。尽管病因尚不清楚,但纤维肌性发育不良表现出一定的遗传倾向,其他可能的发病因素还包括激素影响(患者多为育龄期女性)、血管壁的机械因素或缺血等。

【发病机制】

肾脏组织局部的慢性缺血缺氧,以及肾脏对缺氧调节性功能受损,激活组织损伤通路导致纤维化,可能是IRD发生的根本原因。

(一)肾脏自主调节功能失调　肾脏的自主调节主要是通过入球小动脉对血管内压的变化而发生相应的收缩或舒张反应,使肾脏血流量和肾小球滤过率维持在稳定的水平。当肾动脉轻度狭窄时,肾脏自主调节曲线右移,从而对肾脏起到保护性代偿作用,双侧肾脏血流和肾小球滤过率(GFR)保持正常。随着肾动脉狭窄程度的增加(一般超过70%),肾脏自主调节功能受到损害,肾小球毛细血管压急剧升高,引起肾小球损伤和肾功能丧失。

(二)肾素-血管紧张素系统　肾血管疾病导致肾脏血流量减少,刺激肾小球球旁细胞分泌肾素增加,以及肾脏局部分泌的血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)增多。正常情况下,AngⅡ对肾脏出球和入球小动脉均有收缩作用,但对出球小动脉作用更强,因此能够有效地维持肾小球内毛细血管压力,维持肾小球滤过率。当AngⅡ产生增多,不仅收缩血管,增加入球和出球小动脉的阻力,使GFR下降,同时能够刺激系膜细胞收缩,改变肾小球内循环和肾小球基底膜的通透性,并使肾小球系膜基质产生增加,加速肾脏损伤。

(三)氧化应激反应与血管活性物质　正常情况下体内氧自由基的产生及清除保持着一种平衡状态。一旦由于某种原因导致此平衡失调,如氧自由基的产生超过了清除

及防御系统能力，大量的氧自由基将直接攻击细胞，造成细胞及组织损伤。当肾动脉狭窄致肾脏局部反复缺血时，细胞内ATP产生下降约10%～15%，从而引起细胞代谢抑制或缺氧，细胞内钙离子增加，激活磷脂酶产生氧自由基，导致细胞骨架破坏和细胞凋亡，肾小管间质损伤以及微血管损伤，最终致肾间质纤维化。随着慢性肾缺血的进一步发展以及肾动脉分支的累及，可逐渐出现各级肾血管和肾组织的损伤，又可加重局部缺血。此外，多种血管活性物质、细胞因子、生长因子等也参与了IRD的发病，如内皮素、一氧化氮、血栓素A_2、前列腺素、心房肽、转化生长因子β_1（TGF-β_1）等。肾缺血会刺激内皮素产生和释放增加，内皮素对肾微血管床的作用很强，引起肾血管和肾组织的损伤。肾小球内高压可刺激TGF-β_1的生成。目前研究已证实，TGF-β_1是致肾小球硬化及肾间质纤维化的主要细胞因子，它不仅可以直接促使细胞外基质合成增加，而且能抑制细胞外基质降解，使细胞外基质蓄积，加速肾脏硬化。

【病理】

肾脏组织学病理改变与患者年龄、基础病因、肾动脉狭窄发生速度、持续时间及病变程度有关。在年轻患者，多为纤维肌性发育不良或大动脉炎，病变发展快，可见急性与亚急性病变；老年患者多为粥样硬化性肾动脉狭窄，病变发展慢，多表现为慢性病变。

主要病理特征为缺血性改变，可累及肾小球、肾小管以及肾血管。其中肾小管的病变最为突出，主要表现有：肾小管上皮细胞剥脱、凋亡或斑点状坏死，小管萎缩或闭锁，基底膜增厚分层，部分存在上皮细胞的新生，肾间质局灶性炎细胞浸润和纤维化。研究认为，肾组织中肾小管上皮细胞再生的活跃程度可作为判断IRD临床预后的指标之一。肾小球病变出现较晚，多继发于肾小管及血管的改变，表现为缺血性毛细血管袢开放不良、皱缩、闭锁及局灶性节段性硬化，最后发展为肾小球废弃。有些肾小球与近曲小管脱离形成"无肾小管的肾小球"。肾血管病变表现多样，可存在血管平滑肌细胞增生和活化，胶原沉积，弹力层断裂，血管腔狭窄终至玻璃样变。

免疫荧光一般无免疫复合物在肾组织的沉积，偶见肾小球系膜区和血管袢有IgM的非特异性沉积。

电镜下可见肾小管刷状缘微绒毛化，大部分线粒体和胞质消失，以近端肾小管萎缩最为突出。肾小球基底膜皱缩。肾间质纤维化。

【临床表现】

IRD的临床表现包括肾脏表现和全身表现两个方面（表19-8-1）。

（一）肾脏表现　典型病例表现为肾血管性高血压和慢性肾功能不全。部分病例可不伴有肾血管性高血压。动脉粥样硬化是目前发达国家肾动脉狭窄的主要原因，而高血压是ARAS最常见的临床表现，见于45%～93%的患者，且常为顽固性高血压。Harding等的研究结果提示ARAS患者中47%表现为血压正常；而血压正常的动脉粥样硬化患者中约有32%存在ARAS。肾损伤早期表现为肾小管功能的损害，如尿浓缩功能减退，夜尿增多，尿钠排出增多、尿比重降低等；后期出现肾小球损伤，呈现少量尿蛋白，部分患者呈现中度蛋白尿，甚至是肾病范围内的蛋白尿，部分患者有少量红细胞尿，血清肌酐可逐渐升高。蛋白尿的产生可能与肾内高水平AngⅡ有关，是评定动脉粥样硬化性肾实质病变严重程度的指标之一，是患者进展至ESRD更为可靠的独立危险因素。晚期肾脏体积进行性缩小，两侧缩小常不一致。大约10%的患者在上腹正中、脐两侧2～3cm或肋脊角可闻及收缩期血管杂音。纤维肌性发育不良多累及肾动脉中部，年轻患者多见，临床多表现为青壮年起病的高血压，程度较重，偶可见于妊娠期高血压，较少导致严重的肾功能减退，某些吸烟患者除外。

表19-8-1　缺血性肾病的临床表现

30岁前或50岁以后发生的高血压
无高血压家族史
短期内急剧恶化的高血压
严重高血压或视网膜病变
难以控制的高血压
其他心血管疾病
应用ACEI或ARB后肾功能恶化
腹部血管杂音
无法解释的低钾血症伴/不伴代谢性酸中毒
无法解释的进展性肾脏疾病或肾功能不全
神经纤维瘤病

（二）全身表现　主要为全身（心、脑、外周血管）动脉粥样硬化的表现，以及高血压所引起的症状或并发症的表现。Harding等对1035例临床疑诊为冠心病患者同时进行冠状动脉和肾动脉造影，结果提示：在确诊的冠心病患者中有30%合并肾血管病变，其中肾动脉狭窄程度达到或超过50%的为15%。对于＞65岁的人群中ARAS发生率达7%，而＞50岁的冠心患者群中ARAS可高达20%～45%。临床可表现为左心室肥大，反复发作的急性肺水肿，应用ACEI后肾功能急剧恶化，需要联合应用多种降压药控制的急进性或恶性高血压（血压迅速增高，舒张压＞130mmHg，并伴Ⅲ或Ⅳ级高血压性视网膜病变）。

【辅助检查】

检查方法主要包括实验室检查和影像学检查。

（一）实验室检查　可表现为少至中等量蛋白尿、少量

镜下血尿、尿比重及禁水后尿渗透压降低、不同程度肾功能受损、低血钾，肾素-血管紧张素-醛固酮系统检查多表现为肾素活性升高。

（二）影像学检查　主要用于评估肾血管状态，不同的影像学检查方法各有其优点和局限性，但诊断肾动脉狭窄的金标准仍然是肾动脉造影。

1. 腹部平片和静脉肾盂造影（IVP）　可明确肾脏解剖位置、大小，了解有无梗阻，初步推测肾脏的功能。但不能直接显示肾脏血管，难以明确有无肾血管病变。肾功能不全时显影效果差，且可能加重肾功能损害，故不宜进行。

2. 肾脏血管彩色多普勒超声　能够观察肾脏的大小形态和结构，以及肾血管主干和肾内血管血流的变化。通过对某段动脉内的信号测定可以计算出肾动脉血流阻力指数（resistive index，RI），从而判断肾血管疾病患者是否存在肾脏纤维化，同时指导治疗方式的选择。它具有无创、简单易行、不使用造影剂或示踪剂等优点，对于诊断 ARAS 的敏感性和特异性可达到 80%～95%。是进行 ARAS 人群普查和筛选的主要依靠。主要缺点是操作者主观依赖性，对于副肾动脉和肾动脉分支病变、肾动脉狭窄程度在 50% 左右的病变不敏感，同时难以区分是严重狭窄抑或血管完全阻塞。有时肠道气体、肥胖等因素会影响观察结果。结合卡托普利试验能够进一步提高检查的敏感性和特异性。如果双侧肾脏长相差 1.5cm 以上提示可能存在肾血管疾病，但敏感性较低。一般情况下，肾动脉狭窄湍流处收缩期峰值速度（PSV）＞50cm/s、＞180cm/s 分别用于诊断内径减少＞50%、＞60%的肾动脉狭窄（RAS）。肾动脉与腹主动脉峰值流速比值（RAR）＞3.5 用于诊断内径减少＞60% 的 RAS。收缩早期加速度时间≥0.07 秒，收缩早期加速度＜$3m/s^2$ 或双侧 RI 差异＞5%（适合单侧狭窄者）用于诊断内径减少＞70%的 RAS。

3. 螺旋 CT 血管造影（spiral CT angiography，SCTA）　通过从静脉端注射造影剂后连续快速进行容积扫描，获得清晰准确的肾动脉及肾实质影像，经过三维成像处理，可以明确肾内血流灌注和肾脏局部的功能状况，对于治疗方法的选择具有重要的指导意义。SCTA 对于判断 RAS 狭窄程度的敏感性、特异性和准确性分别为 100%、98.6%和 96.9%。与传统造影相比，螺旋 CT 的优点在于可以同时观察和测量肾动脉管腔和动脉管壁，尤其对于血管壁的钙化和血栓显示最佳。但由于检查过程中需要大量的造影剂，所以对于有肾功能不全的患者应慎用。SCTA 是目前临床应用较广的无创性诊断 RAS 的比较先进的方法。

4. 磁共振血管造影（magnetic resonance angiography，MRA）　MRA 能清晰显示肾动脉、管腔及肾实质，它的效果与肾动脉造影相似，对于 ARAS 诊断的敏感性和特异性可达 90%～100%，而且不存在引起造影剂肾病的可能，是一种很好的、安全无创的方法，主要用于肾功能减退和对碘造影剂过敏者的 RAS 筛选检查。钆的应用增强了 MRA 对肾动脉主干和侧支血管狭窄检出的敏感性，但可能导致一种少见但严重的并发症，尤其是在晚期 CKD 或急性肾损伤患者中，应用线性钆螯合钆双胺可能导致肾源性系统性纤维化，严重者可导致死亡。此外，MRA 价格昂贵也限制了它的广泛使用，血流涡流可能在某种程度上夸大血管狭窄的程度，甚至出现假阳性结果。此外，MRA 对肾动脉分支的狭窄不敏感。对伴有金属内置物的患者不能进行该检查。

5. 计算机数字减影肾血管造影（digital subtractive angiography，DSA）　DSA 是目前确诊 ARAS 的"金标准"。通过股动脉插管直接注入造影剂，能够清楚地显示肾脏的血管系统，明确 ARAS 的解剖情况和侧支循环，同时了解手术治疗的成功与否。但由于 DSA 是一种有创检查，并且有引起造影剂肾病和胆固醇栓塞的可能，因此仅用于临床诊断不明或血管重建术前检查，不作为 ARAS 常规筛查性检查，尤其对于老年患者。目前有应用二氧化碳代替传统造影剂进行肾血管造影的研究，虽然在一定程度上减少了造影剂肾病的发生，但获得的图像不如传统造影剂的清晰。根据 RAS 前后的压力差可判断 RAS 的程度，压力差越大表明狭窄程度越大，对肾脏的损害越明显。如果 RAS 前后收缩压差＞30mmHg 或平均压差＞20mmHg，可引起显著的肾脏血流动力学改变。应用 DSA 检查在发现肾动脉异常的同时即可以有效地进行血管成形术或肾动脉入口支架术等治疗。

6. 周围血浆肾素活性测定（PRA）　对 IRD 的诊断帮助不大。IRD 时 PRA 显著升高，但肾功能不全时 PRA 水平可有不同程度降低。

7. 卡托普利肾图　普通肾图对诊断 RAS 的准确性较差，而卡托普利肾图是诊断有无 RAS 存在的有效手段。有文献报道对于肾功能轻至中度受损（GFR＞50%）的患者，卡托普利肾图敏感性可以高达 87%。卡托普利肾图检查的原理是由于 AngⅡ具有维持出球小动脉张力、肾小球压力和肾小球滤过压的功能，因此 ACEI 制剂可以降低出球血管的张力。当肾动脉主干存在病变时，肾小球压力和 GFR 下降。口服卡托普利（25～50mg）1 小时后注射标记的放射性核素，对于单侧 RAS 患者，由于 AngⅡ介导血管收缩，患侧肾脏放射性核素放射活性滞留时间明显延长，即出现 GFR 异常或异常加重，而对侧肾脏 GFR 增加，提示卡托普利试验阳性。该方法无创伤性，可评估分肾功能。其局限性是检查前需撤减 ACEI 和 ARB。对于严重或双侧肾动脉狭窄的患者可能造成严重肾功能不全，应慎用。

【诊断与鉴别诊断】

IRD 早期临床症状隐匿，加之对 IRD 的诊断尚无统一的标准，故容易导致对此类疾病的漏诊或误诊。目前临床主要根据肾动脉狭窄和慢性肾功能不全的同时存在作出

IRD的诊断。对于有下述临床线索的患者，应进一步进行相关的检查以及时明确诊断：①高血压的发病年龄>50岁或<30岁，没有高血压家族史。②程度严重或原因不明难以控制的高血压，表现为高血压患者合并有Ⅳ级以上视网膜病变，或应用3种或3种以上的抗高血压药物仍难以控制血压，或伴反复出现的急性肺水肿(<10%)。③迅速恶化的高血压。既往控制稳定的高血压突然恶化难以控制、迅速进展的恶性高血压、应用ACEI(特别是在脱水状态下)后血肌酐浓度突然上升者。ACEI导致的GFR下降通常在停用ACEI后能够很快恢复，如果为单侧肾血管病变，由于同时存在对侧肾脏的代偿功能，因此总GFR的变化不大。双侧肾动脉狭窄时在应用ACEI后很容易出现急性肾衰竭。④高血压患者出现不能解释的氮质血症，而尿检又无明显异常(尿蛋白量不大，尿沉渣大致正常)。⑤腹部或腰部可闻及血管杂音。⑥双肾大小不对称，两肾长径相差>1.5cm。

IRD的诊断步骤包括：①根据临床线索发现可疑患者。②应用肾功能检查和影像学检查手段进行筛查，不同的影像学检查方法各有其优点和局限性。检查方法依据各中心的设备与经验等具体情况而定。一般来说，对于GFR>50ml/min的患者，可首选彩色多普勒、卡托普利肾图等功能性检查方法；对于GFR<50ml/min的患者，可首选CTA、MRA等解剖学检查方法。③对疑诊的患者通过DSA或MRA给予确诊，并指导临床治疗，判断预后。④明确是单侧还是双侧肾动脉狭窄及狭窄的程度。⑤肾功能状况，双肾大小、血管解剖学改变的情况。⑥根据临床及影像学特征判断进一步明确病因，如动脉粥样硬化性肾血管疾病、大动脉炎、纤维肌性发育不良等。

经典的IRD需与良性肾小动脉硬化、肾小动脉胆固醇栓塞等鉴别(表19-8-2)。

表19-8-2　缺血性肾病的鉴别

临床特点	经典IRD	高血压良性肾小动脉硬化	肾小动脉胆固醇栓塞
起病年龄	<30岁或>50岁	40～50岁	60岁以上
高血压	常伴肾血管性高血压	10年以上原发性高血压病史	可合并肾实质性高血压
诱因	使用ACEI/ARB后出现肾功能不全或加重	无	血管外科手术或介入治疗后
肾功能不全	慢性	晚期可出现	常见急性或进展性慢性肾功能不全
肾外表现	反复发作急性肺水肿	高血压其他靶器官损害	多样，可累及皮肤、心、脑、肠道、视网膜等
肾脏大小	双肾不对称	双肾大小一致，晚期对称性缩小	急性栓塞时双肾体积可增大，慢性栓塞时双肾对称性缩小
肾动脉狭窄	有	无	有/无
肾脏病理	弥漫性缺血性改变	肾小动脉硬化病变突出	小动脉或肾小球中可见胆固醇结晶

【治疗】

(一)治疗原则　由于IRD发展速度快，故应采取积极有效的干预措施，以挽救残存的肾功能，进一步提高患者的生存质量，延长患者的生命。IRD治疗的主要目标是控制高血压、纠正严重的肾动脉狭窄以防止肾功能减退或使已受损的肾功能得到恢复或改善、减轻心血管并发症。治疗方法包括介入治疗、血管重建手术和药物治疗。

治疗方法的选择主要取决于肾实质的损害程度，以及是否具有可逆性。肾动脉严重狭窄或完全阻塞并不表明肾实质损害已不可逆转。根据以下线索可以初步判断肾功能仍具有一定的可恢复性，其中包括：①肾脏长径>9cm。②应用ACEI或ARB后肾小球滤过率急剧下降。③近期内血清肌酐升高明显。④血管造影提示已有侧支循环形成，远端肾动脉供应区有逆显影。一般来说，对于一侧或双侧肾脏已有侧支循环建立的患者，即使术前肾功能已严重受损，当肾脏血液供应恢复后肾功能也可以得到明显的改善。⑤肾活检提示肾小球病变轻，肾小管上皮细胞增生活跃，无肾小球或肾间质纤维化。⑥放射性核素肾图等检查显示肾功能尚可。相反，如果出现严重的肾功能异常(如血清肌酐>354μmol/L)，或肾单位已严重硬化，则提示各种干预性治疗措施效果不大，肾实质多已发生不可逆损伤。

近年来单纯外科手术治疗相对已很少应用，而药物治疗和介入治疗是治疗ARAS的两种主要方式。对于肾动脉狭窄在50%～75%的患者，选择药物治疗还是介入治疗目前还存在争议。药物治疗虽然能够很好地控制血压、血脂等动脉粥样硬化的危险因素，但无法从根本上解除肾动脉的解剖异常。介入治疗尽管从解剖上改善了肾动脉狭窄，但并不是所有患者都可获得血压与肾功能的改善或稳定。一般认为，当肾动脉狭窄<50%，或肾动脉狭窄在50%～80%且卡托普利肾图检查为阴性的患者，可给予药物治疗；当肾动脉狭窄在50%～80%且卡托普利肾图检查

为阳性的患者，给予介入治疗。

（二）治疗方法

1. 介入治疗　由于介入治疗手术创伤小，并发症少，死亡率低，而治疗效果与手术效果相似，因此迅速发展成为目前治疗 RAS 的首选方法。介入治疗包括经皮肾动脉腔内成形术（percutanous transluminal renal angioplasty，PTRA）和经皮肾动脉支架植入术（percutanous transluminal angioplasty stent placement，PTAS）。

PTA 和 PTAS 两者均能不同程度地使患者血压下降，肾功能获得改善。Leertouwer 等进行的荟萃分析结果表明，678 例患者行 PTAS 治疗，644 例患者行 PTA 治疗，PTAS 手术成功率为 98%，20%患者高血压得到治愈，49%患者高血压好转；30%患者肾功能得到改善，38%患者肾功能稳定，没有继续恶化；随访 6～29 个月，再狭窄率为 17%。而 PTA 手术成功率为 77%，再狭窄率平均为 26%，仅 10%患者高血压得到治愈。因此可以认为 PTAS 是目前治疗 ARAS 的最佳方法。一般来说，治疗常首选 PTAS，如果存在 PTAS 禁忌证或 PTAS 失败才考虑做外科手术行血管重建。有研究发现，介入治疗对非肾门区的狭窄病例有非常满意的治疗效果，而这部分病例仅占全部的 15%～20%，因而限制了介入治疗的应用。此外，由于扩张后的动脉弹性回缩、动脉粥样硬化再发以及新生内膜增殖等原因导致介入治疗后血管发生再狭窄的比例增高，可达 10%～30%。但随着介入治疗经验的逐步积累和技术水平的不断提高，该治疗手段的效果也会有所改善。

一项包含 800 名动脉粥样硬化性肾动脉狭窄患者的大型随机对照研究显示，药物治疗及肾动脉支架植入术对于患者血压的控制及肾功能的恢复疗效无明显差异；同样的，另一项小型随机对照研究显示，肾动脉腔内成形术或支架植入术与药物治疗疗效相比无明显优势。因此，动脉粥样硬化性肾动脉狭窄患者的血管重建治疗目前一直存在争议。然而，对于纤维肌性发育不良患者，通过积极的血压控制，动脉狭窄仍可进行性进展至闭塞，故单纯药物治疗效果欠佳，纤维肌性发育不良对肾动脉腔内成形术反应良好，支架植入少用，再狭窄比例较低，术后应续以降压治疗措施，并密切随访评估肾功能（每 3～4 个月 1 次）。

2. 药物治疗　药物治疗对于 IRD 患者有着非常重要的意义，其主要目的是控制血压、改善肾小球灌注、保护残余肾功能。对已明确诊断 IRD 的患者，应用降压药物的主要适应证包括：单纯肾动脉狭窄，而且对降压药物治疗效果满意并肾功能稳定的患者；有介入治疗和血管重建手术绝对禁忌证的患者。在治疗 IRD 所致肾血管性高血压时多种降压药物均可应用，其中钙拮抗药和 β 受体阻断药由于副作用少、而降压效果肯定，成为治疗的常用药物。ACEI 和 ARB 也是治疗的最有效药物。过去提出对肾动脉狭窄的患者慎用或禁用 ACEI 和 ARB，主要是认为它们能够扩张肾脏的出球小动脉，加速肾脏缺血、坏死导致肾功能恶化，缩短 IRD 患者的生存期；此外，ACEI 药物可加速患肾纤维化和肾萎缩，达到“药物性患肾切除”之目的。近期动物实验和临床研究表明，对于单侧肾动脉狭窄应用 ACEI 和 ARB 治疗后，患肾侧 GFR 下降，但对侧正常肾脏的 GFR 却升高，双肾总 GFR 保持较稳定的水平。因此，目前对于单侧肾动脉狭窄的患者倾向于应用 ACEI 和 ARB，它有利于改善健肾血灌流及肾功能，并达到控制血压之目的。在应用的过程中应定期监测肾功能，尤其是高龄患者最初用药数周。若出现肌酐升高超过 88μmol/L（1.0mg/dl）应停药；在孤立肾伴肾动脉狭窄、双侧肾动脉狭窄，或移植肾动脉狭窄者一般不用，因为可能会导致肾功能的急剧恶化。

动脉粥样硬化性肾动脉狭窄患者多存在心血管事件或心血管死亡的风险，对于引起 ARAS 的高危人群应给予戒烟、加强锻炼、控制体重，抗血小板聚集，控制高脂血症、糖尿病、高尿酸血症，以及降压治疗等心血管事件二级预防措施，同时对于 ARAS 发生、发展及延缓 IRD 肾功能恶化也可能起到一定的作用。由 ARAS 导致的 IRD 是可治的，而且不论是Ⅰ期还是Ⅱ期预防都是有效的。但必须指出，即使给予上述多种药物治疗，肾功能恶化及患者生存期缩短的发生率仍然很高。

3. 外科血管重建手术　主要有主-肾动脉搭桥术（自身或人工血管）、肾动脉内膜切除术、肾动脉狭窄自身移植术等。多项临床研究显示，经手术血管重建后，80%～100%的病例肾功能可得到改善或稳定。对于中度肾功能不全或近期肾功能明显下降者，手术效果更好。但由于血管重建手术创伤性较大，对于 ARAS 疗效并不比介入疗法更好，故目前已不作为治疗肾动脉狭窄的首选方式。只有在以下情况下才建议行外科血管重建术：①肾动脉狭窄合并腹主动脉瘤或肾动脉瘤；②急性肾动脉闭塞；③孤立肾伴严重的 ARAS；④肾功能急剧恶化；⑤对降压药抵抗的高血压患者，即应用 4 种或 4 种以上的降压药治疗无效，尤其伴充血性心衰或急性肺水肿的患者。血管重建术治疗的成功率主要取决于肾实质的损伤程度，而不是血管的狭窄程度。当 RI>0.8 时手术的效果差。有作者对 35 例 RI>0.8 和 96 例 RI<0.8 的两组患者行血管成形术治疗，结果观察到：RI>0.8 的患者在手术后平均动脉压下降<10mmHg 的有 97%，80%的患者肾功能减退；而 RI<0.8 的患者中，90%的患者术后平均动脉压明显下降（>10%），仅 3 例患者肾功能出现恶化。

【预后】

继发于动脉粥样硬化的 IRD 十分常见，在老年人中发病率也逐渐上升。动脉粥样硬化性肾动脉狭窄是心血管病死亡的独立预测因子。其他死亡影响因素还包括肌酐基线水平升高、严重的肾动脉狭窄、肾功能恶化、年龄、糖尿病、其他心血管疾病、心功能不全等。血管重建后血压控制及肾功能的改善可提高生存率。

对于纤维肌性发育不良，血管成形术可使约45%患者高血压得到治愈。年轻、高血压程度及病程较轻者预后较好，而肾萎缩（长径<8cm）患者血管重建术后恢复可能性较小。

大部分IRD可最终发展为ESRD，预后较差。目前我国对于本病的早期诊断、无创性普查、发病率情况、治疗方案的选择等诸多方面还需要进一步加强研究和认识。高度重视和认识IRD，早期诊断和治疗IRD，最大限度地保护肾脏，延缓肾功能的进展将有着深远的意义。

参考文献

1. Colyer WR Jr, Cooper CJ. Management of renal artery stenosis.. Curr Treat Options Cardiovasc Med, 2011, 13(2): 103-113.
2. Dworkin LD, Cooper CJ. Renal-artery stenosis. N Engl J Med, 2009, 361(20): 1972-1978.
3. Wheatley K, Ives N, Gray R, et al. Revascularization versus medical therapy for renal artery stenosis. N Engl J Med, 2009, 361(20): 1953-1962.
4. Bax L, Woittiez AJ, Kouwenberg HG, et al. Stent placement in patients with atherosclerotic renal artery stenosis and impaired renal function: a randomized trial. Ann Intern Med, 2009, 150(12): 840-848.
5. Lerman LO, Chade AR. Angiogenesis in the kidney: a new therapeutic target? Curr Opin Nephrol Hypertens, 2009, 18(2): 160-165.
6. Fraioli F, Catalano C, Bertoletti L, et al. Multidetector-row CT angiography of renal artery stenosis in 50 consecutive patients: prospective interobserver comparison with DSA. Radiol Med (Torino), 2006, 111(3): 459-468.

第九章　遗传性肾炎

彭　艾

遗传性肾炎是一组与遗传有关的主要累及肾小球的肾脏疾病。除肾脏累及外，常伴其他器官受累。狭义的遗传性肾炎称为Alport综合征。广义的尚包括家族性良性血尿（薄基底膜病）、Fabry病、先天性肾病综合征、指甲-髌骨综合征以及部分或全身脂肪发育不良等。各病的主要临床特点见表19-9-1。

表19-9-1　常见遗传性肾炎的特征

病　名	遗传方式	肾脏表现	肾外表现
Alport综合征	常染色体隐性 性连锁	血尿 慢性肾衰竭	耳聋、视力障碍 血小板减少
Fabry病	性连锁	蛋白尿、血尿 慢性肾衰竭	毛细血管角质瘤 冠心病
指甲-髌骨综合征	常染色体显性 ABO-连锁	蛋白尿 慢性肾衰竭	骨骼系统异常
先天性肾病综合征	常染色体隐性	肾病综合征 慢性肾衰竭	红细胞增多 大胎盘
部分或全身脂肪发育不良	常染色体隐性 散发性	肾病综合征 慢性肾衰竭	皮下脂肪萎缩 其他代谢异常
薄基底膜病 （家族性良性血尿）	常染色体显性和隐性	反复血尿	无

第一节　Alport综合征

Alport综合征（Alport's syndrome）又称眼-耳-肾综合征，是遗传性基底膜病变的总称。其主要的临床特征是血尿、进行性肾功能损伤、高频感应神经性耳聋和眼部病变。该病由Samuelson于1874年和Dickinson于1875年首先报道。1927年Alport进一步报道了家族性血尿伴神经性耳聋的另一家系后，此病才引起广泛重视。

【病理与病因】

光镜下本病肾组织改变并无特征性。在早期肾脏大致正常，但随病变的进展可表现为各种肾小球肾炎、间质性肾炎或肾盂肾炎。间质中可见多量泡沫细胞，这常提示本病的存在。免疫荧光检查一般无免疫球蛋白和补体沉积。肾小球基底膜缺乏肾炎源性抗原，与抗肾小球基底膜抗体不起反应，为该病的重要特征。电镜下可见肾小球基底膜不规则增厚或变薄、断裂，可呈分层状、网状、碎片状或花篮状；肾小球囊或肾小管基底膜也可有相似病变，但程度较轻。由于肾小球基底膜病损是该病的基本结构改变，因此其电镜特征有重要诊断意义。鉴于本病早期肾形态学改变轻微甚至缺如，故肾活检结果阴性者也不能除外本病。

Alport综合征存在不同的遗传方式。包括性连锁显性遗传（XLAS，约占85%）、常染色体隐性遗传（ARAS）和常染色体显性遗传（ARDS）。性连锁显性遗传是本病最主要的遗传方式。其致病基因位于X染色体长臂中段（Xq21.3-q22或Xq21.1-22.2），故遗传与性别有关。母病传子也传女，父病不传子却全传女。正因如此，家系女性患者多于男性，而男性患者病情重于女性。正常*COL4A5*基因编码Ⅳ型胶原α_5-多肽链的合成。α_5链主要分布于肾小球基底膜、前晶状体膜和视网膜。因此，*COL4A5*基因变异是导致这些器官组织Ⅳ型胶原合成异常而出现相应临床表现的病因。常染色体隐性和显性遗传的致病基因在染色体上的定位尚不清。常染色体隐性遗传唯纯合子患者才出现疾病，常染色体显性遗传患者病情较重而与性别无关，后者在临床上非常罕见。

【临床表现】

95%的患者出现血尿，以镜下血尿为主，也可出现肉眼血尿。男性病情较女性重，前者血尿常呈持续性，后者呈间断性甚至无血尿。常在运动、劳累及呼吸道感染后加重。早期一般无蛋白尿，随病程进展，性连锁显性遗传的男性患者及常染色体隐性遗传的男女患者最终均将出现蛋白尿，部分患者可出现肾病综合征。患者在40岁以前进入终末期肾衰竭或耳聋的可能性在女性分别为12%或10%，而男性却高达90%或80%。高血压随年龄及病程而渐出现。在性连锁显性遗传的男性患者高血压发生率高，而常染色体隐性遗传无性别差异。高频感应神经性耳聋是本病的另一突出表现。55%的男性和45%的女性患者伴有耳聋。耳聋约在15岁左右出现，早期仅靠电测听才能检出，以高频（2000～8000Hz）音域缺失为早期表现，最终进展到整个音域的缺失。听觉障碍的解剖位置在耳蜗。部分患者可自始至终无听力障碍。15%～30%合并眼部病变，前圆锥形晶状体和黄斑周围微粒改变是本病的特征性表现。部分患者伴有其他表现，如食管或支气管平滑肌瘤，血小板和（或）粒细胞减少，高脯氨酸血症及脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸等氨基酸尿，脑功能障碍，甲状旁腺功能减退，多发性周围神经病变，肌萎缩等。

【诊断与鉴别诊断】

依据肾脏病变（血尿伴或不伴蛋白尿，进行性肾功能减退），伴感应性神经性耳聋，有阳性家族史。肾脏病理检查有特征性改变（特别是电镜），以及肾组织和皮肤Ⅳ型胶原免疫组化染色异常可明确诊断。皮肤基底膜α_5（Ⅳ）链和（或）GBMα_5（Ⅳ）链免疫荧光染色检查可鉴别性连锁遗传和常染色体遗传，若染色阴性或间断阳性，可确诊为XLAS。基因诊断是确诊Alport综合征最可靠的方法。通过聚合酶链反应单链构象多态（PCR-SSCP）技术可以较快捷准确地筛选出*COL4A5*基因中的突变位点。鉴别诊断需与家族性良性血尿、IgA肾病区别。病史和肾脏病理检查尤其是肾小球和肾小管基底膜Ⅳ型胶原α_3、α_4和α_5链是否缺失以及表皮基底膜α_5链免疫荧光染色有助于区别。

【治疗】

无特殊治疗方法，干预肾脏纤维化的进展可能对患者有益。有研究显示血管紧张素转换酶抑制剂（ACEI）可减少蛋白尿排泄，总体上可保存患者的肾功能，但目前尚无确切的临床依据证明ACEI对此病患者的疗效。环孢素A是一种强效免疫抑制剂，曾有小样本研究报道对Alport综合征有一定的防治作用，但随后被发现其减低患者蛋白尿的疗效是暂时的且有肾毒性。目前肾移植是治疗本病的唯一方法。移植肾很少出现抗GBM病，但约有3%～4%的男性患者出现Alport综合征的表现，进一步研究认为对有蛋白尿的供体应排除在外，以提高移植肾的预后。基因治疗是目前该病治疗研究热点，将*USAG-1*基因导入*COL4A3*基因敲除小鼠，发现可下调多种炎症因子的表达，延缓小鼠肾病进展，但该法用于临床目前尚不成熟。

第二节　薄基底膜肾病

薄基底膜肾病（thin basement membrane nephropathy，TBMN）是以持续性镜下血尿为主要表现的一种常染色体显性或隐性遗传性疾病，临床上超过40%的患者有阳性家族史，因其预后良好，又称良性家族性血尿（benign familiar

hematuria，BFH）。

薄基底膜肾病大多数呈常染色体显性遗传，少部分为常染色体隐性遗传。1996 年 Lemmink 等用微卫星标记进行基因连锁分析，显示 TBMN 与编码Ⅳ型胶原 *COL4A3*/*COL4A4* 基因连锁。迄今已报道的 *COL4A3*/*COL4A4* 基因突变有 30 余个，所发现的突变类型包括基因的缺失、插入、单个碱基点突变所致的错义突变等。突变分布于整个基因，但未发现明显的热点突变。另有研究发现 TBMN 患者 GBM 上的Ⅳ型胶原由正常的内皮下区域变成位于 GBM 的中央，Ⅳ型胶原 α_3、α_4、α_5 链三螺旋结构的遗传异常，故有人认为薄基底膜病是 Alport 综合征的一种，可能就是常染色体隐性遗传的 Alport 综合征异常基因的携带者。

TBMN 主要表现为持续或反复发作性血尿，常为多形性镜下血尿，偶可在上呼吸道感染后出现肉眼血尿，血压通常正常，儿童无明显蛋白尿，成人患者中有 45%～60%合并轻度蛋白尿。绝大部分 TBMN 患者长期随访预后良好，但近年也有报道对 82 例 TBMN 患者长期随访（30 年）的观察发现 31 例（37.8%）出现慢性肾功能不全，其中 16 例（19.5%）进展至终末期肾衰竭。

肾脏病理光镜下常无明显的病变，大多数患者肾活检标本免疫荧光检查阴性，仅少数患者在系膜区 C3、IgM 呈弱阳性。电镜下肾小球基底膜呈弥漫性变薄而无电子致密物沉积往往是该病唯一且最重要的病理特征。

本病的诊断依赖于电镜下肾脏超微结构的改变，凡临床上单纯血尿伴或不伴轻度蛋白尿，血压和肾功能正常，若家族中有镜下血尿成员，应高度怀疑 TBMN。肾活检光镜和免疫荧光检查大致正常，成人肾小球基底膜厚度 <250nm，诊断可成立。

该病多呈良性经过，无须特殊治疗。但鉴于部分 TBMN 患者可能出现蛋白尿、高血压，甚至发展为慢性肾功能不全，故长期随访是必不可少的，建议每 1～2 年进行尿常规、测血压、肾功能检查。避免感染、劳累及肾毒性药物的应用。对少数高血压患者进行血压控制是有益的。伴轻度蛋白尿患者可予血管紧张素转换酶抑制剂治疗。

第三节　Fabry 病

Fabry 病（Fabry disease）又称弥漫性体血管角质瘤（angiokeratoma corporis diffusum）或糖鞘脂类沉积症（glycosphingolipidosis），为性连锁隐性遗传性疾病。本病是由于 α-半乳糖苷酶 A（a-GalA）缺乏引起糖鞘脂代谢障碍，致使三聚己糖神经酰胺（Gb3）在肾脏、血管和神经系统等组织中堆积而发病。病变基因位于 X 染色体长臂中的 Xq21-q24 之间。

【病理】

本病的特征性形态学改变为受累组织的细胞中有结晶型糖鞘磷脂沉积。在偏光镜下呈反折光的十字形。该沉积可发生在体内的任何部位。肾组织病变以肾小球最明显并伴有小管上皮和血管的异常。肾小球脏层上皮细胞肿胀和空泡化是本病典型的光镜改变。甲苯胺蓝染色呈深染的颗粒。空泡样改变亦可在壁层上皮细胞、远端集合管和 Henle 袢上皮细胞、动脉内皮细胞以及平滑肌细胞内见到。糖鞘磷脂仅在系膜细胞、肾小球内皮和近端小管上皮细胞内沉积者少见。一般无免疫复合物的沉积。电镜下几乎所有肾脏细胞均可受累。在溶酶体内均可见电子致密的嗜锇性层状小体，形似“斑马皮”或“洋葱皮”，故称“斑马小体”、“洋葱皮小体”或“髓鞘小体”。肾功能的减退主要与足细胞损伤导致血管袢的塌陷，进而形成局灶节段性肾小球硬化（FSGS）以及血管壁的病变，导致局部肾小球的缺血损伤有关。

19

【临床表现】

典型肾脏受累表现为轻中度的蛋白尿伴镜下血尿、轻度高血压以及各种肾小管功能障碍，肾病综合征罕见。肾外表现突出，包括：①皮肤：皮肤血管角质瘤。最初为毛细血管扩张，随年龄增长而增多、扩大，呈单个或多个节状暗红色皮损，压之不褪色。好发部位为躯干下部、臀、股、髋部及会阴处，常两侧对称，成簇出现，为本病特征性病变。②神经系统：疾病早期出现四肢疼痛、感觉异常。自主神经系统损伤多表现为体位性低血压、少汗和无汗。累及脑血管后可出现轻瘫、眩晕、头痛、复视、共济失调等。小脑出血或梗死可导致死亡。③心血管系统：病变累及冠状动脉后可出现心绞痛、心肌梗死、充血性心力衰竭、心律失常等。④眼：眼结膜和视网膜血管可出现弯曲扩张、角膜混浊。⑤呼吸系统：男性患者呼吸困难和咳嗽常见，并常伴有气道的梗阻。

【诊断】

依据临床表现、特征性体征以及阳性家族史，血清、尿、眼泪、活检组织以及培养的皮肤成纤维细胞内 α-半乳糖苷酶活性低下可明确诊断。羊水细胞内（妊娠 14 周时）该酶活性的测定及性别鉴别有助于产前诊断。肾病综合征起病前即有卵圆形的脂肪小体出现，可提示本病的存在。近来许多报道显示可测定 Gb3 在血浆与尿液的沉积来辅助诊断 Fabry 病。对特定高危人群，如 ESRD、心脑血管病变者可进行双层检测法筛查：第一层用干滤纸检测血清 α-GalA 活性，如酶活性过低，则应用第二层进行基因突变诊断。

【治疗与预后】

本病平均死亡年龄为 41 岁，死因为心、脑血管病及肾脏并发症。

酶替代疗法（ERT）的出现是 Fabry 病诊治进展中里程碑式的事件。目前治疗 Fabry 病的人工重组酶主要有两种

阿加糖酶 α(agalsidase alfa)和阿加糖酶 β(agalsidase beta)，均能有效水解溶酶体中沉积的 Gb3，减少细胞内 Gb3 沉积，纠正代谢紊乱，稳定心肾功能，显著提高了患者的生存率且耐受性及安全性良好。国外学者通过对转基因小鼠的研究证实 α-半乳糖苷酶 A 蛋白的小分子竞争性抑制剂 1-deoxygalactonojirimycin 可促进 α-半乳糖苷酶 A 蛋白分子的折叠，增强其活性并增加 Gb3 的清除。肾移植是治疗 Fabry 病尿毒症患者的有效方法，但并不能改善其肾外症状。基因治疗在 Fabry 病治疗方面具有非常好的前景，随着研究深入，将推动 Fabry 病新的治疗策略的提出。



第四节　指甲-髌骨综合征

指甲-髌骨综合征(nail-patella syndrome，NPS)又名遗传性指甲-髌骨发育不良(hereditary onycho-osteo dysplasia)、Turner-Keiser 综合征或 Fong 综合征，主要临床表现包括指甲、髂骨角、膝和肘部骨质发育异常四联畸形，部分病例合并开角型青光眼及肾脏的损害。

NPS 为罕见的常染色体显性遗传病，国外报道发病率约为 1/50 万，国内鲜有报道。致病基因位于 9 号染色体长臂近端(9q34)，是由于 LMX1B 转录因子的基因编码突变引起。动物分子基因学研究已证实 LMX1B 在肢体骨骼、肾小球基膜、眼睛的胚胎发育中起着至关重要的作用。此外，多位学者曾报道本病的基因与 ABO 血型基因连锁，但并不与血型中某一基因绝对联系，即一个家族患者的血型可与另一个家族患者的血型不同。

NPS 患者临床表现以指甲发育障碍、髂骨角、膝和肘部发育不良四联征为特征。①指甲：以拇指和食指最易受累，表现为指甲薄，有纵嵴，无游离缘，表面粗糙、无光泽，有纵形条纹，部分指甲缺如。趾甲受累常较轻。手指的一个敏感征象是末节指间关节指纹消失。②髌骨：髌骨发育不全及脱位，髌骨背外侧可扪及骨样隆起，可有驼峰样突起，压之不痛。③膝关节：双髌骨位置高，发育小，活动自如，可伴有脱位，形成轻度外翻畸形。④肘关节：活动受限，提携角增大，呈外翻畸形。除了典型的临床四联征外，还可累及其他系统，如肾、眼、胃肠道、神经系统等。肾脏受累是最严重的并发症，所占比例约为 40%，表现为蛋白尿伴或不伴血尿、高血压及肾小管功能不全如尿浓缩及酸化功能异常。有的家系还可并发双肾盂双输尿管畸形。肾病呈慢性进展，偶可发展为肾衰竭。其余系统受累还可表现为开角型青光眼、肠易激综合征、四肢麻木或烧灼感、手脚发冷等。

肾活检病理组织光镜下见进行性肾小球局灶节段性硬化伴肾小管萎缩及间质纤维化。免疫荧光可有非特异性 IgM 及补体沉积。电镜下见肾小球基底膜增厚伴斑驳状局限性稀疏透亮区，呈“虫咬”样变化，为本病特征性病理改变。经磷钨酸染色证实为胶原纤维(成分有Ⅰ型和Ⅲ型胶原纤维及异常分布的Ⅳ型胶原纤维)。

本病目前无特殊治疗方法，当出现严重的骨骼畸形影响日常生活时可视情况手术治疗。对 NPS 肾脏损害多采用降压、护肾等对症治疗，发展成终末期肾病者可行肾脏替代治疗，肾衰竭患者有成功接受肾移植的报道。

第五节　先天性肾病综合征

先天性肾病综合征(congenital nephrotic syndrome，CNS)通常指出生后 3 个月内发病的肾病综合征，其原因多样(表 19-9-2)。近年来，随着分子生物学技术的飞速发展，目前约有 15 个与遗传性 CNS 有关的基因被克隆定位。

芬兰型 CNS 是目前一种较为常见的先天性肾病综合征，大多发生在芬兰及芬兰民族中，目前国内仍缺乏相应的流行病学资料。该病为常染色体隐性遗传性疾病，因祖细胞裂孔隔膜蛋白 nephrin 的编码基因 *NPHS1*(位于 19q13.1)突变所致。患儿在出生及出生后 3 个月内出现大量蛋白尿、全身水肿、低蛋白血症、腹水、反复发生感染及红细胞增多。患儿常为低体重出生儿，大胎盘(可占体重的 25%)。病情呈进行性，患儿多于 4 岁前死于感染或肾衰竭。肾脏病理早期光镜下形态基本正常，特征性变化为近端小管呈囊状扩张。电镜下显示小球足突融合。晚期出现肾小球硬化。发病机制不明，可能与肾小球基底膜糖蛋白合成障碍使通透性增高有关。

表 19-9-2　先天性肾病综合征(CNS)的原因

原因
原发性 CNS
家族遗传：
芬兰型 CNS(编码 nephrin 的基因 *NPHS1* 突变)
激素耐药性肾病(编码 podocin 的基因 *NPHS2* 突变)
Denys-Drash 综合征(编码 WT1 基因的突变)
Pierson 综合征(编码层黏蛋白 β_2 的基因 *LAMB2* 突变)
指甲-髌骨综合征(*LMX1B* 基因突变)
局灶和节段性肾小球硬化(无基因缺陷)
早期起病的肾小球疾病：
微小病变型肾病综合征
突发性膜性肾病
继发性 CNS
感染性：
先天性梅毒
先天性弓形体病
先天性巨细胞病毒
环境毒素：
汞
其他：
婴儿型 SLE
溶血尿毒综合征
Drash 综合征

诊断依据临床表现、病理改变及家族史,基因诊断对明确病因具有重要意义。母体血及羊水中甲胎蛋白(AFP)增高的同时,取羊水细胞进行 *NPHS1* 基因测序有助于产前诊断。

无特效治疗方法。尿毒症时除维持透析,可考虑行肾移植,但是部分芬兰型肾病产生抗 nephrin 的抗体后仍存在复发可能,有研究表明对这些患儿进行血浆置换可取得显著的疗效。

第六节 镰状细胞性肾病

镰状红细胞病(sickle cell disease,SCD)是常染色体隐性遗传性疾病。黑色人种多见。该病因β珠蛋白第6位谷氨酸被缬氨酸替代引起。存在纯合子和杂合子两种状态。纯合子是指从父母双方得到两个相同的异常血红蛋白基因,而杂合子是指从父母一方得到异常的血红蛋白基因。结构变异的血红蛋白聚合能力增强,降低了红细胞的柔韧性而使其呈镰形。因镰状红细胞通过肾脏循环时易发生血流淤滞,使肾脏微循环阻塞,故镰状细胞性肾病(sickle cell nephropathy)是镰状细胞病,尤其是纯合镰状细胞贫血患者最常见的并发症。

【发病机制】

镰状细胞性肾病的发病机制主要为:①肾脏髓质和乳头部相对缺氧,渗透压高和血流缓慢,易于形成微血栓导致近髓肾小球直小血管和髓袢的损伤和数目的减少,导致肾脏浓缩功能障碍和肾乳头坏死;②肾脏髓质缺血刺激前列腺素的分泌增加,导致肾脏血流量和肾小球滤过率的增加;③长期肾小球高滤过将致肾小球肥大、肾小球功能损伤和局灶节段性肾小球硬化的形成。

【病理】

最常见的病理类型有四种,按比例高低依次为局灶节段性肾小球硬化、膜增生性肾小球肾炎、血栓性微血管病及特发性镰状细胞性肾病。前三种病理表现与相应原发病理表现一致。特发性镰状细胞性肾病光镜下见肾小球毛细血管肿胀,免疫荧光检查阴性。

【临床表现】

肾脏病变表现为:①镜下血尿,可有肉眼血尿。男性常见,通常为单侧血尿,80%患者来自左肾。肾乳头坏死是其常见的原因。②15%~40%镰状红细胞病患者伴有蛋白尿,年龄超过40岁及正常血红蛋白数量少的患者发病率高。其中2/3的患者将逐渐发展为慢性肾功能不全。③青少年及成人SCD的肾病综合征的发生率为20%~40%。一旦出现肾病综合征预示肾衰竭不可避免。④多种肾小管功能异常。包括肾脏浓缩功能异常和酸中毒。⑤高血压发生率低,泌尿道感染率高。⑥急性肾衰竭占镰状红细胞性贫血住院患者的10.3%。血容量不足、心功能衰竭、横纹肌溶解、脓毒症和肾毒性药物损伤以及由肾乳头坏死和血块引起的肾后性梗阻是其主要的原因。⑦该病进展快、预后差,肾衰竭发生率达5%~10%,死亡率也较高。

【诊断】

有明确诊断的镰状红细胞病相关病史且实验室检查提示尿液异常,包括低比重尿、蛋白尿、血尿、血肌酐增高等。对有蛋白尿或肾功能损害的患者可行肾穿刺并根据病理进一步明确,仅孤立性血尿的患者没有肾活检指征。

【治疗】

镰状细胞病目前尚无根治方法,药物如羟基脲可能使镰变逆转,但不能纠正其遗传缺陷。输血及干细胞移植治疗可在一定程度上降低血黏度,从而改善微循环,增加血液灌注,提高组织氧供,减轻肾损害,缓解临床症状。对伴蛋白尿患者应用血管紧张素转换酶抑制剂或血管紧张素受体阻滞剂有益。肾衰竭者可用透析治疗。

第七节 部分或全身脂肪发育不良

部分或全身脂肪发育不良(partial or total lipodystrophy)又称 Barrgue-Simons 综合征,是一种罕见疾病,患病率约为1/10万。可分为先天性或获得性两类,表现为对称性的从头面部逐渐向下发展的皮下脂肪丢失。

【发病机制】

该病确切的病因和发病机制不明。多数学者认为先天性脂肪发育不良为常染色体隐形遗传性疾病,可能与编码1-酰基甘油-3磷酸-酰基转移酶的基因(*AGPAT2*)及编码Seipin蛋白的基因(*BSCL2*)突变有关。获得性脂肪发育不良主要是由于免疫功能紊乱造成。患者起病前常有麻疹、上呼吸道感染、水痘、HBV等前驱感染病史,并常伴有皮肌炎、系统性红斑狼疮、硬皮病、抗磷脂综合征等自身免疫性疾病。有报道约有74%的患者存在低补体C3血症,常伴有血清C3致肾炎因子(C3 nephritic factor,C3NeF)的出现,但其他补体水平正常。C3NeF通过激活补体旁路途径,过多消耗C3而导致低补体C3血症,并形成膜攻击复合物(membrane attack complex,MAC),MAC在细胞膜上形成小孔,使水分子自由通过胞膜,致细胞内渗透压降低,细胞溶解,但其导致该病特征性的皮下脂肪丢失的具体机

制不详。

【临床表现】

Barrgue-Simons 综合征多于儿童期或青春期起病，男女患病人数约为 1∶4。该病具有特征性脂肪丢失方式，依面部、颈部、上肢、胸部、腹部顺序逐渐向下发展，且皮下脂肪减少呈两侧对称，伴有下肢脂肪沉积者为 Laignel-Lavastine 型，下肢正常者为 Weir-Mitchell 型。患者外貌特殊：病变区域明显消瘦，骨性结构或肌肉轮廓凸显，浅表静脉显露，与非病变区形成明显差异。此外，该病常并发其他代谢异常包括糖耐量减低、胰岛素抵抗、糖尿病、高脂血症（主要为高甘油三酯血症）、脂肪肝、冠状动脉粥样硬化性心脏病等，且严重程度及发生率与皮下脂肪丢失程度正相关。Barrgue-Simons 综合征患者中膜增生性肾小球肾炎的发生率约为 22%，与低补体 C3 有关，病理学改变包括系膜细胞增生、系膜基质增多、毛细血管壁增厚，部分患者肾功能进行性减退至终末期肾病。

【诊断】

Barrgue-Simons 综合征的诊断主要依赖于临床体格检查，CT、MRI、B 超等评价脂肪含量、分布的检查不是必须的。诊断标准如下：①必要条件：由面部、颈部、上肢、胸部、腹部逐渐发展的两侧对称的皮下脂肪减少。②次要标准：a. 临床表现：儿童期或青春期起病，伴有自身免疫性疾病；b. 实验室检查：低补体 C3 血症，C3 致肾炎因子阳性，蛋白尿，肾脏活检示膜增生性肾小球肾炎，经皮褶厚度测量、B 超、CT、MRI 或双能 X 线吸收测量法证实的特征性的皮下脂肪分布。

【治疗】

Barrgue-Simons 综合征目前尚无有效治疗方法。现有治疗手段主要包括药物及手术治疗。文献报道胰岛素增敏剂对部分患者有效，噻唑烷二酮类药物作用于过氧化物酶体增殖物激活受体 γ(PPARγ)，刺激脂肪细胞分化与增殖，进而可能达到治疗作用并改善患者的糖脂代谢。近年来，国外研究较多的是瘦素在治疗全身性脂肪发育不良中的作用。手术治疗的目的主要为改善面部外观，已尝试许多手术方式，包括脂肪移植、皮下脂肪细胞注射，但不久皮下脂肪往往再次丢失。该病患者的预后主要取决于肾脏损害程度，因此监测血压、蛋白尿、肾功能指标非常重要。并发膜增生性肾小球肾炎的患者可应用糖皮质激素及细胞毒性药物治疗，终末期肾病患者可行肾脏替代治疗。

参考文献

1. Jais JP, Knebelmann B, Giatras I, et al. X-linked alport syndrome: natural history and genotype-phenotype correlations in girls and women belonging to 195 families: a"European Community Alport Syndrome Concerted Action"study. J Am Soc Nephrol, 2003, 14(10): 2603-2610.

2. Slajpah M, Gorinsek B, Berginc G, et al. Sixteen novel mutations identified in COL4A3, COL4A4, and COL4A5 genes in Slovenian families with Alport syndrome and benign familial hematuria. Kidney Int, 2007, 71(12): 1287-1295.

3. Voskarides K, Damianou L, Neocleous V, et al. COL4A3/COL4A4 mutations producing focal segmental glomerulosclerosis and renal failure in thin basement membrane nephropathy. J Am Soc Nephrol, 2007, 18(11): 3004-3016.

4. Feriozzi S, Schwarting A, Sunder-Plassmann G, et al. Agalsidase alfa slows the decline in renal function in patients with Fabry disease. Am J Nephrol, 2009, 29(5): 353-361.

5. Tsuboi K, Yamamoto H. Clinical observation of patients with Fabry disease after switching from agalsidase beta(Fabrazyme) to agalsidase alfa(Replagal). Genet Med, 2012, 14(9): 779-786.

6. Lemley KV. Kidney disease in nail-patella syndrome. Pediatr Nephrol, 2009, 24(12): 2345-2354.

7. Jalanko H. Congenital nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol, 2009, 24(11): 2121-2128.

8. Caridi G, Trivelli A, Sanna-Cherchi S, et al. Familial forms of nephrotic syndrome. Pediatr Nephrol, 2010, 25(2): 241-252.

第十章　泌尿道感染

尤莉　陈靖

第一节　概　　述

泌尿道感染(urinary tract infection,UTI)是由各种病原体在泌尿系统异常繁殖所致的尿路急性或慢性炎症,简称尿感。尿感是常见的感染性疾病,其发病率和年龄、性别密切相关,女性常见,约50%的妇女在其一生中曾患过尿感,性生活活跃期的年轻女性尿感的发生率高,膀胱炎发生率约为5例/千人年。男性发病率较低,50岁以下的健康男性年发病率为0.5～0.88例/千人年。老年人群发病率明显上升,长期卧床的老年女性和男性增高至53%和37%,留置尿管相关的尿感是最常见的医院内获得性感染。

【病原体】

95%以上的尿感由单一细菌引起,最常见的病原体为大肠埃希杆菌,占90%的门诊患者和50%住院患者,其次是腐生性葡萄球菌,是引起女性(尤其年轻女性)急性尿感的重要原因。复杂性尿感虽然也以大肠埃希杆菌最为多见,但不足5%,葡萄球菌属、克雷伯杆菌属、假单胞菌属、沙雷菌属和肠杆菌属的细菌明显增多,且病原体多对抗生素耐药。真菌感染(主要为念珠菌属)多发生于留置导管、糖尿病、使用广谱抗生素或免疫抑制剂的患者。某些病毒感染可累及尿路,临床多无症状,但腺病毒Ⅱ型感染可引起学龄期儿童急性出血性膀胱炎。支原体感染少见,但能引起急性尿道综合征。多种病原体混合感染仅见于长期放置导尿管、尿道异物(结石或肿瘤)、尿潴留伴反复器械检查以及尿道-阴道(肠道)瘘等患者。近年来,随着抗生素和免疫抑制剂的广泛应用和人口老龄化,尿路感染病原体谱发生了明显变化,革兰阳性(G^+)菌与真菌性尿感的发病率增多,耐药甚至耐多药病原体也呈现明显增加趋势。

【发病机制】

(一)感染途径

1. 上行感染　是指病原体经尿道进入膀胱、输尿管和肾盂肾盏导致的感染,是尿感最常见的感染途径,可累及单侧或双侧。正常人前尿道、尿道口周围及女性阴道前庭都有细菌存在,但一般不引起感染。尿路器械使用、性交引起尿道损伤、排尿终末时后尿道尿液的反流等因素有可能导致细菌进入膀胱。但正常膀胱具有清除病原体的功能,是机体防御尿感的重要场所,其机制包括:①不断排尿清除绝大部分细菌;②尿中含有抑菌因素,如低pH、过分高张或低张、高浓度尿素和有机酸、溶菌酶等;③膀胱黏膜分泌杀菌分子;④膀胱表面黏多糖、尿中各种寡糖和糖蛋白、Tamm-Horsfall蛋白、分泌性IgA和乳铁蛋白等均能有效抑制细菌与黏膜受体的结合,阻断细菌的黏附作用。因此,只有当防卫机制受损、并出现诱发因素时才可能发生尿感。

各种原因引起的膀胱-输尿管反流(vesicoureteral reflux,VUR)和肾内反流是致病菌进一步上行引起肾脏炎症以及肾盂肾炎的重要病理基础。正常成人输尿管末端插入膀胱壁肌肉组织中形成膀胱-输尿管瓣,当排尿时膀胱肌肉收缩可压迫输尿管,防止尿液反流。在婴幼儿中,胚胎发育异常是导致原发性VUR的主要原因。在成人,脊柱损伤以及膀胱肿瘤、前列腺肥大、尿道结石患者都可出现不同程度的VUR,VUR可导致病原菌上行感染到达肾盂,而肾内反流则是将感染自肾盂扩散至肾皮质的重要因素。

此外,肾脏髓质由于血供较少、氧分压偏低,加上高渗和氨浓度过高,可影响巨噬细胞的移动和活性,抑制补体激活,从而损伤免疫防御机制,使病原体易于生长繁殖。

2. 血行感染　仅占泌尿道感染的3%以下。肾脏血流量占心搏量的20%～25%,因此血液中病原体很容易到达肾脏,然而仅某些病原体具有致病性,主要是金黄色葡萄球菌、沙门菌属、绿脓杆菌和念珠菌属。正常肾脏能抵御血源性大肠杆菌等尿感常见致病菌的侵袭,但是当肾脏结构或功能受损时,如尿路梗阻、瘢痕或肾小管内药物沉积引起肾内梗阻、血管异常(肾血管收缩、高血压等)、钾缺乏、多囊肾、糖尿病、应用止痛药、肾脏损伤等,则易感性明显增加。

(二)易感因素

1. 尿路梗阻　各种原因引起的泌尿道梗阻,如肾及输

尿管结石、尿道狭窄、泌尿道肿瘤、前列腺肥大等均可引起尿液潴留，使细菌容易繁殖而产生感染；妊娠子宫压迫输尿管、肾下垂或肾盂积水等均可使尿液排泄不畅而患本病。

2. 泌尿系统畸形或功能异常　如肾发育不全、多囊肾、海绵肾、铁蹄肾、双肾盂或双输尿管畸形及巨大输尿管等，均易使局部组织对细菌抵抗力降低；神经源性膀胱的排尿功能失常导致尿潴留和细菌感染。

3. 留置尿管及器械检查　留置尿管、膀胱镜检查、泌尿道手术均可引起局部黏膜损伤，并把前尿道的致病菌带入膀胱或上尿路而致感染。据统计，一次导尿后持续性菌尿的发生率为1%～2%；留置尿管4天以上，则持续性菌尿的发生率高达90%以上，并有致严重肾盂肾炎和革兰阴性败血症的危险。

4. 女性尿路解剖生理特点　女性尿道口与肛门接近，尿道长度较男性短，仅3～5cm，且直而宽，尿道括约肌作用较弱，故细菌易沿尿道口上升至膀胱。尿道周围的局部刺激（如月经期）、妇科疾病（阴道炎、宫颈炎等）、性激素变化（妊娠期、产后及性生活时）等均可导致阴道、尿道黏膜改变而利于致病菌入侵。且男性分泌的前列腺液具有抗菌作用。故成年女性尿感的发生率高于男性8～10倍。

5. 机体抵抗力减弱　高龄及全身疾病如糖尿病、高血压、慢性肾脏疾病、慢性腹泻、长期使用肾上腺皮质激素等使机体抵抗力下降，尿路感染的发生率较高。

（三）免疫反应　在尿路感染，尤其是肾盂肾炎的发病过程中，机体可针对病原体抗原产生获得性免疫反应，如血中IgG、IgM明显升高，尿中出现大量分泌型IgA，肾间质和黏膜下T细胞浸润等。然而这些特异性反应在尿感中的确切作用至今未明，它们一方面有利于清除细菌，另一方面也可能导致组织损伤进行性加重。自身免疫反应在肾盂肾炎中的作用处于推测阶段。

慢性肾盂肾炎时肾脏病变不断进展的机制尚未明了。其肾脏组织中大量单核细胞浸润是否提示自身免疫反应的存在，目前尚无定论。近来有观点认为，肾盂肾炎急性期化脓性病变是预示肾脏缩小和慢性瘢痕形成的最重要因素，如果急性期化脓被有效抑制后，持续性轻度感染并不会导致慢性肾盂肾炎，各种免疫反应似乎不起关键作用。

【临床表现】

尿路感染的临床表现多种多样，以尿路刺激症状多见，典型的尿路刺激症状包括尿频、尿急、尿痛和排尿困难，这些症状常常并存。尿频指排尿次数增加，正常人平均排尿4～6次/昼和0～2次/夜。尿急是指一有尿意即要排尿，常常出现尿失禁。尿痛是由于排尿时病损部位受刺激而产生疼痛或烧灼感。不同种类尿感临床表现上有所差别，一些患者可以没有典型尿路刺激症状。

（一）分类　尿感根据感染部位可分为上尿路感染（肾盂肾炎、输尿管炎）和下尿路感染（膀胱炎、尿道炎）；根据临床有无症状可分为有症状尿感和无症状尿感；根据有无尿路异常（如梗阻、结石、畸形、膀胱输尿管反流等）又分为复杂性尿感和非复杂性尿感。

（二）不同类型尿路感染的临床表现

1. 急性单纯性膀胱炎　常见于健康年轻女性，临床主要表现为典型的尿路刺激症状和耻骨上疼痛，一般无明显的全身感染症状。

2. 反复发作性膀胱炎　膀胱炎反复发作主要源于重新感染，少数为复发。重新感染是抗感染治疗后细菌消失，停止治疗后由不同的致病菌重新引起的感染。一般在停药6周或在细菌学检查和尿液检查持续正常3周后发生的再次感染，支持重新感染。复发是指治疗后细菌消失，但停药后6周内复发，致病菌与前次相同。

3. 急性单纯性肾盂肾炎　可出现明显的全身感染症状，表现为寒战、发热，可伴恶心、呕吐，体温多在38～39℃，甚至高达40℃，伴或不伴腰痛、尿路刺激症状。可以合并菌血症，但很少出现革兰阴性杆菌脓毒症。体检可以发现肋脊角区或季肋点压痛和肾区叩击痛。

4. 复杂性尿感　可表现为无症状菌尿、膀胱炎、肾盂肾炎。主要见于泌尿系统解剖和（或）结构异常、基础肾脏病变和全身性病变导致机体抵抗力降低的个体，容易出现耐药菌株的感染。

5. 无症状尿感　患者无任何尿路感染症状，排除尿液污染后，连续2次清洁中段尿培养的细菌菌落计数均≥10^5 CFU/ml而<10^5 CFU/ml，且为相同菌株。致病菌多为大肠埃希杆菌，主要见于糖尿病、孕妇、老年患者、肾移植受者、留置尿管者。

【辅助检查】

（一）尿液检查

1. 尿沉渣镜检　尿液外观一般混浊伴腐败味，40%～60%急性尿感的患者会出现镜下血尿，甚至出现肉眼血尿，尿蛋白定性与定量检查一般正常。脓尿即尿白细胞增多，未离心新鲜尿液白细胞≥10个/mm^3或离心尿液白细胞≥5个/高倍视野（≥5/HP）。测定白细胞酯酶活性可反映尿液中白细胞的数量，当白细胞超过10个/mm^3时呈阳性反应，其敏感性和特异性分别为75%～96%和94%～98%。另外，亚硝酸盐是试纸法筛检尿路感染的特异性指标之一。尿路感染多由革兰阴性杆菌引起，多数革兰阴性菌具有硝酸盐还原酶，能将硝酸盐转化为亚硝酸盐，利用亚硝酸盐与试纸的重氮盐反应，使试纸变色，从而反映有无革兰阴性杆菌感染，具有一定的特异性，但敏感性略低，仅50%左右。

2. 病原体检查　①清洁中段尿培养：传统标准将清洁中段尿培养菌落计数≥10^5 CFU/ml称为有意义的菌尿，如无尿路感染症状，则要求连续2次培养菌落计数均≥10^5

CFU/ml，且2次菌株相同。临床上部分尿感患者，菌落计数可以 $<10^5$ CFU/ml，可能与早期抗感染治疗等因素有关。②膀胱穿刺尿细菌培养：是诊断尿路感染最准确的方法，符合率为100%。穿刺点在耻骨联合上1cm处，常规消毒局部麻醉后，穿刺针在穿刺点垂直刺入，抽取尿20～30ml送培养。由于抗生素的广泛应用，导致耐药菌株的大量出现，因此，尿液培养的同时，应常规进行细菌药物敏感试验以指导用药。

（二）尿路感染的定位诊断检查　尿酶[如乳酸脱氢酶、β-葡萄糖醛酸酶、N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶（NAG酶）等]测定、肾脏浓缩功能及抗体包裹细菌的检测、膀胱冲洗后尿培养等有助于上下尿路感染的定位诊断。

（三）影像学检查　复杂性尿感，尤其临床怀疑存在泌尿道畸形和（或）梗阻时应行影像学检查，根据不同情况选用B超、静脉肾盂造影、逆行造影、CT、磁共振或放射性核素肾显像等。

【诊断】

2011年6月美国CDC更新调整了尿路感染的诊断标准，新标准详细区分了采集标本时留置有尿管、采集标本48小时内拔除尿管和48小时内未留置尿管3种情形，取消了无症状菌尿症这一诊断类型，取而代之为无症状性尿感，并将继发于血行感染作为诊断无症状性尿感的必要条件之一。

新版诊断标准如下：

（一）有症状的尿感（symptomatic urinary tract infection，SUTI）　需至少满足下列标准之一：

1. 在采集尿液标本时患者尚留置尿管或采集标本前48小时患者拔除了尿管，具备下列症状或体征之一，无其他原因可以解释：发热（>38℃）、耻骨上压痛、肋脊角疼痛/压痛；且一次尿培养的菌落计数 $\geq 10^5$ CFU/ml，培养出的微生物不多于2种。如尿培养菌落计数不能满足上述标准，则尿液分析结果至少满足以下1项：①白细胞酯酶和（或）亚硝酸盐试纸阳性。②脓尿。③未离心的新鲜尿液在革兰染色检查中发现微生物；且一次尿培养的菌落计数 $\geq 10^3$ 而 $<10^5$ CFU/ml，培养出的微生物不多于2种。

2. 在采集标本时及之前48小时内患者均未有留置尿管，具备下列症状或体征之一，无其他原因可以解释：年龄≤65岁的患者发热（>38℃）、尿频、尿急、排尿困难、耻骨上压痛、肋脊角疼痛/压痛；且一次尿培养的菌落计数 $\geq 10^5$ CFU/ml，培养出的微生物不多于2种。如尿培养菌落计数不能满足上述标准，则尿液分析结果至少满足以下1项：①白细胞酯酶和（或）亚硝酸盐试纸阳性。②脓尿。③未离心的新鲜尿液在革兰染色检查中发现微生物；且一次尿培养的菌落计数 $\geq 10^3$ 而 $<10^5$ CFU/ml，培养出的微生物不多于2种。

3. ≤1岁的患者不管是否留置尿管，具有发热（>38℃）、体温过低（<37℃）、呼吸暂停、心跳过缓、小便困难、倦怠或呕吐中任一项而没有其他原因可以解释，且尿液培养阳性 $\geq 10^5$ CFU/ml，培养出的微生物不多于2种。如尿培养菌落计数不能满足上述标准，则尿液分析结果至少满足以下1项：①白细胞酯酶和（或）亚硝酸盐试纸阳性。②脓尿。③未离心的新鲜尿液在革兰染色检查中发现微生物；且一次尿培养的菌落计数 $\geq 10^3$ 而 $<10^5$ CFU/ml，培养出的微生物不多于2种。

（二）无症状性尿感（asymptomatic bacteremic urinary tract infection，ABUTI）　患者不论是否留置尿管，缺乏尿感的症状或体征；且一次尿培养出的菌落计数 $\geq 10^3$ CFU/ml 而 $<10^5$ CFU/ml，培养出的微生物不多于2种尿路病原菌（包括：革兰阴性杆菌、葡萄球菌属、酵母菌、β溶血链球菌、肠球菌属、阴道加德纳菌、尿气球菌、棒状杆菌（尿素酶阳性）；且一次血培养阳性，培养出与尿培养相同的尿路病原菌，如果培养出的病原菌为常见共生菌则需2次血培养阳性。

（三）其他泌尿道感染（肾、输尿管、膀胱、尿道、腹膜后周围组织或肾周腔隙）　符合下列标准之一：

1. 从患者受侵部位体液（非尿液）或组织培养中分离出病原菌。

2. 在直接检查、外科手术或组织病理学检查中发现脓肿或其他感染证据。

3. 患者有下列症状或体征中的2项或以上，没有其他已知原因：发热（>38℃），相关部位局部疼痛或压痛，并且至少符合如下之一：①受侵部位有脓性分泌物；②从血中培养出的病原菌与疑似感染部位一致；③放射学的感染证据，例如超声、CT、MRI或放射性核素扫描（镓、锝）异常。

4. ≤1岁的患者，至少符合下列症状或体征中的1项，没有其他已知的原因：发热（>38℃）、体温过低（<37℃）、呼吸暂停、心跳过缓、小便困难、倦怠或呕吐；且至少符合如下之一：①受侵部位有脓性分泌物；②从血中培养出的病原菌与疑似感染部位一致；③放射学的感染证据；④临床医师诊断的肾、输尿管、膀胱、尿道、腹膜后周围组织或肾周腔隙感染；⑤临床医师开始适当的肾、输尿管、膀胱、尿道、腹膜后周围组织或肾周腔隙感染治疗。

【鉴别诊断】

1. 全身感染性疾病　上尿路感染的全身症状较明显，易误诊为流行性感冒、疟疾、脓毒症、伤寒，通过病史询问，注意有无尿路刺激征，以及肾区叩压痛、尿常规及细菌学检查等可以鉴别。

2. 肾乳头坏死　半数以上的肾乳头坏死发生于糖尿病患者，多继发于尿路感染，也可见于滥用非甾体类抗炎药及尿路梗阻者。肾乳头对缺血敏感，当肾小动脉血流缓慢，

缺血到一定程度，则发生肾乳头坏死。临床表现与典型的肾盂肾炎相似，但坏死组织脱落从尿中排出可引起肾绞痛、肾功能不全甚至肾衰竭，梗阻也可引起严重的脓毒症。逆行肾盂造影可见肾乳头不规则、肾盂（肾盏）扩张和造影剂侵入肾实质围绕肾乳头形成月牙形的“环形征”。

3. 急性尿道综合征　也称无菌性尿频排尿不适综合征，有时与下尿路感染的临床症状相似，但前者尿沉渣镜检正常，尿细菌检查阴性。急性尿道综合征约占尿路刺激征的30%，病因不明，可能与局部刺激、性生活导致的创伤、外用避孕药的使用有关，部分患者可能与焦虑性神经官能症有关。

【治疗】

尿路感染治疗的目的在于缓解症状、清除潜在感染源、预防和治疗全身脓毒血症、预防并发症。治疗应根据细菌培养及药敏结果选择抗生素，且应选择肾毒性小、不良反应少、尿液内有较高药物浓度的抗生素。还应根据病变的部位、病情的严重程度及是否存在复杂因素而合理用药和确定疗程。病情严重者应联合用药。近年来，由于广谱抗生素的广泛应用，使得产气荚膜杆菌/梭状芽胞杆菌/破伤风杆菌所致的难治性腹泻越来越多见，而以往首选的药物如甲氧苄啶、氟喹诺酮类的耐药性日渐增多，非复杂性尿感的抗生素应用开始倾向于窄谱类药物。窄谱类抗生素的应用有赖于正确的诊断及细菌培养和药敏结果，也和地方性细菌耐药监测结果及药物的可及性密切相关。药物疗效的判断标准为：①有效：治疗后复查尿沉渣镜检与细菌学检查阴性；②治愈：抗生素疗程结束后，尿沉渣镜检与细菌学检查阴性，在停止抗菌药后2周、4周和6周追踪复查尿细菌学检查仍为阴性；③失败：在治疗后仍持续有菌尿。

第二节　肾盂肾炎

肾盂肾炎（pyelonephritis）是指肾脏及肾盂的炎症，大都由细菌感染引起，常伴有下尿路炎症。根据临床病程及症状，肾盂肾炎可分为急性及慢性两期，慢性肾盂肾炎是导致慢性肾功能不全的重要原因。

【临床表现】

（一）急性肾盂肾炎　本病可发生于各种年龄，以育龄妇女最多见。起病急骤，主要有下列症状：

1. 一般症状　高热、寒战，体温多在38～39℃之间，甚至高达40℃。热型不一，一般呈弛张型，也可出现间歇型或稽留型。常伴头痛、全身酸痛、热退时大汗等。

2. 泌尿系症状　患者有腰痛，多为钝痛或酸痛，程度不一。少数有腹部绞痛，沿输尿管向膀胱方向放射。体检时在上输尿管点（腹直肌外缘与脐平线交叉点）或肋腰点（腰大肌外缘与第12肋交叉点）有压痛，肾区叩痛阳性。患者常有尿频、尿急、尿痛等尿路刺激症状，在上行性感染时，可先于全身症状出现。儿童患者的泌尿系症状常不明显，起病时除高热等全身症状外，常有惊厥、抽搐发作。

3. 胃肠道症状　可有食欲缺乏、恶心、呕吐，个别患者出现中上腹或全腹疼痛。

（二）慢性肾盂肾炎　以往将病程超过半年或1年者称为慢性肾盂肾炎，现在认为肾盂肾盏有瘢痕形成、变形、积水，肾脏外形不光滑，或两肾大小不等才称慢性肾盂肾炎。慢性肾盂肾炎是由于反复尿路感染造成的慢性小管间质疾病的病因之一，患者常存在慢性梗阻性肾结石或膀胱输尿管反流。其临床表现较为复杂，有时仅表现为无症状性菌尿。半数以上患者有急性肾盂肾炎既往史，其后出现乏力、低热、厌食及腰酸腰痛等症状，并伴有尿路刺激征，但症状较急性期轻。患者可有肾小管功能损害，如尿浓缩功能减退、夜尿增多及肾小管性酸中毒等。慢性肾盂肾炎容易反复发作，且病变逐渐进展，至晚期则出现慢性肾衰竭（氮质血症甚至尿毒症）。慢性肾盂肾炎也是产生肾性高血压的重要原因，这可能与患者高肾素血症、缩血管物质异常作用、血管硬化狭窄等有关。少数患者切除一侧病肾后，高血压得以改善。

【辅助检查】

急性期可有急性炎症表现，如血白细胞数升高和中性粒细胞百分比增高等。

1. 尿沉渣镜检　表现为脓尿，白细胞脂酶试验呈阳性反应，还可发现白细胞管型、菌尿，有时可伴显微镜下血尿或肉眼血尿，尤其是布鲁杆菌、奴卡杆菌及放线菌（包括结核杆菌）感染时。偶见微量蛋白尿，如有较多蛋白尿则提示肾小球受累及。

2. 尿细菌学检查　95%以上由革兰阴性菌引起，在性活跃妇女可出现腐生性葡萄球菌和粪肠球菌。除特殊情况外，尿培养出现2种以上细菌多提示标本污染。以往认为清洁中段尿培养菌落计数 $>10^5$ CFU/ml 有临床意义，$<10^4$ CFU/ml 为污染所致。2011年6月美国CDC新版的尿路感染诊断标准对于留置尿管与否的不同情况作了明确的定义（详见本章第一节“概述”）。

3. 尿感定位检查　包括侵袭性检查和非侵袭性检查。双侧输尿管导管法准确性很高，但必须通过膀胱镜或经皮穿刺肾盂取尿，故为创伤性检查而不常用。膀胱冲洗法简便易行，临床常用，且准确度大于90%。具体方法为从导尿管中注入2%新霉素溶液40ml使膀胱灭菌，再以盐水冲洗，然后收集流入膀胱内的尿液作培养，每10分钟取尿标本1次，连续3次。如为膀胱炎，细菌培养应为阴性；如为肾盂肾炎，则为阳性，且菌落数依次上升。

非侵袭性检查包括尿浓缩功能、尿酶以及免疫反应检

测。急慢性肾盂肾炎常伴肾小管浓缩功能障碍，但此试验不够敏感，不能作为常规检查。部分肾盂肾炎患者尿中乳酸脱氢酶或N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶(NAG)可升高，但缺乏特异性，迄今能有助于尿感定位的尿酶仍在研究中。近来应用较多的是检测尿中抗体包裹细菌，来自肾脏的细菌有抗体包裹，而来自膀胱的细菌无抗体包裹，因此可用于区分上下尿路感染，但准确性仅33%。另外，尿β_2-微球蛋白测定也有助于鉴别上、下尿路感染，上尿路感染易影响肾小管对小分子蛋白质的再吸收，尿β_2-微球蛋白升高，而下尿路感染尿β_2-微球蛋白不会升高。有文献报道血清C反应蛋白在肾盂肾炎时明显增高，且可反映治疗效果，而急性膀胱炎时并不升高。但由于其他感染时C反应蛋白也能升高，故影响了该试验的敏感性。

4. X线检查　由于急性泌尿道感染本身容易产生膀胱输尿管反流，故静脉或逆行肾盂造影宜在感染消除后4～8周进行。急性肾盂肾炎以及无并发症的复发性尿感并不主张常规作肾盂造影。对慢性或久治不愈患者，视需要可分别行尿路平片、静脉肾盂造影、逆行肾盂造影及排尿时膀胱输尿管造影，以检查有无梗阻、结石、输尿管狭窄或受压、肾下垂、泌尿系先天性畸形以及膀胱输尿管反流现象等。

5. 放射性核素肾图检查　可了解分肾功能、尿路梗阻、膀胱输尿管反流及膀胱残余尿情况。急性肾盂肾炎的肾图特点为高峰后移，分泌段出现较正常延缓0.5～1.0分钟，排泄段下降缓慢；慢性肾盂肾炎分泌段斜率降低，峰顶变钝或增宽而后移，排泄段起始时间延迟，呈抛物线状。但上述改变并无明显特异性。

6. 超声波检查　是目前应用最广泛、最简便的方法，它能筛选泌尿道发育不全、先天性畸形、多囊肾、肾动脉狭窄所致的肾脏大小不匀、结石、肾盂重度积水、肿瘤及前列腺疾病等。

【诊断与鉴别诊断】

急性肾盂肾炎一般有典型症状和尿液异常发现，诊断不难。如仅有高热而尿路症状不明显者，应与各种发热性疾病相鉴别。腹痛、腰痛明显者要与胆囊炎、阑尾炎、盆腔炎、肾周脓肿等鉴别，一般经多次尿液检查后即能确诊。慢性肾盂肾炎的泌尿道症状不明显，尿常规无明显改变或尿液异常间歇出现，易被误诊。在女性，凡有不明发热、腰酸、乏力、轻度泌尿道症状者均应考虑本病的可能性，须反复检查尿常规及培养以寻找证据。伴高血压的慢性肾盂肾炎需与原发性高血压相鉴别。此外，尚需与下列疾病鉴别：

1. 肾结核　泌尿道、生殖道结核常同时伴发，是最常见的肺外结核，多系血行性感染。急性期有发热(低热)、盗汗、乏力、腰痛、尿频、尿急、尿痛、血尿等症状，约20%病例可无临床表现，又称寂静型尿感。数年后肾实质破坏，结核的肉芽肿干酪样变先累及髓质和乳头区，继而乳头坏死，肾盂肾盏变形，皮质变薄，偶可累及肾周围组织。肾结核后期肾功能受损，膀胱挛缩。肺部X线检查，前列腺、附睾及盆腔结核的检出有助于此病的诊断。尿液检查可有血尿(镜下血尿或肉眼血尿)和脓尿，尿结核菌培养阳性，检出率为90%以上。聚合酶链反应(PCR)也可用于尿结核杆菌的检测，阳性率高达95%，但应注意假阳性。而静脉肾盂造影仅能发现较晚期的病例。

2. 慢性肾小球肾炎　如有水肿、大量蛋白尿则鉴别不难。肾盂肾炎的尿蛋白量一般在1～2g/d以下，若>3g则多属肾小球病变。但本病与隐匿性肾炎较难鉴别，后者尿常规中有较多红细胞，而肾盂肾炎则以白细胞为主。此外，尿培养、长期观察患者有无低热、尿频等症状亦有助于鉴别。

3. 前列腺炎　50岁以上的男性因有前列腺增生、肥大、放置导尿管、膀胱镜检等易得此病。急性前列腺炎除畏寒发热、血白细胞总数升高外，可有腰骶和会阴部疼痛以及尿频、尿痛。尿液检查有脓细胞，与急性膀胱炎易相混淆。慢性前列腺炎除尿检异常外临床症状多不明显。前列腺按摩得到的前列腺液中白细胞数>10个/HP及前列腺B超有助于鉴别诊断。

【治疗】

(一) 一般治疗　应鼓励患者多饮水，勤排尿，以降低髓质渗透压，提高机体吞噬细胞的功能，并冲洗掉膀胱内的细菌。有发热等全身感染症状应卧床休息。可服用碳酸氢钠(1g，3次/日)碱化尿液，以减轻膀胱刺激症状，有诱发因素者应加以治疗，如肾结石、输尿管畸形等。

(二) 抗感染治疗　抗感染治疗最好在尿细菌培养及药物敏感试验指导下进行。

1. 急性肾盂肾炎　初发的急性肾盂肾炎可选用复方磺胺甲噁唑(SMZ-TMP)2片，每日2次；或诺氟沙星0.2g，每日3次；疗程7～14天。治疗72小时后需根据治疗效果评估是否续用。感染严重有败血症者宜静脉给药，最好根据尿细菌培养结果选用敏感药物。美国感染性疾病协会推荐氟喹诺酮类或氨基糖苷类单用或联用阿莫西林或超广谱头孢菌素，或联用氨苄西林的方案。真菌感染可用酮康唑0.2g，每日3次；或氟康唑50mg，每日2次治疗。

新生儿、婴儿和5岁以下的幼儿患急性肾盂肾炎多数伴有泌尿道畸形和功能障碍，故不易根除，但有些功能障碍如膀胱输尿管反流可随年龄增长而消失。一次性或多次尿感在肾组织中可形成局灶性瘢痕，甚至影响肾发育。近年来主张用药前尽可能先做中段尿细菌培养，停药后第2、4、6周应复查尿培养，以期及时发现和处理。

2. 慢性肾盂肾炎　急性发作者按急性肾盂肾炎治疗，反复发作者应通过尿细菌培养确定菌型，明确此次再发是

复发或重新感染。

复发的常见原因有：①尿路解剖或功能异常，引起尿流不畅；可通过静脉肾盂造影或逆行肾盂造影确诊，如有明显解剖异常情况存在，需手术加以纠正；如果梗阻因素难以解除，则根据药敏选用恰当抗生素治疗6周。②抗菌药物选用不当或剂量和疗程不足，常易复发；可按药敏选择用药，治疗4周。③由于病变部位瘢痕形成，血供差，病灶内抗菌药物浓度不足；可试用较大剂量杀菌类型抗生素治疗，如头孢菌素、氨苄西林、羧苄西林、奈替米星等，疗程6周。

1年内如尿感发作在3次或3次以上者又称复发性尿感，可考虑长程低剂量治疗。一般选毒性低的抗菌药物，如复方磺胺甲噁唑或呋喃妥因每晚1粒，服用1年或更长，约60%者菌尿转阴。男性因前列腺炎引起复发者，宜同时治疗慢性前列腺炎，疗程宜长达3个月，必要时手术切除病变（增生、肿瘤）的前列腺。

妇女的尿感再发，85%是重新感染，可按首次发作的治疗方法处理，并嘱患者重视尿感的预防。同时应全面检查有无易感因素存在，予以去除。

【预防】

对慢性肾盂肾炎患者要增强体质，提高机体的防御能力。消除各种诱发因素如糖尿病、肾结石及尿路梗阻等。积极寻找并去除炎性病灶，如男性的前列腺炎、女性的尿道旁腺炎、阴道炎及宫颈炎。减少不必要的导尿及泌尿道器械操作，如必须保留导尿应预防性应用抗菌药物。女性再发与性生活有关者，应于性生活后即排尿，并内服1剂SMZ-TMP。怀孕期及月经期更应注意外阴清洁。更年期服用尼尔雌醇1～2mg，每月1～2次，可增强局部抵抗力。

第三节　膀　胱　炎

膀胱炎(cystitis)可分为急性膀胱炎和频发性膀胱炎，常合并肾盂肾炎或前列腺炎。急性膀胱炎一般无明显全身症状，常表现为尿频、尿痛、尿急、排尿困难、下腹部不适等尿路刺激症状。尿常规检查可见脓尿、血尿。尿培养菌尿阳性。频发性膀胱炎也可分为复发和重新感染，往往是有特殊菌感染及轻度混合性感染或有易感因素存在。对急性单纯性膀胱炎的治疗一般予单剂量或短期的1～3天抗菌药物治疗，较长期治疗相比，短期治疗也能有效控制感染，且具有良好的依从性、低花费和副作用发生率低的优势。单剂量如SMZ2g，TMP0.4g，SMZ-TMP2片，阿莫西林3g顿服。呋喃妥因(100mg，每日4次)也具有良好的作用，且大肠杆菌、革兰阳性球菌(包括粪肠球菌)、大部分革兰阴性菌属对其耐药率低，但其疗程需要7天。如遇频发性膀胱炎，需先经验治疗使用抗生素，再根据药敏按慢性肾盂肾炎一样治疗。氟喹诺酮类是常见的经验用药，其耐受性好，可

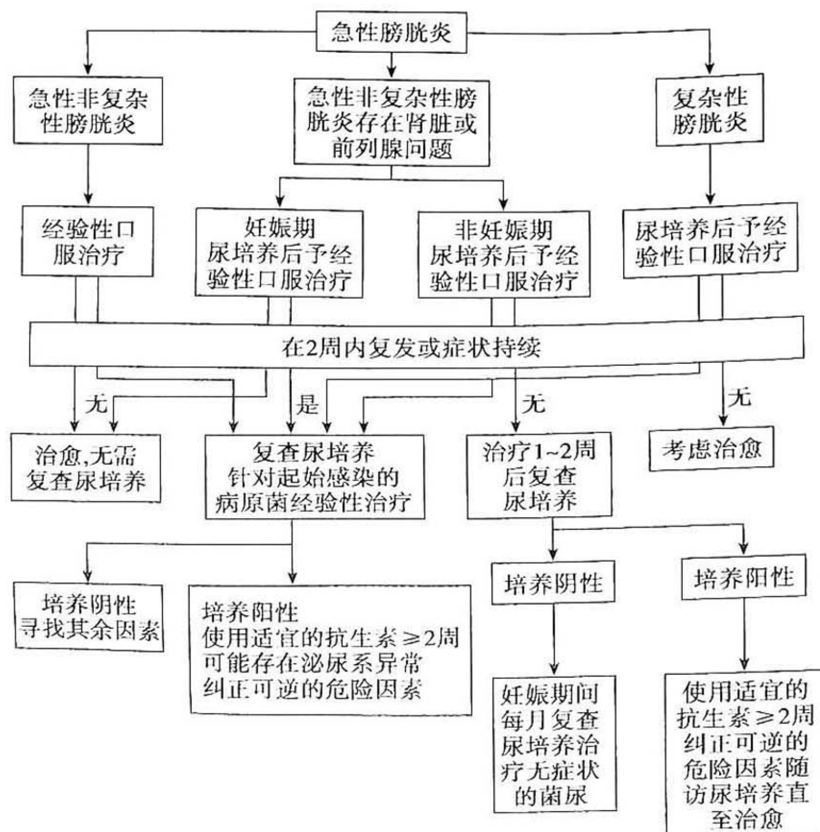


图19-10-1　急性膀胱炎的治疗流程

覆盖大多数病原菌，在泌尿道浓度高。如使用24～48小时仍未改善，需再次行尿培养及行B超或CT检查，了解泌尿道有无病理改变。创伤性检查建议于抗菌治疗有效后进行。目前急性膀胱炎治疗最紧迫的问题是耐药菌的增加。经验治疗存在较高的药物抵抗率。据报道，大肠杆菌属的耐药率由1992年的9%上升至1996年的18%，而其余菌属的耐药率由8%升至16%。临床研究发现产生耐药的危险因素为近3个月内使用过抗生素。急性膀胱炎的治疗见图19-10-1。

如患者在1年内发作3次或3次以上，对这些患者需考虑预防性治疗。一般每天服用1次，如呋喃妥因每日50mg或100mg、甲氧苄啶每日100mg、头孢克洛每日250mg、头孢氨苄每日125mg或250mg和诺氟沙星每日200mg。

第四节　复杂性尿感

复杂性尿感（complicated urinary tract infections，cUTIs）主要见于伴有泌尿系统解剖和（或）结构异常，有基础肾脏病变，全身性病变导致机体抵抗力降低（如有泌尿系统结石、梗阻、留置尿管、使用免疫抑制剂、肾衰竭、肾脏移植、妊娠等）的个体，可无任何临床症状，或表现为膀胱炎、肾盂肾炎等。复杂性尿感的诊断应结合病史、易感因素、临床表现及辅助检查的结果综合判断。

导致cUTIs的耐药菌包括革兰阳性的耐甲氧西林的金葡菌（MRSA）、耐甲氧西林-凝固酶阴性的葡萄糖球菌（MRCoNS）、耐万古霉素的肠球菌（VRE）及革兰阴性产AmpC酶或超广谱β内酰胺酶的菌属（ESBLs）。留置尿管是导致复杂性尿感的常见原因，主要的病原菌为尿素分解酶菌属如变形杆菌、摩根菌及斯兰普罗威登斯菌，假单胞菌属因其超强的耐药性也日益引起关注。近年来，由于ESBLs性菌血症的流行，耐药性革兰阴性菌血症性cUTIs发病率明显上升，由此带来了一系列问题。2003年前，主要的ESBL为克雷伯菌属，近年来大肠杆菌属中产M型内酰胺酶（CTX-M）的ESBL日益常见，其对绝大部分的头孢菌素类或青霉素类，包括哌拉西林/他唑巴坦耐药，对氟喹诺酮类、甲氧苄啶及庆大霉素也耐药，由此导致的感染相关性菌血症的死亡率升高。

口服抗生素对由ESBL或产AmpC酶导致的菌血症性cUTIs一般无效，尤其当药敏试验对甲氧苄啶及喹诺酮类耐药时。目前，大部分的菌属对呋喃妥因仍然敏感，但如广泛应用，仍可导致潜在耐药菌的出现。当感染严重或患者出现菌血症时，可以考虑抗生素的静脉应用，如头孢吡肟或头孢匹罗及克拉维酸等。门诊患者可每日使用1次庆大霉素或厄他培南，但须密切关注肾脏毒性，监测肾功能以及时调整剂量。多黏菌素对于耐庆大霉素及碳青霉烯类的产ESBL菌血症仍然有效。对于留置尿管相关的cUTIs，在留取尿液标本作细菌学检测和开始抗感染治疗前应尽可能更换新的尿管，并应尽量减少其应用。

参考文献

1. Hooton TM, Stamm WE. Diagnosis and treatment of uncomplicated urinary tract infection. Infect Dis Clin North Am, 1997, 11(3): 551-581.

2. Rubin RH. Infection of the urinary tract//Dale DC. Scientific American Textbook of Medicine, Section 7. New York: Scientific American, 1998: 1-13.

3. Tolkoff-Rubin NE, Cotran RS, Rubin RH. Urinary tract infection, pyelonephritis, and reflux nephropathy//Brenner BM. The Kidney, Vol 2. 7th ed. W. B. Saunders Company, 2003: 1449-1494.

4. Nicolle LE, Bradley S, Colgan R, et al. Infectious Diseases Society of America guidelines for the diagnosis and treatment of asymptomatic bacteriuria in adults. Clin Infect Dis, 2005, 40(5): 643-654.

5. Catheter-associated Urinary Tract Infections (CAUTI). Available: [accessed 31 August 2012] http://www.cdc.gov/HAI/ca_uti/uti.html.

6. Guido S, Eberihardt K, Klaus G, et al. The diagnosis of urinary tract infection. Dtsch Arztebl Int, 2010, 107(21): 361-367.

7. Ann P, Kieran H. Complicated urinary tract infections: practical solutions for the treatment of multiresistant Gram-negative bacteria. J Antimicrob Chemother, 2010, 65(3): 25-33.

8. Louise AB, Peter GD, Gabby P, et al. Optimal management of urinary tract infections in older people. Clinical Interventions in Aging, 2011, 6: 173-180.

第十一章　间质性肾炎

钟一红　丁小强

19

第一节　概　　述

间质性肾炎(interstitial nephritis),又称小管-间质性肾炎(tubulointerstitial nephritis),是以肾小管间质的组织学和功能异常为主的一组疾病的总称。肾小管和肾间质是肾脏中结构与功能相对独立而又紧密联系的两个部分,损伤累及其中一个部分,不可避免地最终会累及另一个部分,故目前广泛采用小管间质疾病(tubulointerstitial diseases)来描述。该病的病变部位包括肾小管、肾小管基底膜(TBM)、血管结构、间质细胞和其周围的细胞外基质。

【分类】

本组疾病可分为原发性和继发性两大类。原发性小管间质性肾炎是指肾脏受损起源于肾小管和肾间质,是以肾小管和间质的病理损害和功能异常的涉及程度远较肾小球和肾血管严重为特征的;继发性小管间质性肾炎是指继发于系统性疾病、肾小球或肾血管疾病的肾小管和间质损害,是肾小球和肾血管病变恶化的结果。

临床上,小管间质疾病可以表现为急性或者慢性,可以是轻微的肾小管功能障碍也可以是严重的肾衰竭,造成的肾小管间质的结构或者功能改变可以是可逆的也可以是永久的。

从病理形态上来看,急性期的特点是间质水肿,皮髓质的单核细胞和中性粒细胞的浸润,肾小管细胞的片状坏死。慢性期则以间质的纤维化为主,炎症细胞通常是单核细胞,肾小管病变广泛,表现为:小管萎缩、管腔扩张、小管基底膜增厚。但是,因为病理学改变缺乏特异性,尤其是在慢性间质性肾炎,肾活检往往不能给出特异性的诊断。除非是过敏引起的小管间质性疾病,尿中可以看到大量的嗜酸性粒细胞。

除非合并有肾小球病变,在小管间质疾病中一般不会出现大量蛋白尿(>2g/d)、红细胞管型、变形红细胞等类似肾小球肾炎的临床表现。相比肾小球肾炎,在肾小管间质疾病中,高血压往往不严重,而常有钠盐的丢失和脱水的倾向,易于出现容量不足。

小管间质疾病患者的肾功能异常主要表现为肾小管酸化和浓缩功能的障碍。早期往往表现为高氯性代谢性酸中毒,此时肾脏产氨能力降低,造成酸的生成和排泄减少。在肾淀粉样变和梗阻性肾病中,以集合管的损害为主,表现为Ⅰ型肾小管酸中毒,此时行氯化铵试验,尿pH最低只能酸化到5.5。当病变以肾髓质和乳头为主时,如镇痛剂肾病和镰状细胞病,则常有尿浓缩功能的障碍,表现为夜尿和多尿。

很多研究表明:肾小球滤过率与肾小管间质损害程度的相关性甚于与肾小球损害程度的相关性。小管间质病变对某些重要的肾脏疾病如糖尿病肾病的进程有十分重要的影响。

【发病机制】

进行性的炎症或者损伤可始于肾小管间质或继发于肾小球和肾血管病变,几乎所有关于发病机制的研究均来自于实验动物模型,目前尚未能有效地区分人类和动物之间在这方面的差别。

(一) 由肾小球病变引发的系列机制

1. 蛋白尿诱发的小管细胞的激活和损伤　蛋白尿是激活肾小管上皮细胞进而引起肾间质炎症反应和纤维化的主要原因。位于肾小管上皮细胞刷状缘的多配体吞饮受体,介导白蛋白、脂蛋白等成分的重吸收。尿中过量白蛋白还可引起肾小管上皮细胞增殖/凋亡失衡,进而使肾小管萎缩。肾病综合征时肾小管上皮细胞胞浆中的白蛋白颗粒明显较正常时增多,甚至融合成片,同时伴有肾小管上皮细胞泡沫样变、肾小管扩张或萎缩,肾间质区域有程度不同的单个核细胞浸润,甚至出现肾间质纤维化。肾病综合征患者肾小管上皮细胞趋化因子MCP-1、RANTES(正常T细胞表达和分泌的活性调节蛋白)的表达也显著增加,与白蛋白摄取增加的改变一致,提示肾小管上皮细胞摄取白蛋白增加可能与其趋化因子表达上调有关。最近的研究证实Cu-

bilin/megalin-笼形蛋白依赖途径是肾小管上皮细胞转运白蛋白的主要通道。Cubilin是白蛋白的特异性受体，megalin则负责驱动和运输白蛋白-Cubilin复合物。另外，megalin的胞内区信号分子结构域可激活酪氨酸激酶，由此而启动广泛的细胞生物学效应。大剂量白蛋白在体外可刺激肾小管上皮细胞Cubilin表达增加，MCP-1、RANTES的表达也显著上调，而反义Cubilin转染可抑制Cubilin蛋白表达，肾小管上皮细胞对摄取白蛋白减少，MCP-1、RANTES表达下调，提示Cubilin可能在介导白蛋白激活肾小管上皮细胞表达趋化因子中具有重要作用。肾小管重吸收蛋白过多，细胞溶酶体酶和补体释放（肾脏局部可合成），尿补体成分增加，可在肾小管原位形成C5b-9膜攻击复合物，刺激肾小管上皮细胞分泌内皮素，导致肾间质缺氧等。

从解剖学上看，大量蛋白尿时，尿蛋白管型引起管腔堵塞，单个近曲小管的慢性阻塞导致上游及下游节段的萎缩，与梗阻性小管相连的肾小球最终皱缩和塌陷。同时，尿蛋白管型所致的球管粘连使小管颈狭窄，进一步加重小管间质损伤。

由肾小球滤过的蛋白绝大部分在近端小管通过megalin和Cubilin受体介导的胞吞作用被重吸收后，经核因子κb(NF-κb)、丝裂原活化蛋白激酶(p38MAPK)、特异性蛋白激酶C(PKC)、近端小管细胞转录的信号传导和激活因子(STAT)等信号转导途径在小管基底膜侧生成多种血管活性物质、炎症介质及细胞因子，如内皮素1(ET-1)、血管紧张素Ⅱ(AngⅡ)、单核细胞趋化因子(MCP-1)、正常T细胞表达和分泌的活性调节蛋白(RANTES)、IL-8、IL-6、转化生长因子(TGF)β、金属蛋白酶抑制剂(TIMP)-1和TIMP-2以及整合素αvβ5等，趋化激活间质成纤维细胞、单核巨噬细胞及肥大细胞，从而产生炎症反应和间质纤维化。

2. 蛋白尿诱导的小管细胞的凋亡　在多种肾脏疾病的动物模型（如单侧输尿管结扎模型即UUO模型、5/6肾切除模型、慢性环孢素肾病模型），以及人体多种肾脏病病理标本上发现，间质纤维化愈重的地方，细胞凋亡数量愈多，间质纤维化程度与细胞凋亡数量成正相关。多项研究证实，白蛋白可诱导体外培养的人近端肾小管上皮细胞凋亡，并呈剂量和时间依赖性。目前报道的机制与以下四个方面有关：①Fas-FADD(Fas相关的死亡结构域)-caspase8通路；②血管紧张素Ⅱ的2型受体(AT_2)的上调；③过氧化物酶体增殖物激活受体γ(PPAR-γ)的激活；④NF-κb活性的上调和骨桥蛋白的表达。

3. 滤过的生长因子和细胞因子　肾小球肾炎时小管液中滤过的生长因子和细胞因子，包括IGF-1、HGF和TGF-β等与肾小管表面的信号受体结合后通过激活炎症反应和改变细胞表型，增加小管细胞外ECM基质蛋白的表达，导致间质纤维化。如IGF-1可增加Ⅰ型和Ⅳ型胶原的生成；HGF则使纤维连接蛋白在肾小管上皮细胞中的表达增加，并且阻断collagen α_1Ⅲ(Col3A1)的表达，后者在抗纤维化方面发挥重要的作用；TGF-β不仅增加了collagen α_1Ⅲ(Col3A1)和collagen α_2Ⅰ(Col1A2)的表达，还增加了肾小管上皮细胞纤维连接蛋白编码基因的转录，其机制可能在增加小管细胞外基质蛋白表达的同时、激活单核巨噬细胞、并使小管上皮细胞向间充质细胞的转分化。

4. 蛋白结合脂质　肾小球肾炎时常伴有脂质代谢障碍，且结合脂肪酸的白蛋白也显著增多。用脂肪酸饱和白蛋白刺激体外培养的小管细胞可诱导趋化活性，而在同样条件下使用去脂白蛋白则几乎不产生趋化活性。同样，在蛋白负荷鼠模型的体内试验中，脂肪酸饱和白蛋白组较去脂白蛋白组的巨噬细胞浸润和小管间质损害更为严重，且近端小管对富脂白蛋白和去脂白蛋白的重吸收方式相同。脂肪酸油酸和亚油酸被认为是最能促纤维化、最具有肾小管毒性的脂肪酸，次氯酸化的低密度脂肪酸(HOCL)被发现聚集在受损的肾小管上皮细胞上。次氯酸/次氯酸钠是H_2O_2在氧化爆发期间经过氧化物酶催化产生的一个重要的氧化剂。它可以刺激多种编码蛋白质表达基因的表达，从而控制细胞增殖和细胞凋亡(GADD153)，活性氧代谢（血红素加氧酶1、细胞色素b5还原酶）以及组织重构和炎症[结缔组织生长因子(CTGF)、血管细胞黏附分子1(VCAM-1)、IL-1β、基质金属蛋白酶-7(MMP-7)、血管内皮生长因子(VEGF)]。

5. 补体成分的激活　大量研究支持补体激活在小管间质损伤中发挥重要作用。相对于其他类型的细胞如血管内皮细胞或循环细胞，肾小管上皮细胞更容易受到管腔内C5b-9的攻击，因为肾小管上皮细胞的表面缺乏膜结合补体调节蛋白如膜辅助因子蛋白(CD46)、衰变加速因子、或CD55和CD59。蛋白尿患者尿氨生成增多，并通过旁路途径激活补体，形成膜攻击复合物C5b-9，并使其在肾小管上皮细胞沉积。C5b-9刺激培养的原代近端肾小管上皮细胞，其Ⅳ型胶原和细胞热休克蛋白47(HSP47)mRNA表达增强。补体抑制剂阻断C5b-9形成可延缓肾脏疾病的进展，有利肾功能的恢复。

6. 肾小球损伤直接转向肾小管间质　基于动物和人体的病理组织学研究结果，近来还发现了另外两种机制，分别称为错向滤过和上皮细胞增殖。前者指含有大量蛋白的滤液通过球管结合部，蔓延到小管上皮和肾小管基底膜的空间，围绕整个近曲小管。后者是指不断增长的细胞新月体向球管连接部蔓延，使近曲小管的起始端成为新月体的一部分。这两种情况均可引起肾单位的丢失和之后的纤维化。

（二）小管间质抗原和协同刺激信号

1. 来自于肾脏细胞和小管基底膜的抗原　位于近端小管上皮细胞刷状缘的megalin受体，是一种跨膜蛋白受体，它的尾部在管腔侧与小管液中的蛋白发生作用，调节小管上皮细胞顶部的内吞作用。Tamm-Horsfall蛋白(THP)是位于Henle袢粗段和远曲小管近端的一种抗原。研究表

明，在慢性间质性肾炎、髓质囊性病和反流性肾病中，可看到肾间质THP的异常沉积，并发生免疫反应。THP是一种强大的自身抗原，含有THP和抗THP的抗原抗体复合物沉积在Henle袢升支粗段的细胞间隙。

另外，还有一种叫做TIN的抗原，早先被认为参与抗肾小管基底膜抗体介导的间质性肾炎。TIN抗原主要位于近端小管的基底膜上，在远曲小管和Bowman囊上也有少部分。这种抗原物质与Ⅳ型胶原和层粘连蛋白的亲和力较高，提示TIN抗原对维持肾小管基底膜的完整性非常重要。近来发现了一种与TIN高度同源的蛋白TIN antigen-related protein(TIN-ag-RP)，看来有可能存在不同的TIN抗原蛋白家族。

2. 肾小管细胞提呈的外源性和内源性抗原　肾小管细胞在小管刷状缘丰富酶的作用下，可以有水解和处理外源性蛋白并内吞大分子物质的能力。尽管这个过程不是很清楚，但是当完整的蛋白从管腔侧和基底膜侧内吞入细胞后，经过溶酶体酶的融合，蛋白质被分解消化了。在MHC分子存在的情况下，近端小管上皮细胞切断内源性和外源性的蛋白，产生并传递新的具有免疫特性的肽段，呈现在细胞表面。滤过的炎症细胞因子诸如IFN-γ、IL-1和TNF-α通过上调Ⅱ型MHC分子和黏附分子如ICAM-1来增强肾小管对抗原的提呈能力。而正常情况下，最多只有5%的小管细胞表达Ⅱ型MHC分子。

3. 致肾炎抗原的药物　药物产生的肾小管间质炎症主要是通过细胞介导的对药物的高敏反应产生的。研究证实，T细胞是间质炎症浸润的主要细胞。药物和肾小管抗原结合，或模仿肾小管抗原在肾间质沉积，从而产生免疫反应。间质性肾炎中体液反应并不多见，例如某些药物的一部分(如methicillin)可以作为半抗原，结合到TBM上，诱导产生抗TBM抗体。

4. 小管上皮细胞的共刺激作用　共刺激是指独立与抗原受体可以充分激活淋巴细胞的信号。它代表着抗原提呈细胞APC和淋巴细胞之间可以引起免疫反应激活和抑制的双向的直接的联系。共刺激是成双存在的，一个受体在T细胞上，另一个配体在APC上。小管上皮细胞和T细胞共同孵育可产生一种表型为IL-10的低增殖的，部分受到ICOS-L和B7-H1两种新型的共刺激分子配体调节的T细胞，这有助于限制或者减轻局部T细胞的反应。因为，最终B7-H1/PD-1途径也许在保护肾小管上皮上发挥作用，使之免于免疫介导的损伤。B7-H1抑制信号的激活也许意味着在未来成为一种小管间质疾病的新型的治疗策略。

(三) 间质炎症　正常的肾脏只有极少量的间质白细胞，主要是巨噬细胞，也有T细胞。炎症细胞的浸润在慢性肾损伤是持续存在的。小管间质炎症可以由抗原特异的刺激引起，也可以在没有抗原刺激的情况下存在。这些浸润到间质的细胞表型特征提供了效应细胞和调节细胞混合作用的证据。

1. 效应细胞　在大多数人类的慢性肾脏病的间质中浸润了大量的不同的效应细胞，包括巨噬细胞，$CD4^+$和$CD8^+$ T细胞。许多研究表明Tcells占主导，其中尤其是$CD4^+$的T细胞，尽管这些研究数据仍有较大的不同。动物模型的研究提示在慢性肾病的开始和进展中巨噬细胞是主要的浸润细胞。特别是，慢性肾脏病中小管间质的巨噬细胞的聚集与肾小球和肾间质病变的严重程度以及肾功能不全的程度密切相关。局部产生的和浸润的巨噬细胞在内源性免疫保护中，通过清除感染的病原菌和修复组织损伤来发挥的作用。然而，在多数与巨噬细胞相关的非感染性肾脏病中，尽管原发的病因被消除了，但是间质的炎症和小管的损伤仍持续加重。对原位细胞的直接损伤主要通过巨噬细胞产生的活性氧(ROS)、一氧化氮(NO)、补体以及炎性细胞因子等。巨噬细胞可通过金属蛋白酶和血管活性肽的表达影响基质和血管。局部的成纤维细胞和肌纤维母细胞的增生是对巨噬细胞来源的纤维化细胞因子的反应，它们的数量与随后的瘢痕形成有关。巨噬细胞的异质性和特异性，决定于损伤的性质和部位。有证据表明，在不同的炎症模型中，巨噬细胞发挥损伤-诱导和修复-促进两种作用。研究表明，在大量蛋白尿开始的7天之内，在肾小管间质以巨噬细胞的持续浸润为主，2周之后，可以看到T辅助细胞和T杀伤细胞的浸润。然而，T辅助细胞的浸润在第3周后开始减少，T杀伤细胞至少持续7周。腹腔内注射抗T细胞单克隆抗体来消耗T细胞，并不能改变巨噬细胞的浸润，提示巨噬细胞的浸润并不依赖于淋巴细胞，但是可能有局部小管细胞表达的osteopontin、MCP-1、VCAM and ICAM。在多种类型的肾脏损害中，包括抗TBM病、Heymann肾炎和鼠阿霉素肾病中，$CD8^+$ T被认为是主要的效应细胞。T细胞是细胞免疫反应的效应器，它们的存在与细胞因子的产生有关，借此提出这样的可能：它们可能识别并作用于新近表达在肾小管细胞表面的内源性抗原。

2. 调节细胞　$CD4^+$T构成了适应性免疫系统的重要组成部分，有助于体液和细胞介导的免疫反应。然而，$CD4^+$T细胞具有多种不同的功能。某些亚种是阻碍而不是帮助免疫反应。最著名的例子是抑制性亚组$CD4^+$ $CD25^+$具有下调自身免疫反应的作用。γδT细胞是一种古老的T细胞，在抗菌免疫和慢性炎症的过程中，发挥重要的作用。γδT在鼠的Heymann肾炎的肾脏中大量存在，并表达T细胞受体的系列基因Vγ6/Vδ1。在Heymann肾炎中，γδT细胞表达大量的调节细胞因子，如TGF-β、IL-4、IL-5和少量的IL-2。可以推测，就像在Heymann肾炎中一样，γδT细胞作为一种炎症细胞的亚种，浸润到间质中，在非免疫和免疫性肾病的模型中，促进调节反应。

(四) 间质纤维化和瘢痕形成　纤维化是各种原发性继发性肾脏损伤的共同通路，最后导致ESRD。肾小管间质纤维化的过程，包括肾小管的丢失和肌纤维母细胞和细

胞外基质蛋白的积聚，如胶原蛋白（包括Ⅰ，Ⅲ，Ⅳ，Ⅴ，和Ⅶ型），纤维连接蛋白和层粘连蛋白。新的证据表明，来源于上皮间质转化（EMT）的成纤维细胞在肾小管间质纤维化中发挥了关键作用。

1. 上皮间质转化　小管上皮在持续的损伤之后常出现进行性的上皮间质转化（EMT），大约有35%肾脏成纤维细胞来自于局部的EMT，是对持续炎症状态的反应。成纤维细胞可以通过增殖，在肾纤维化的模型中，增加50%的新成纤维细胞。炎症反应中持续的细胞因子的活性和基底膜在蛋白酶作用下的断裂启动了EMT的过程。最终的结果是出现EMT蛋白和上皮细胞蛋白。值得注意的是，EMT在成熟肾组织中的具有抵消肝细胞生长因子（HGF）和骨形成蛋白-7（BMP-7）信号传递的特性，两者具有拮抗FGF-2和TGF-β驱动的上皮转化。HGF和BMP-7可阻止和减轻EMT。另一种调节物质是Trap蛋白，是一种在间质内循环的水溶性基团，可阻止受体被自由配体激活。

2. 慢性缺氧　另一个重要的导致小管间质纤维化的因素是慢性缺氧。AT的产生和NO的抑制引起了慢性的肾血管收缩，导致组织缺血和低氧。动物和人的组织学研究中可以看到，在小管间质纤维化的周围常有毛细血管的缺失。局部毛细血管血流的减少，导致小管的营养不良，引起小管的萎缩和丢失。在这种情况下，剩余的小管处于高代谢耗氧状态，反过来在肾间质产生了更加严重的缺氧环境。在体外，这种缺氧可刺激成纤维细胞增殖和小管上皮细胞EMT的产生。

第二节　急性间质性肾炎

急性间质性肾炎（acute interstitial nephritis AIN）是一种以肾间质的急性炎症和水肿为病理学特征，伴有急性肾小管功能障碍的肾损伤。据报道，AIN在因血尿或蛋白尿进行肾活检的病例中占1%，在急性肾损伤的研究中，大约5%～15%的患者是AIN。AIN是药物高敏反应引起的急性肾损伤的重要原因。

【病因】

最常见的AIN的病因有三类：药物、感染和特发性自身免疫性疾病（表19-11-1）。药物是最主要的病因，其次是感染，再次是自身免疫性疾病。

表19-11-1　急性间质性肾炎的病因

药物	
抗生素	头孢菌素、环丙沙星、乙胺丁醇、异烟肼、大环内酯类、青霉素、利福平、磺胺类、四环素、万古霉素
非甾体类抗炎药	几乎所有的这类药物
利尿药	呋塞米、噻嗪类、氨苯蝶啶
其他	阿昔洛韦、别嘌呤醇、氨氯地平、硫唑嘌呤，卡托普利、卡马西平、氯贝丁酯、可卡因、肌酸、地尔硫草、法莫替丁、硫酸茚地那韦、美沙拉嗪、奥美拉唑、芬特明、苯妥英钠、普鲁司特、丙硫氧嘧啶、奎宁、雷尼替丁
感染	
细菌	白喉棒状杆菌、嗜肺军团菌、葡萄球菌、链球菌、耶尔森菌、布鲁菌，大肠埃希菌、弯曲杆菌
病毒	巨细胞病毒、EB病毒、汉他病毒、丙型肝炎病毒、单纯疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒、腮腺炎病毒，多瘤病毒
其他	钩端螺旋体、结核分枝杆菌、支原体、立克次体、梅毒、弓形体、衣原体
特发性	
免疫	抗肾小管基底膜疾病，间质性肾炎和葡萄膜炎综合征（TINU）

1. 药物　引起AIN的药物既往以青霉素、半合成青霉素以及磺胺类药物为主，但近30年来，非甾体类抗炎药物（NSAID）和头孢菌素类抗生素成为最常见的诱发AIN的药物。此外，利尿药、别嘌呤醇、H_2受体阻断药、质子泵抑制药、环氧酶2（COX-2）抑制药也有较多的报道。不同个体和不同药物的发病机制有所不同。目前认为药物主要通过免疫反应，主要是细胞免疫引发AIN，即抗原特异性迟发型超敏反应和T细胞直接细胞毒作用而致病的。体液免疫相对少见，如某些药物可作为半抗原和体内的蛋白，如肾小管基底膜外侧的3M-1糖蛋白，结合形成抗原，通过Ⅰ型，Ⅱ型，偶尔是Ⅲ型超敏反应导致肾小管间质损伤。值得注意的是，NSAID在引起AIN的同时，还能引起类似微小病变的肾小球疾病，引发肾病综合征。

2. 感染　细菌是引起感染相关性AIN最常见的病原微生物。AIN可因原发性肾实质感染而诱发，诸如急性细菌性肾盂肾炎、肾结核、真菌性肾炎。全身性感染也可引起AIN，一方面由于病理过程导致肾脏的直接损害，另一方面用于治疗感染的药物可造成肾脏的间接损害。例如，HIV

可因为机会性感染或者应用硫酸茚地那韦、磺胺类药物造成肾脏损害。此外，感染还可诱发免疫反应，主要是细胞免疫反应，引起 AIN。

3. 特发性急性间质性肾炎　免疫性疾病，如 Behöet 病、干燥综合征、结节病，系统性红斑狼疮或血管炎可能会导致严重的肾间质病变。然而，由特发性 AIN 引起的急性肾损伤还是相当少见的。抗小管基底膜肾炎与膜性肾病有某些相似之处。临床特点在于：以男性为主，儿童期发病，有镜下血尿和肾病范围的蛋白尿。与膜性肾病不同的是有小管功能的障碍（完全或者不完全的 Fanconi 综合征），循环的抗 TBM 抗体和进展到 ESRD 的预后，循环的抗 TBM 抗体只作用于近端小管的基底膜，而不是肾小球基底膜，即与间质性肾炎（TIN）抗原结合。有些病例显示膜性肾病先于抗 TBM 肾炎发生，提示可能由存在于大量蛋白尿中的某些成分或者酶对 TIN 抗原进行了修饰，诱导产生了抗 TBM 抗体。

肾小管间质性肾炎-眼色素膜炎（tubulointerstitial nephritis and uveitis，TINU）综合征是一种与机体免疫功能紊乱相关的、呈现 AIN 和眼色素膜炎的综合征，可伴有骨髓肉芽肿、高 γ-球蛋白血症以及血沉加快。眼色素膜炎可在肾脏病之前，之后或同时发生。该病病因不明，可能与衣原体、支原体的感染有关。肾间质中大量 T 细胞的存在，提示发病机制是细胞介导的免疫反应。此外，也可能与延迟性过敏反应也可能参与其中。HLA-DR6 和 TINU 综合征密切相关，临床上可见强烈的家族遗传倾向。

【病理改变】

AIN 以肾间质有明显的炎症细胞浸润，而肾小球和血管很少累及为特征。炎症的程度与肾功能下降密切相关。药物所致 AIN 以斑片状损害为多见，常起始于肾皮质深部。

急性过敏性间质性肾炎，病变主要在皮质而非髓质，表现为炎症细胞浸润，间质水肿。浸润的炎症细胞主要是淋巴细胞，$CD4^+$ T 细胞远多于 $CD8^+$ T 细胞、B 细胞、浆细胞、自然杀伤细胞以及巨噬细胞，常可见嗜酸性粒细胞。几乎所有在炎症过程中受损的肾小管上皮细胞都有 MHCⅡ类抗原和黏附分子（如 ICAM-1）的异常表达，此对 T 淋巴细胞聚集有重要意义。炎症反应集中在小管上皮周围或者直接侵入其中（即所谓的小管炎）。严重的病例可见肾小管上皮细胞变性、坏死，肾小管基底膜断裂。间质可见肉芽肿形成，但是血管炎罕见。细胞外基质（ECM）增多，继之出现纤维化，这种变化最早在急性期的第 2 周即可看到。偶尔，免疫荧光显微镜或免疫过氧化物酶染色可在 TBM 上见到免疫复合物和补体。在 β 内酰胺相关的间质性肾炎中，甲氧西林及新青霉素Ⅰ的自由基作为半抗原和 TBM 结合，可见 IgG 和补体线样沉积于 TBM，产生Ⅱ型超敏反应。NSAID 所致的 AIN 中，可伴有肾小球轻微病变（MCD）、间质亦有炎性渗出与急性过敏性 AIN 类似，但是以 T 细胞为主而非嗜酸性粒细胞。尚无证据表明，此类间质性肾炎有抗体介导的免疫损伤。

【临床表现】

任何不明原因的急性肾损伤均要考虑 AIN 的可能。AIN 的临床表现有一些共同之处（表 19-11-2），但是不同病因的 AIN 临床表现不尽相同。感染和药物诱发的 AIN 常有腰痛，可表现为一侧疼痛，是由肾小球囊扩张引起的。过敏性 AIN 可伴有斑丘疹、发热和嗜酸性粒细胞增多，但同时具有此三种症状者不足 1/3，血清 IgE 偶可增高，再次接触以往过敏的物质时，肾损伤往往比较严重。NSAID 引起的 AIN 则较少出现以上表现。药物诱发的 AIN，急性肾损伤一般持续数天到数周。但由利尿药诱发的 AIN，则病程较迁延，可持续数月。

表 19-11-2　AIN 的临床表现

药物过敏史或近期有感染和应用抗生素的病史
突然发热持续数天或数周
不同程度的高血压
肌酐上升伴钠排泄分数（FE_{Na}）＞1；没有预期的急性肾小管坏死或肾小球肾炎
肾脏大小正常或者增大
血尿伴有轻度蛋白尿（＜1.0g）
尿中有白细胞或者白细胞管型，主要是嗜酸性粒细胞

绝大多数患者的尿检表现为轻至中度蛋白尿，通常在 2g/d 以下，镜下血尿为主，肉眼血尿少见，无菌性白细胞尿，尿液涂片染色如嗜酸性粒细胞超过 5%，支持急性过敏性间质性肾炎。血肌酐升高，出现程度不等的急性肾损伤。药物性 AIN 常为非少尿性急性肾损伤，钠排泄分数（FE_{Na}）＞1。少尿性急性肾损伤提示间质炎症病变严重，引起小管梗阻和尿流阻断。尿 N-乙酰-β-氨基葡萄糖苷酶（NAG）升高，提示肾小管上皮细胞损伤；尿 $β_2$-微球蛋白、$α_1$-微球蛋白和维生素 A 结合蛋白增高提示近端肾小管重吸收功能障碍；尿比重和尿渗透压降低提示远端肾小管浓缩功能减退。患者有时还出现肾型糖尿，甚至 Fanconi 综合征（肾型糖尿、氨基酸尿和磷酸盐尿等）和肾小管酸中毒。

【诊断】

依据病史、上述临床表现及实验室检查，一般不难作出临床诊断，但肾活检才是诊断 AIN 的“金标准”。对严重的病例、停药后进行性加重的病例和鉴别困难的病例，应施行肾活检。

研究发现 Hansel 染色比 Wright 染色对嗜酸性粒细胞的检测更加敏感，但是尿中嗜酸性粒细胞的存在并不能绝

对地诊断或者排除 AIN。另有研究发现尿中嗜酸性粒细胞对 AIN 的阳性预测值为 38%(95%可信区间 15%～65%),阴性预测值为 74%(95%可信区间 57%～88%)。

B超等影像学检查可见肾脏体积大小正常,或者略有增大,对 AIN 的诊断价值不大。核素镓扫描的特异性不高,因为多种其他肾脏疾病也可以增加 Gallium 的摄入,如微小病变肾病、肾皮质坏死和急性肾小管坏死等。

【治疗与预后】

活检对治疗方案的制订很重要,对于病理显示伴有间质纤维化的 AIN 或疑有慢性间质性肾炎偏向者,因疗效差用药应谨慎。停用致敏的药物或治疗感染是治疗关键的第一步。换用可疑药物不同类型的衍生物是不明智的。

其次,如果血肌酐在之后的数日内不下降,可予泼尼松治疗 2～3 周,剂量为 0.75～1.0mg/(kg·d),之后,3～4 周内逐渐减量。如果激素治疗 2～3 周仍没有好转,尤其是肾活检可见免疫复合物沉积伴有循环抗小管基底膜(TBM)抗体或有补体消耗者,可加用免疫抑制剂如环磷酰胺或环孢素。环磷酰胺的剂量为 1～2mg/(kg·d),共 4 周,随访肾功能和血白细胞计数,一般不超过 6 周。此外,血浆置换的有效性还需要足够的临床试验来证实,一般仅用于对激素和环孢素无效的抗 TBM 抗体引起的 AIN 患者。如果无效,尽快停用大剂量的免疫抑制剂,因为对肾功能不全的患者,免疫抑制剂的长期和大量的应用,易引起严重的感染甚至死亡。

对因 NSAID 所致 AIN 者,通常认为皮质激素类药物无益。约 1/3 药物(以利福平居多)所致的 AIN 需要透析。应予指出,目前尚无严格的前瞻随机对照 S 试验可证实疗效。致病因素、病程长短、肾功能受损程度、间质炎症的严重性和纤维化情况以及治疗是否及时、适宜均可影响疗效、恢复时间和恢复程度。

急性肾衰竭持续时间越长,肾功能完全恢复的可能性越小。不能确定或去除病因者,可能会进展至 ESRD;特发性 AIN 虽可自发缓解,但 50%以上患者残留永久的肾功能不全。由抗 TBM 抗体引起的 AIN 肾功能损害往往比较严重。

第三节　慢性间质性肾炎

慢性间质性肾炎(chronic interstitial nephritis,CIN)是一组由多种病因引起的慢性肾小管间质疾病。病理表现以肾小管上皮细胞的萎缩、小管扩张、间质纤维化和单核细胞的浸润为主要特征。慢性间质性肾炎早期即使已有肾小球滤过率(GFR)下降,光镜下肾小球的形态仍保持基本正常。随着慢性间质损害的进一步加剧,小球的病变也逐渐明显,可见小球周围的纤维化、局灶硬化以及最后的球性硬化。小动脉和细动脉内膜可见不同程度的增厚,但无血管炎表现。

【病因】

如表 19-11-3 所示。

表 19-11-3　慢性间质性肾炎的病因

原发性	
药物诱发	止痛剂
	5-氨基水杨酸
	非甾体类抗炎药
	中草药
毒性物质	锂
	铅
	镉
	Balkan 地区性肾病
代谢异常	尿酸代谢异常
	低钾血症
	高钙血症
	高草酸尿症
免疫介导	结节病
	干燥综合征
感染	细菌性肾盂肾炎
	汗他病毒
	钩端螺旋体病
血液疾病	镰状细胞病
	轻链病
	淀粉样变
继发性慢性间质性肾炎指由原发于肾血管、肾小球的病变进一步发展至小管间质部位引起的慢性小管间质性肾炎	

【临床表现】

慢性间质性肾炎起病隐匿,多因原发病或肾功能不全的非特异症状就诊。早期以肾小管功能障碍为主,晚期进入 ESRD,出现肾衰竭的一系列表现。尿液比重常固定为 1.010,可有肾性糖尿,非肾病范围内的蛋白尿(通常<2g/d),以及红细胞、白细胞和管型。偶尔可见镜下脓尿且尿培养阳性。因肾小管重吸收尿酸功能障碍,可见与肾功能水平不相一致的低尿酸血症。在肾小球滤过率(GFR)下降到 25～30ml/min,即可见肾小管酸中毒。贫血程度常常重于肾功能下降的程度。晚期亦有将近一半的患者有高血压,但不如肾小球疾病常见,且血压上升幅度不大。当血肌酐还未高于 221μmol/L(2.5mg/dl)时,即可出现继发性 Fanconi 综合征,多见于因药物、多发性骨髓瘤、HIV 感

染、铅中毒以及中草药肾病所引起的慢性间质性肾炎。见表 19-11-4。

表 19-11-4　慢性间质性肾炎的临床表现

慢性间质性肾炎的临床表现
肾小管功能障碍程度重于肾小球滤过率的下降
肾小管功能障碍
尿浓缩功能障碍(多尿、夜尿增多)
肾小管酸中毒(高氯性代谢性酸中毒)
完全或部分性 Fanconi 综合征
糖尿、氨基酸尿、磷酸盐尿、碳酸氢盐尿、高尿酸尿
钠丢失
高钾血症
肾脏内分泌缺陷
低肾素低醛固酮血症(高钾血症、代谢性酸中毒)
活性维生素 D_3 缺乏(肾性骨病)
促红细胞生成素缺乏(肾性贫血)
尿液检查
尿常规可见低比重或比重固定,可伴有尿沉渣异常
尿蛋白通常为少量(通常<2g/d),主要为小分子的小管性蛋白尿,包括溶菌酶、维生素 A 结合蛋白、β_2-微球蛋白等

【诊断】

根据病史、临床表现、实验室检查,特别是肾小管功能检查常可提示诊断。仅对需要确诊或鉴别困难的病例才需作肾组织学检查,因为病理结果通常对治疗帮助不大。病因的诊断需要结合临床情况再做进一步检查,如血清和尿蛋白电泳、血培养、自身免疫性疾病的血清学检查等(如冷球蛋白水平、抗核抗体、抗中性粒细胞胞浆抗体、抗肾小球基底膜抗体等)。

【治疗与预后】

大多数慢性间质性肾炎进展缓慢,发现病因并及时去除仍十分关键。早期应用 ACEI 或者 ARB 有延缓进展的作用,建议将收缩压控制在 130mmHg 以下。纠正存在的酸中毒(从碳酸氢钠 600mg/d,分 3 次口服开始,逐渐加量)、贫血(促红素每周 0.45μg/kg)、高磷血症(口服磷结合剂)和甲状旁腺功能亢进症(维生素 D 从 0.25μg/d 开始)可使病情稳定或部分恢复。除非结节病早期,否则无使用皮质激素和(或)免疫抑制剂的必要。

不同类型的慢性间质性肾炎的治疗有所不同。如镇痛剂肾病,停用后可有助于延缓进展。多发性骨髓瘤时,化疗可缓解轻链过多导致的管型肾病,并同时治疗高钙血症,碳酸氢钠碱化尿液和避免应用造影剂。在容量不足的情况下谨慎使用袢利尿药。EDTA 用于铅中毒时的螯合治疗,对少数患者而言,可以控制和延缓肾衰竭的发生。

慢性间质性肾炎的预后取决于病因、病变程度以及合并症如心血管疾病、糖尿病等。干燥综合征、药物性间质性肾炎预后较好,而镇痛剂肾病和中毒性肾病则预后较差。

参考文献

1. Brenner, BM. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2012.

2. Goldman. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2011.

第四节　Balkan 肾病

Balkan 肾病(Balkan nephropathy)是一种未明原因的地方性慢性进行性间质性肾炎。多发生在长期居住于多瑙河流域多雨潮湿地区农村的人群中,尤其在保加利亚、罗马尼亚和南斯拉夫境内的多瑙河两岸 100 公里内。高发区发病率可达当地人口的 20%,起病时常在 30 岁以上(30~50 岁多见),20 岁以下罕见。

病因未明。在流行区生活少于 15 年的人几乎不发病,而迁入流行区 15 年以上的定居者才会发病,因此疑及与当地环境毒素有关,包括某些微量元素(如铅)、植物毒素、病毒、真菌中的赭曲霉素,甚至马兜铃酸等,但迄今均未能证实。有关基因的研究显示可能与遗传易感性的个体长期暴露于危险因素有关。

病理改变呈典型的慢性间质性肾炎特征,以皮质萎缩、严重的小管细胞变性和间质纤维化为特征;肾小球受累极微,但晚期可变得明显。

起病隐匿,进程缓慢。由于无特异性诊断指标,早期诊断极为不易。无症状患者中可见小管性蛋白尿,如轻链、β_2-微球蛋白和视网膜结合蛋白等增多、肾性糖尿、尿酶排出增多和排酸能力下降,病程 20 年以上会出现尿浓缩功能的进行性下降。其中最常见的首发改变是尿 β_2-微球蛋白增多,继而出现蛋白尿(常<2g/d)、多尿、肾小管性酸中毒、近曲小管功能障碍等,直至氮质潴留。患者通常没有水肿,血压一般也正常,高血压只出现在疾病晚期。疾病早期即有正常细胞性贫血,与病情严重程度相关。血清补体、蛋白电泳正常,血抗 GBM 或抗 TBM 抗体阴性。

确诊后 10 年及以上可发展成尿毒症。1/3(2%~47%)以上患者可伴发肾盂输尿管上皮癌。本病无特效治疗,主要是支持疗法,疾病晚期可开展肾脏替代治疗。

参考文献

1. Stefanovic V, Toncheva D, Atanasova S, et al. Etiology of Balkan endemic nephropathy and associated urothelial cancer. Am J Nephrol, 2006, 26(1): 1-11.

2. Djukanovic L. Balkan endemic nephropathy//De Broe ME, Porter GA, Bennett WM, et al. Clinical Nephrotoxins—Renal Injury from Drugs and Chemicals. Dordrecht, Netherlands: Kluwer Academic Publishing, 2003: 587-602.

3. Brenner, BM. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2012.

第五节　镇痛剂肾病

镇痛剂肾病(analgesic nephropathy, AN)是因长期过量服用镇痛剂而引起的一种特殊类型的肾脏疾病,病理上主要表现为肾乳头坏死和肾小管间质炎症,常缓慢进展为ESRD;停止服用镇痛剂常可减缓或终止本病进展。

镇痛剂肾病是较常见的导致慢性肾衰竭的肾脏疾病之一,特别是在澳洲和部分欧洲地区。已报告的发病率在各国间,甚至一国内不同地区间都很不一致。统计显示在将非那西丁排除在非处方药前,AN占美国终末期肾病的1%～3%,在北卡罗来纳州可达10%,在澳洲和部分欧洲国家可达到13%～20%,限制销售已使其发病率下降;我国和日本对该病的发病率报道较少。

所谓镇痛剂通常指阿司匹林、对乙酰氨基酚、非那西丁、咖啡因或可待因,有证据表明具有肾毒性的是非那西丁和对乙酰氨基酚而非阿司匹林。肾损伤的程度与服药的量和时间有关。调查显示,在伴有严重肾衰竭的本病患者中,平均服用镇痛剂总量约为10kg,历时13年。可引起本病的最低服药量还未查明,但有报告称规则地摄入镇痛剂每日6片超过3年便可引起本病。

最常见的致病药物是非那西丁和对乙酰氨基酚(扑热息痛,APAP),而后者是前者的代谢物。APAP所致肾损伤的最主要特点是肾小管坏死、血浆肌酐升高和肾小球滤过率下降。APAP所致肾损伤可能由于其经肾脏P_{450}酶代谢活化后生成N-乙酰-p-苯醌亚胺(N-acetyl-p-benzoquinone imine, NAPQI),后者迅速与还原型谷胱甘肽反应,引起细胞内谷胱甘肽耗竭。APAP还可通过抑制环氧化酶来抑制由花生四烯酸合成的前列腺素,引起肾血管收缩、肾血流减少,造成缺血性肾损伤。另有研究表明,APAP也可引发内质网应激反应而非线粒体损伤,导致小鼠肾小管上皮细胞凋亡。如果单独服用APAP,由于肾乳头区有足够的谷胱甘肽可以减轻肾毒性,并不足以造成肾损害;但是如果同时服用阿司匹林,阿司匹林在与对乙酰氨基酚合用时可被转化为水杨酸,而水杨酸会浓缩至肾皮质和肾乳头,引起谷胱甘肽耗竭;同时对乙酰氨基酚的活性代谢产物可产生脂质过氧化物和引起组织蛋白芳基化作用,最终导致肾乳头坏死。阿司匹林在肾功能正常时作为治疗药物使用并不损害肾功能,但是阿司匹林的过量使用,尤其是在已有肾病的患者中使用则可损害肾功能。损伤与药物或其代谢物的浓度有关,而毒性物浓度又在肾髓质和肾乳头区最高,故常损伤该区域;足够的水化和利尿,可降低髓质乳头区的毒性物浓度,从而提供了保护作用。实验和人类病理观察发现,损伤首先从乳头区开始,先是斑片状坏死,以后可发展至外髓区,程度与范围不断增加,随后较大的坏死灶形成钙化。此时镜下可见发自肾髓质直血管的毛细血管显著增厚,伴乳头管坏死;肾盂和输尿管毛细血管亦可见类似改变。晚期可发生整个肾乳头坏死、脱落或存留原位,发生收缩和钙化。皮质萎缩性瘢痕常超越髓质节段,并伴邻近区域的代偿性肥大,在形态上形成特征性的皮质结节。此时镜下则以间质纤维化和慢性炎症细胞浸润为著。

本病好发于30～50岁的神经质女性,约为男性的7倍。起病较隐匿,早期多无明显症状,可有多尿和夜尿增多,常因使用镇痛剂引起的贫血和(或)消化性溃疡症状或并发症就诊,继而发现本病。随着病情的发展可出现失钠性肾病或远端肾小管性酸中毒。有50%～75%的患者有高血压,并可表现为恶性高血压,可能与髓质抗高血压物质的减少和肾素、血管紧张素、交感神经系统的活性增高有关。本病的显著特点是无菌性脓尿和肾乳头坏死。急性肾乳头坏死表现为突发性肉眼血尿、肾绞痛及严重氮质血症,慢性肾乳头坏死可无明显的临床表现。约60%患者伴发尿路感染。持续或反复发作尿感者可并发肾结石。晚期出现慢性肾功能不全,有显著的肾小管功能减退,少数患者表现为少尿型肾衰竭。如继续用药,则肾脏病变继续发展,导致尿毒症。每日服镇痛剂1g超过2年,是目前诊断本病可接受的最低的剂量和时限标准。

对于长期服用镇痛药,有多种身体不适主诉的慢性肾衰竭患者,都应考虑镇痛剂肾病。影像学检查,包括超声探测、静脉肾盂造影(IVP)和CT等,具有一定的诊断价值,CT平扫最具意义的特征是肾乳头钙化、肾体积缩小和肾外形改变。影像学早期表现为肾盂增宽,肾盏杯口变钝,晚期出现肾乳头坏死的典型表现,肾盂、肾盏充盈缺损,使造影剂进入肾实质,并包围着肾乳头而形成典型的环形影。静脉肾盂造影还可显示肾脏缩小、皮质萎缩,部分病例可见肾乳头坏死。CT检查可以发现围绕肾窦有典型的花环样肾乳头钙化。

镇痛剂肾病后期最容易合并的两大疾病为恶性肿瘤和动脉粥样硬化,约8%～10%患者可发生尿路移行上皮癌,在50岁以下的女性中,镇痛剂肾病是引起膀胱癌的主要病因。对所有患者,包括已停用镇痛剂的患者,尤其是最近出现血尿的患者应监测和追踪泌尿道上皮细胞恶性肿瘤的线索。停用镇痛剂后,大多数患者的肾功能可稳定甚至恢复。无法停用者应增加饮水,避免脱水。

虽然停止使用镇痛剂对本病患者十分重要,但是避免联合使用镇痛剂可能更重要,特别是避免合用服用咖啡因和(或)可待因。尽管目前还缺乏确凿的对单独或联合使用不含非那西丁的镇痛剂导致肾病的证据,医生仍应该提高警惕,对对乙酰氨基酚和非甾体抗炎药(NSAID)的重度使

用者进行筛选，并尽可能劝阻他们使用这些药物。

参考文献

Brenner, BM. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia, Saunders, 2012.

第六节　马兜铃酸肾病

叶志斌

马兜铃酸肾病(aristolochic acid nephropathy, AAN)指由于应用含马兜铃酸的植物药而引起的肾脏损害。马兜铃属植物药主要包括关木通、马兜铃(果)、天仙藤(马兜铃茎)、青木香(马兜铃根)、广防己、朱砂莲和寻骨风等。马兜铃属植物中的马兜铃酸为混合物，主要含马兜铃酸Ⅰ及Ⅱ，还含有少量的马兜铃酸Ⅲ等。马兜铃酸对肾小管上皮细胞的细胞毒性大小依次为AA-Ⅰ、AA-Ⅱ、AA-Ⅲa和AA-Ⅰa。

药材中马兜铃酸含量受产地、生长方式(栽培或野生)、生长时间、采集季节、药用部位以及炮制方法等多种因素影响很大。目前，对上述各单味马兜铃酸植物药的肾脏毒性问题已引起了较足够的重视，但民间应用此类药物仍不少见，尤其值得注意的是许多常用复方中药制剂中含有不同量的马兜铃属类药物，这些药物在临床上应用仍较为广泛，应引起足够的警惕。

【发病机制】

动物实验显示，静脉注射马兜铃酸后，各脏器中马兜铃酸含量以肾脏最高。马兜铃酸主要以转化的代谢产物马兜铃内酰胺的形式从尿和粪便排出。马兜铃酸在人体内有蓄积效应，肾脏是马兜铃酸最主要的蓄积场所之一。

不同剂量马兜铃酸损伤肾小管、导致间质纤维化的机制也不相同。短期、大剂量应用马兜铃属植物药可导致急性肾小管坏死，长期小剂量应用马兜铃属植物药或其复方制剂所致的肾脏损害主要累及肾小管和间质，表现为肾小管上皮细胞凋亡、萎缩和广泛的肾间质纤维化，从外髓到内髓逐渐减轻，而肾小球损伤很轻，部分肾小球呈缺血性硬化，残存肾小球正常或毛细血管袢塌陷，基底膜呈缺血性皱缩，免疫荧光多阴性。马兜铃酸诱导肾小管上皮细胞凋亡和萎缩的机制尚不清楚，动物试验显示，马兜铃酸Ⅰ和马兜铃酸Ⅱ都可以与DNA形成加合物，诱导基因突变，马兜铃酸Ⅰ对肾脏超微结构的影响以核变异为主，以上可能是马兜铃酸引起肾小管上皮细胞凋亡和间质纤维化的主要原因。体外研究发现AA-Ⅰ可抑制肾小管上皮细胞的生长，使细胞周期停滞于G2/M期。此外，急、慢性马兜铃酸肾损害患者肾脏常可见小叶间和入球小动脉内皮细胞肿胀，动脉壁增厚；部分长期服用广防己的患者，其血清p-ANCA明显升高；在动物实验中发现，长期饲喂广防己大鼠的血清和肾组织前列腺素系统TXA_2/PGI_2失衡，这些证据提示血管病变在本病的发生中也起一定的作用。值得注意的是，对马兜铃酸肾毒性的认识，主要来源于对马兜铃属植物药的临床观察，但马兜铃属植物中除含马兜铃酸外，还含有许多其它成分，后者是否有肾脏毒性，目前还不能清楚。药物炮制方法和配伍等对马兜铃酸肾脏毒性大小也可能有一定程度影响，对此尚缺乏研究。

【临床表现】

马兜铃酸肾病的临床表现与所用马兜铃属植物药的种类、用量和用法以及个体易感性等有关，可表现为急性肾损伤、慢性肾衰竭和以肾小管损害为主的三种类型：

1. 急性肾损伤　均为一次或短期大剂量服用关木通而引起急性肾损伤。各报道中患者所服用的关木通剂量相差较大，所服剂型均为煎剂。急性肾衰竭可呈少尿或非少尿型，多伴近端及远端肾小管功能障碍，如肾性糖尿和低渗尿，常合并消化道症状(如恶心、呕吐、上腹不适、肝损害)和血液系统异常(贫血、血小板减少等)，高血压不常见。尿常规示少量蛋白尿，伴少量红、白细胞及管型。光镜下可见急性肾小管坏死、肾间质水肿和小动脉内皮细胞肿胀，肾小球基本正常，免疫荧光(-)。经积极治疗，停药后肾功能多可逐渐恢复，但恢复速度较一般急性肾小管坏死慢，往往需数月，不少病例遗留不同程度的肾功能不全。

2. 慢性肾衰竭　见于长期应用马兜铃属植物药者，也可由重症急性马兜铃酸肾病迁延而来。国外有关资料主要来源于比利时学者的系列报道，他们发现百余例年轻女性因长期服用含广防己的减肥胶囊而发生慢性肾衰竭，国内则以长期服用关木通或含马兜铃酸的复方制剂(如龙胆泻肝丸、甘露消毒丸)最为多见。慢性马兜铃酸肾病表现为慢性间质性肾炎和进行性肾功能减退，病程早期以肾小管功能异常为主要表现，如夜尿增多，贫血发生早且程度较重，血压正常或稍高，肾功能恶化速度快且在停药后仍迅速进展，恶化速度受用药时间以及停药至作出诊断的时间等因素影响。实验室检查：低渗尿、肾性糖尿和轻度蛋白尿，偶见少量红、白细胞及管型。病程后期则出现氮质血症或尿毒症症状。B超见双肾缩小，半数患者双肾大小不对称。

3. 肾小管功能障碍　见于长期、小剂量服用马兜铃属植物药者。患者以肾小管功能损害为主要表现，常呈Ⅰ型和(或)Ⅱ型肾小管酸中毒，甚至呈Fanconi综合征，表现为乏力、口渴、多饮、多尿和夜尿增多等。尿常规改变轻微，可有少量蛋白尿，尿渗透压降低，呈Fanconi综合征者有肾性糖尿和氨基酸尿。血生化示低钾和高氯性代谢性酸中毒。

长期服用马兜铃酸属植物药者常伴有肾外器官受累，如主动脉瓣关闭不全和输尿管周围纤维化而引起的双侧输尿管肾盂积水。尤其需要注意的是，马兜铃酸有致癌作用，长期应用可导致泌尿系统或消化系统上皮不典型增生或癌变。笔者曾发现多例已停药且已经行肾脏替代治疗多年的患者，发生泌尿道和(或)消化道肿瘤，且肿瘤常为多发性。

【诊断】

根据临床特征和用药史，可作出初步诊断。典型的肾脏病理改变有助于确诊。马兜铃酸有累积的肾脏毒性作用，即使长期按药典剂量服用，也可能导致慢性肾损害。原有慢性肾脏疾病者，对马兜铃酸肾损害的易感性增加。

【防治】

最好的措施就是停用所有马兜铃属植物药或其制剂，但我国目前马兜铃属植物药的应用仍较广泛，加之中药滥用和毒性问题未受到足够重视或认识不一，马兜铃酸肾损害仍时有发生。目前尚无有效的针对病因的治疗方法。个别报道用泼尼松治疗中等度肾损害的马兜铃酸肾病，认为可延缓肾衰竭发展速度，但因该研究病例少，缺乏长期随访资料，尚难以对其疗效作出客观评价。分别有学者报道在动物实验中发现丙磺舒或牛磺酸有减轻马兜铃酸肾脏毒性的作用。出现水、电解质和酸碱代谢紊乱者应及时纠正，严重急、慢性肾衰竭者需透析或肾移植治疗，移植后所有患者的马兜铃酸肾病无复发。

参考文献

1. Zhou L, Cao YL, Li WG, et al. Transitional cell carcinoma associated with aristolochic acid nephropathy: most common cancer in chronic hemodialysis patients in China. Chin Med J(Engl), 2012, 125(24): 4460-4465.

2. Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, et al. Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs. Lancet, 1993, 341(8842): 387-391.

3. Chen D, Tang Z, Luo C, et al. Clinical and pathological spectrums of aristolochic acid nephropathy. Clin Nephrol, 2012, 78(1): 54-60.

4. 叶志斌，王一梅. 中草药肾病研究现状. 中国药理学通报, 2003, 19(2): 142-145.

5. Baudoux TE, Pozdzik AA, Arlt VM, et al. Probenecid prevents acute tubular necrosis in a mouse model of aristolochic acid nephropathy. Kidney Int, 2012, 82(10): 1105-1113.

第十二章 肾乳头坏死

钟一红 丁小强

肾乳头坏死（renal papillary necrosis）又称坏死性肾乳头炎或肾髓质坏死，是因肾内髓区缺血和（或）严重感染导致的肾实质毁损性并发症，通常局限于肾乳头部，其本质上应归属于慢性间质性肾炎。

【病因】

本症病因众多，包括糖尿病、肾血管病变、尿路梗阻、肾盂肾炎、镇痛剂肾病、移植肾排异反应、镰状血红蛋白病、慢性酒精中毒等。

【病理与发病机制】

本症常累及双肾，但也可只累及一侧。按坏死部位分为髓质型（穹隆部和乳头部正常）和乳头型（穹隆部和乳头部坏死）两型。病程发展缓慢者还可见不同程度的钙化。本症的发病机制与髓质乳头区血供相对差有关，肾髓质血流量仅为肾血流量的10%～15%，乳头区则更少。在有缺氧、小血管和微血管病变（如糖尿病）、肾盂内压力增高（如梗阻性肾病）、酸性物刺激、血黏稠度增高（如镰状血红蛋白病和巨球蛋白病等）和肾毒性物作用（如镇痛剂肾病）时，肾乳头可有严重缺血缺氧，最终导致坏死。缺血的肾乳头组织，对病原体感染的易感性增加，易发生肾盂肾炎；后者所引起的炎症和水肿，又进一步加重缺血促进坏死。

【临床表现】

临床表现的轻重，取决于坏死的部位、范围和病变发展的速度。按起病方式和病程的不同可分为两型：①急性肾乳头坏死：起病急，肾区或者腹部疼痛伴肉眼血尿和尿路刺激征，可有寒战、高热，严重者可发展为急性肾损伤、少尿或者无尿。②慢性肾乳头坏死：较少见。隐匿起病，或偶发肾绞痛，亦可呈间歇或持续镜下血尿，伴或不伴进行性肾功能减退；亦有无临床症状者，偶因做泌尿系造影时发现环形征而被发现。

【诊断与治疗】

当糖尿病或者慢性梗阻性肾病患者的肾盂肾炎抗感染治疗效果不佳，并出现进行性肾功能减退者，应高度怀疑本症。如在尿中查到肾组织块，或者影像学检查证实，诊断便可成立。当然，与肾石症、肾结核、其他慢性间质性肾炎（包括镇痛剂肾病）、泌尿系感染等均应作鉴别。治疗应按病因施治，积极控制感染、解除梗阻，已发生肾功能不全者按肾功能不全处理。如为单侧性肾乳头坏死，必要时可考虑手术治疗。对可能加重病情的各种诱因应加以预防，包括控制高血压、禁用前列腺素合成酶抑制剂等，有减缓病情发展的作用。

参考文献

1. Brenner, BM. Brenner & Rector's The Kidney. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2012.

2. Goldman. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2011.

第十三章　肾小管疾病

赖凌云　顾勇

第一节　肾性糖尿 (renal glucosuria)

一、肾小管对葡萄糖的重吸收

葡萄糖能自由通过肾小球的基底膜，故血浆与肾小囊原尿中的葡萄糖浓度基本相同。肾小管对葡萄糖有很强的重吸收能力，近端肾小管几乎重吸收肾小囊原尿中的全部葡萄糖，其中大多数在近端肾小管的前部 1/4 被重吸收。正常肾脏重吸收滤过的所有葡萄糖，但在疾病或血糖浓度增加情况下，尿中出现葡萄糖。在最高的葡萄糖滤过负荷下，如无更多的葡萄糖被肾小管上皮细胞重吸收，可得到肾小管葡萄糖最大重吸收率（tubular maximum reabsorption for glucose，TmG）。正常人 TmG 为 250～375mg/(min・$1.73m^2$)。当肾小球滤液中葡萄糖量超过 TmG 时，就出现糖尿。男性高于女性，小儿按体表面积纠正后与成人相同，但老年人渐下降。近年研究表明，TmG 也不是完全固定的，因为 GFR、Na^+ 的再吸收量对它均有影响，所以有研究者认为，TmG 也不能完全代表肾小管的再吸收功能，并主张用 TmG/GFR 来表示。

临床上常把出现尿糖时的血糖水平称为肾糖阈，约为 8.88～10.55mmol/L(160～190mg/dl)。但是肾小管葡萄糖的重吸收存在伸展（splay）现象，有时未达到 TmG 之前，可以出现葡萄糖尿。目前认为是肾单位不均一性所致，即各个肾单位在大小、结构及作用机能存在差异，各自的 GFR 与 TmG 并不完全相同。GFR 大而 TmG 低的肾单位易出现糖尿；反之，GFR 小而 TmG 高的肾单位就不易出现糖尿。所以肾糖阈可看作是部分肾单位再吸收功能达到饱和时的血糖浓度。故有人称此为最低肾糖阈，而 TmG 为最高肾糖阈。

葡萄糖在近曲小管再吸收的机制尚未完全清楚。一般认为通过需钠的耗能主动转运过程，能量消耗主要用于钠泵。具体过程有 2 步：①近曲小管上皮细胞的刷状缘有偶联载体，能与滤液中的葡萄糖与 Na^+ 结合而转运入细胞内，其速率受膜两侧糖与钠的浓度差的调节；②进入细胞内的葡萄糖积累达一定浓度后，就直接扩散（或经与载体结合易化扩散）通过基底膜而进入血浆，这型载体对 C_2 位有羟基的糖具有特异转运功能。而 Na^+ 则在管周膜上钠泵的主动转运下，泵出至管周间隙的体液中，使细胞内与管腔内钠保持一定梯度，这样就使葡萄糖的再吸收能够持续不断地进行下去。

当 GFR 增加或血浆葡萄糖或 Na^+ 浓度增高，可促进葡萄糖的再吸收。而 D 半乳糖、根皮苷也能与载体结合，洋地黄、2,4-二硝基苯酚可干扰钠泵转运，故均可影响糖的再吸收。此外一些激素也有影响，如生长激素可有促进作用，而大剂量的胰岛素则有抑制作用。

二、原发性肾性糖尿

原发性肾性糖尿（primary renal glucosuria）是近端肾

小管对葡萄糖再吸收功能减低而引起的疾病，又称家族性肾性糖尿(familial renal glucosuria)或良性糖尿(benign glucosuria)。本病比较少见，据 Joslin 统计的发病率，5 万名糖尿的患者中仅 94 例为本病。国内也有少数报告。

早期的研究表明本病是常染色体隐性遗传疾病，但某些家系为常染色体显性遗传。新近发现的突变包括 *SLC5A2* 基因编码的钠/糖共同转运子 SGLT2。原理未明，可能与下列因素有关：①近端肾小管解剖面积减少，与肾小球滤过面积相比，比率下降(球管功能不平衡)；②肾小管细胞对葡萄糖的转运系统有器质的或功能上的不平衡；③肾小管细胞内对不同浓度的葡萄糖贮积功能减低；④肾小管细胞膜对葡萄糖的渗透性降低；⑤肾小管转运葡萄糖的细胞载体对葡萄糖的亲和力减低。

根据糖滴定曲线可分为三型：A 型：肾阈与 TmG 均减低，故为真性糖尿，是葡萄糖转运子转运能力下降，常合并有其他肾小管转输功能缺陷(参见本章第五节"Fanconi 综合征")；B 型：肾阈降低而 TmG 仍正常，故为假性肾性糖尿，表现为转运因子亲和力的下降，常为孤立性肾性糖尿(isolated renal glucosuria)；O 型：表现为任何情况下，都不能重吸收葡萄糖，但遗传机制不清楚。

本病因无症状，多偶然或根据家族史追查发现。根据前述临床特点与家族史诊断不难。有时需与下列情况鉴别：

1. 糖尿病　两者区别很重要，特别是真性糖尿患者伴有肾阈降低者(可能占糖尿患者的 1/3)。因为两者治疗方法、预后完全不同，可通过血糖或糖耐量试验来鉴别。

2. 其他糖尿　如戊糖尿(pentosuria)，为常染隐性遗传疾病，盐酸二羟基甲苯(Bial)反应阳性；果糖尿(fructosuria)，见于特发性或遗传性不能耐受性果糖症，间苯二酚(Selivanoff)反应阳性；乳糖尿(lactosuria)、半乳糖尿(galactosuria)及甘露庚糖尿(mannoheptosuria)等可用纸上层析法来鉴别。

此外，慢性肾炎、肾盂肾炎、多发性骨髓瘤、中毒、Fanconi 综合征以及妊娠也均可有糖尿，但原发病明确，不难鉴别。

一般不需治疗，严重病例有低血糖者对症处理。但在妊娠或长期禁食，O 型糖尿可发生脱水和酮症。

三、先天性葡萄糖-半乳糖肠-肾小管吸收不良综合征(congenital glucose galactose malabsorption)

1962 年首次报道后，目前已有 20 多例，是空肠与肾小管上皮对半乳糖与葡萄糖转运均有先天缺陷，主要表现在肠道吸收功能障碍，初生儿水样腹泻，并致脱水与营养不良，大便中可检出大量半乳糖，改喂果糖可以治愈。肾脏病变较轻，且只见于纯合子，每日尿糖仅 0.4～1.0g，TmG 亦仅轻度下降，甚或正常，但 Fmin G 常降低。

第二节　肾性氨基酸尿

肾性氨基酸尿(renal aminoaciduria)是一组以肾小管对氨基酸转运障碍为主的肾小管病。

一、生理性氨基酸尿

血浆中氨基酸可自由通过肾小球基底膜而进入原尿，但绝大部分氨基酸在通过近端肾小管时被再吸收。再吸收率一般达 98%～99%，甘氨酸与组氨酸稍差，各为 95%～98%及 90%～95%。故除这两种氨基酸外，其他氨基酸在尿中排出量均不多(表 19-13-1)。在 24 小时尿中游离氨基酸总量为 1.1g，结合氨基酸 2.0g，后者水解后主要是甘氨酸(70%来自马尿酸)，门冬氨酸和谷氨酸(分别来自门冬酰胺和苯乙酰谷氨酰胺)。尿中氨基酸排量与组成有很大个体差异，这主要同血浆中氨基酸浓度及肾小管再吸收功能有关。此外年龄、膳食、妊娠、遗传等因素亦有一定影响。

表 19-13-1　正常人血及尿中氨基酸量与肾清除值

	血中含量 mg/dl	尿中排量 mg/24h	肾清除值 ml/(min·1.73m²)
牛磺酸	0.55	156(85～300)	1.7～14
羟脯氨酸			0
天门冬氨酸	0.03	6.5(1.9～19.4)	0～2.4
苏氨酸	1～39	23(15～50)	0.8～1.5
丝氨酸	1.12	43(25～75)	1.9～3.0
天门冬酰胺	6～58	54(30～90)	0.7～1.8
谷氨酰胺	8.3	100	0.7～1.8
脯氨酸	2.36	<10	0

续表

	血中含量 mg/dl	尿中排量 mg/24h	肾清除值 ml/(min·1.73m²)
谷氨酸	0.70	<10	0.3～0.7
甘氨酸	1.54	132(70～200)	2.7～5.8
丙氨酸	3～41	46(20～70)	0.3～0.9
缬氨酸	2～88	3(2～4)	0.1～0.3
半胱氨酸	1～18	10(10～20)	0.7～2.9
甲硫氨酸	0.38	<10	1
异亮氨酸	0.89	18(10～30)	0.2～1.0
亮氨酸	1.69	14(10～25)	0.2～0.9
酪氨酸	1.03	35(15～50)	1.0～1.7
苯丙氨酸	0.84	18(10～30)	0.7～1.4
鸟氨酸	0.72	<10	微量
赖氨酸	2～27	19(10～50)	0.2～1.9
组氨酸	1.15	216(110～320)	4.7～9.1
精氨酸	1.51	<10	0.2～0.8
色氨酸	1.11		
β苯丙氨酸	0.20	20(4～180)	
β氨基异丁酸	0.20	20(4～180)	
氨基丁酸	0.3	<10	
瓜氨酸γ	0.5	<10	

肾小管对氨基酸的再吸收机制尚未完全清楚，可能与葡萄糖相似，是靠肾小管上皮细胞刷状缘的载体来主动转运，也是一个需钠耗能的过程。葡萄糖、Na^+及根皮苷对氨基酸再吸收有竞争性抑制作用。有作者认为细胞膜上丰富的γ谷氨酰胺转肽酶也参与转运过程，但其与载体、Na^+的确切关系未明。此外某些碱性氨基酸还可能是通过被动扩散而被再吸收的。

二、病理性氨基酸尿

1. 溢出性　亦有称为饱和性氨基酸尿（saturation aminoaciduria），是由于氨基酸代谢异常，血内浓度升高，超过肾阈而溢流排出。主要由于肝病和某些遗传性代谢病引起。

2. 肾性　氨基酸在体内的代谢是正常的，但由于肾小管的转运功能障碍，尿中丢失氨基酸而导致氨基酸平衡失调。这与氨基酸转运有关的基因发生突变，或肾小管本身受损有关。

根据肾小管氨基酸转运缺陷的情况，将肾性氨基酸尿分为五种类型：①中性氨基酸（中性单氨基及单羧基氨基酸）转运系统缺陷，如Hartnup病；②二碱基氨基酸（赖氨酸、精氨酸、鸟氨酸和胱氨酸）转运系统缺陷，如典型的胱氨酸尿、二碱基氨基酸尿、高胱氨酸尿等；③亚氨基甘氨酸（包括脯氨酸、羟脯氨酸及甘氨酸）转运系统缺陷，如亚氨基甘氨酸尿；④二羧基氨基酸（包括天门冬氨基、谷氨酸）转运系统缺陷，如二羧基氨基酸尿；⑤β-氨基酸（包括牛磺酸、β-丙氨酸、β-氨基异丁酸）转运系统缺陷。下文将重点介绍几种由于肾小管遗传性氨基酸转运缺陷而致的肾性氨基酸尿。

3. 普遍性氨基酸丢失　肾性氨基酸除以上述个别或组氨基酸尿形式出现外，也可表现为“全氨基酸尿”，即各组氨基酸转运系统都有障碍。常是继发性损伤的结果，且常伴有糖、HCO_3^-、钠、钾、钙等转运异常，从而引起氨基酸尿、糖尿、磷尿等。临床上称为Fanconi综合征。

4. 竞争性　氨基酸转运系统虽有特异性，即仅能转运相应一组的氨基酸，但也有特异性稍差而出现组间交叉转运，如中性氨基酸可以竞争抑制甘氨酸的再吸收，与碱性氨基酸也有互相竞争抑制作用。此外某些溢出性氨基酸尿，由于溢出过多，饱和了转运系统而影响了同组其他氨基酸的再吸收，出现了溢出性与竞争性氨基酸尿同时存在。

三、遗传性肾性氨基酸尿的类型

1. 胱氨酸尿(cystinuria)　1810年Wallaston首次报道了胱氨酸尿的病例，多年来认为是先天性代谢异常所致，1951年Dent与Rose始确定本病是由于肾小管对胱氨酸及二碱基氨基酸的共同转运系统的先天缺损，十年后Milne又指出了空肠转运机制也有障碍，从而对本病有了较全面和正确的认识。本病少见，发病率为1∶7000，纯合子为1∶40 000，两性无差别，但男性症状常较重，可能由于解剖特点易发生结石梗阻有关。虽出生即发病，如无家族史者，往往在20～30岁时因突然结石发作才获诊断，亦有迟至80岁才首次发作者。

胱氨酸尿是一种家族性常染色体隐性遗传病。系近端肾小管与空肠黏膜上皮细胞对胱氨酸及二碱基氨基酸(赖氨酸、精氨酸及鸟氨酸)有转运缺陷，纯合子患者尿中大量排出这些氨基酸，杂合子患者程度较轻或无排出。

正常人尿中胱氨酸/尿肌酐排量仅18mg/g。而胱氨酸尿患者则常达(630±64)mg/g，或0.5～1.8g/d，平均(0.98±0.38)g/d，为正常人的30倍。胱氨酸溶解度很低，在pH为5～7时，每升尿中仅能溶解0.3～0.4g。故患者尿中易析出结晶形成结石，为导致本病临床表现的主要基础。

常见的相关疾病包括高尿酸血症、血友病、肌张力减退、视网膜色素变性、唐氏综合征、胰腺炎等。大多数患胱氨酸尿的小儿生长不受影响，部分表现为杂合子的患者可以没有明显临床症状，或只有暂时性胱氨酸尿。氰化硝普盐试验阳性，即显示尿为特征性的品红色。尿镜检可见特征性的胱氨酸结晶。离子交换色谱测定可发现过多的尿胱氨酸和阳离子氨基酸排出而血浆浓度正常。

关于胱氨酸的分型，沿用Rosenberg等1966年提出的分型：根据有无空肠转运障碍及尿中氨基酸排量多少，可分为以下各类型(表19-13-2)。

表19-13-2　胱氨酸尿的分型

类型	空肠转运功能			尿中氨基酸排量				
				杂合子				纯合子
	胱氨酸	赖氨酸	精氨酸	胱氨酸	赖氨酸	精氨酸	鸟氨酸	四种氨基酸
Ⅰ	−	−	−	−	−	−	−	**
Ⅱ	+	−	−	*	*	−	−	**
Ⅲ	+	+	+	*	*	−	−	**

注："−"：无障碍；"+"：有障碍；*升高；**明显升高

最近也有学者根据分子遗传学方面的新发现，提出将胱氨酸尿分为Ⅰ型和非Ⅰ型(为传统分型的Ⅱ、Ⅲ型)。Ⅱ型为不完全隐性遗传。

本病常因肾衰竭而死亡，与死于其他原因者相比，寿命缩短20～30年。故应争取早期发现，及时防治结石，减少并发症，患者仍能较长期存活。

积极降低尿中胱氨酸浓度，防治结石。具体措施是：①多喝水，特别是夜间也要保证一定入量，24小时应达4L；②碱化尿，使pH＞7.6；③控制饮食中胱氨酸入量；④内服D-青霉胺(二甲基半胱氨酸)，可与胱氨酸形成溶解度很大的L-半胱氨酸D-青霉胺二硫化物，日服2g，可使尿中游离胱氨酸减少50%。本药不仅有预防作用，且可溶解已形成的结石，但常有血清病样反应，一过性粒细胞减少、蛋白尿及可逆性肾病综合征等不良反应，故不宜作为常规应用药物。对症处理包括：控制继发感染，缓解梗阻症状，治疗肾功能不全等。

2. 二碱基氨基酸尿(dibasic aminoaciduria)　为常染色体隐性遗传性疾病，系空肠及肾小管对二碱基氨基酸转运障碍，肾排出赖氨酸、鸟氨酸和精氨酸增加，而对胱氨酸转运正常。首例报道于1965年，1968年经Whelan及Scriver明确为新的独立的一种肾小管病。其临床表现有两型：Ⅰ型为无症状性二碱基氨基酸尿，纯合子可有智力减迟。Ⅱ型病例的二碱基氨基酸尿的程度较Ⅰ型严重，血中相应氨基酸多降低。最近认为这些患者的肝细胞也可能存在转运障碍，是由于缺乏底物精氨酸与赖氨酸而导致肝脏鸟氨酸循环障碍，不能去氨解毒，患者出现蛋白不耐受性，即在蛋白负荷后会引起高血氨症、呕吐、腹泻，甚至肝性脑病。患者可有肝脾肿大，生长与智力减退及发育迟缓。Ⅰ型病例无须治疗，纯合子可给补充精氨酸与赖氨酸，因有肠道转运障碍，口服常无效。Ⅱ型病例则应限制蛋白入量，以防止高氨血症。但亦有报导在充分补给精氨酸后，蛋白入量可以放宽，对促进智力与生长发育很有好处，应当给患者补充赖氨酸、精氨酸或瓜氨酸。

3. 中性氨基酸尿(Hartnup病)　1956年Baron最早报道本病一个家族4例患者，并以首例患者姓氏命名为Hartnup病，又称为H病。中性氨基酸即单氨酸或单羧基氨基酸，包括色氨酸、苯丙氨酸、缬氨酸、亮氨酸、异亮氨酸、丙氨酸、丝氨酸、组氨酸、谷氨酰胺、天冬酰胺、苏氨酸。

Hartnup病是指尿中除脯氨酸、羟脯氨酸和甘氨酸外的中性氨基酸排出增加。国外新生儿发病率为1∶16 000。此病是常染色体隐性遗传疾病，系空肠黏膜与近端肾小管上皮细胞对单氨基单羧基氨基酸有转运障碍，中性氨基酸转运子B(0)AT1(SLC6A19)突变可导致本病发生。其中最重要的是色氨酸。由于色氨酸在空肠及肾小管再吸收不全，体内烟酰胺不足，而导致光感性糙皮病样皮疹。肠道内大量色氨酸、苯丙氨酸及酰胺酸大量降解，产生胺类过多，超过肝脏解毒功能而引起中枢神经中毒症状。分为三型：Ⅰ型肾和小肠均有病变；Ⅱ型仅肾有病变；Ⅲ型仅小肠有病变。

常于儿童期发病，症状常间歇发作，但成年后可自动缓解。主要表现为大便中有大量色氨酸及其他支链氨基酸、苯丙氨酸等。尿中有大量吲哚代谢产物如吲哚基-3-乙酸、尿蓝母。尿蓝母在尿中呈蓝色，小儿可表现为蓝尿布综合征。其他表现包括光感性糙皮病样皮疹，皮疹呈红色，干燥有鳞屑，或起泡渗出，见于暴露部位，如脸或前臂手背或小腿等处，暴晒后加重，对烟酰胺治疗有缓慢而良好的反应。偶有阵发性小脑共济失调，如眼震、复视、步态不稳、动作震颤、四肢不自主舞蹈动作等，重者可有昏厥，偶有精神症状，多短期发作，很少持续1周以上，缓解后不留后遗症；营养障碍，身材矮小，但智力正常或稍受损。

本病无特殊治疗，患者随年龄增长可自行缓解。经高蛋白饮食，补充烟酰胺可缓解粗皮病症状，维持健康。给予碳酸氢钠可促进吲哚代谢产物排出，减少肠道支链氨基酸的脱羧作用。如有小脑共济失调及精神病发作，禁用高蛋白饮食，静点葡萄糖补充热量。还可口服新霉素，杀灭肠道细菌。严重者还可以洗胃、清洁灌肠，以减少毒素的形成与吸收。

4. 二羧基氨基酸尿　系小肠对谷氨酸与天门冬酸转运障碍所致，有两型：Ⅰ型伴肠转运障碍，有空腹低血糖及酮症酸中毒，有智力减退，可能与两重转运障碍、糖原贮存不足有关；Ⅱ型无肠转运障碍，临床无症状，于新生儿作筛选氨基酸尿时发现。空腹6～8小时后，这两种氨基酸在血与脑脊液中仍正常，说明正常小肠吸收功能可以代偿从尿中丧失的氨基酸。

5. 亚氨基甘氨酸尿　是常染色体隐性遗传病，系肾对中性氨基酸(脯氨酸与羟脯氨酸及甘氨酸)转运障碍所致。一般无症状，偶有智力发展迟缓及脑脊液中蛋白增多。有四型，Ⅲ型的Tm与Fmin均降低，而Ⅳ型Tm正常(Fmin及Tm概念参考本章第一节肾性糖尿)。Ⅰ型有肠转运障碍而Ⅱ、Ⅲ型则无。Ⅲ型杂合子排甘氨酸尿而Ⅱ型则无。由此可见这些氨基酸不仅有共同转运系统，一定还有一个或以上特异转运系统。而且纯合子以共同转运系统损害为主，而Ⅲ型杂合子可能以甘氨酸特异系统有障碍为特征。

6. 赖氨酸尿　1975年始有报道。肾与肠上皮细胞仅对赖氨酸转运有障碍，而对精氨酸、鸟氨酸及胱氨酸的转运均为正常。

7. 蛋氨酸吸收不良综合征　1958年Smith首次报道。系肾及肠上皮细胞对含硫氨基酸转运障碍所致。主要表现为白发、水肿、发作性过度换气与智力减退。有明显蛋氨酸尿与其降解产物α-羟丁酸而具有干芹菜样特殊气味。尿中还有过量苯丙酮酸与酪氨酸。采用低量蛋氨酸饮食可改善症状与智力。

8. 组氨酸尿　1977年才有报道，系肠上皮与肾对组氨酸转运障碍而引起智力减退。

第三节　肾性尿崩症

肾脏排水包括肾小球滤过与肾小管重吸收两个步骤。人体每日经由肾小球滤出的液量约180L，而尿量仅1～2L，所以99%的滤液都在流经肾小管时被重吸收。如果肾小管对水的再吸收功能稍有减退，便可产生多尿。例如重吸收率减少1%～2%，尿量便可成倍增长。所谓尿崩症(diabetes insipidus，DI)是指由于肾脏水分重吸收减少出现了尿浓缩功能障碍、排出大量稀释性尿，出现多饮、多尿、烦渴的一组临床综合征。尿崩症可分为：中枢性尿崩症，由于抗利尿激素(ADH；人体为精氨酸加压素，AVP)产生不足引起；肾性尿崩症由于ADH作用障碍引起。抗利尿激素的作用参见第十四篇第二章“水和电解质代谢紊乱”。

肾性尿崩症(renal diabetes insipidus)，广义的是指血浆ADH正常存在甚至增高情况下，肾脏不能浓缩尿液而持续排出稀释尿的病理状态。患者的尿比重常常持续＜1.005或尿渗透压＜200mOsm/(kg·H_2O)，给以溶质利尿，亦只能达到与血浆等渗[280～300mOsm/(kg·H_2O)]的程度。有先天性与后天性两大类，前者系遗传性肾小管病，可称为遗传性或原发性抗神经垂体加压素性尿崩症，亦有称为家族性肾性尿崩症。后天性者，由于肾脏或肾外疾病(如低钾、高钙等)的抗ADH作用和(或)破坏了肾脏髓质间液的高渗状态，使尿液浓缩受到一定影响，但对ADH仍有一定反应，甚而尿液渗透压可以高于血浆渗透压，因此也可称为继发性或不完全性抗ADH性尿崩症。在临床上也常把一些非抗ADH性多尿称为肾性尿崩症，如某些慢性肾脏病发生渗透性利尿。

一、遗传性抗ADH性尿崩症

(一) 发病机制　目前发现先天性肾性尿崩症的致病基因有两种：一种为精氨酸加压素Ⅱ类受体(arginine-vasopressin receptor V_2，$AVPR_2$)基因，它定位于X染色体长臂28区(Xq28)，大多数病例(＞90%)由该基因突变所致，呈X-连锁隐性遗传；另一种为加压素依赖性水通道基因(AQP2基因，常染色体隐性遗传或显性遗传)。两者表现型相似，90%发生于男性，多为“完全表现型”，病情较重；女

性少见，多为“不完全表现型”，病情较轻或无症状，对外源性抗利尿激素可有部分反应。过去认为自发性突变不多见，最近发现北美的许多病例与早期定居者无明确关系，而且用DNA探针对PCR产物作连锁分析显示在各个家系中有许多不同的 $AVPR_2$ 基因突变，因此提示自发性突变也是一种不可忽视的病因。

先天性肾性尿崩症主要是远端小管和集合管对加压素无反应所致。患者血循环中加压素水平正常或升高，渗透性刺激可促进加压素释放，患者的加压素结构和活性与正常人完全一致。但是，尽管有足够内源性加压素或给予外源性加压素，患者仍不能浓缩尿液。在正常情况下，ADH首先与远端小管和集合管上皮细胞基底侧胞膜上的受体结合，刺激腺苷酸环化酶，使细胞内 cAMP 水平增加，后者激活蛋白激酶，使一种膜蛋白磷酸化，导致细胞骨架和腔面胞膜结构改变，从而增加其对水的通透性。代表水通道的膜内颗粒丛位于胞膜小凹内，外裹蛋白质，分布于主细胞腔膜面。在加压素作用时，这些颗粒可通过排粒作用和摄粒作用重复循环到腔膜，使水易于从腔内进入胞浆。在无加压素作用时，含水通道的包被小凹与腔膜分离，进入胞浆，形成小泡。先天性肾性尿崩症是由于加压素受体或水通道缺陷，阻断了加压素刺激信号的产生和效应，因而导致水的重吸收障碍。

NDI是一种遗传性疾病，约90%病例为V2R基因突变引起的X-连锁隐性遗传，少数患者（约10%）是由于AQP基因突变而引起的常染色体隐性遗传。此外，极少数家族显示为AQP2基因突变的常染色体显性遗传。X-连锁的NDI与常染色体NDI用DDAVP灌注试验相区分。X-连锁的NDI患者缺乏DDAVP灌注后的肾外凝血、纤溶及血管扩张反应，而常染色体NDI患者的这些反应完全与正常人相同。除了这些生化异常，这两类患者在临床表现上并没有明显差异。疾病的严重度及并发症的发生率与诊断的早晚及治疗有关，而与NDI的类型并不那么相关。

加压素受体分为 V_1 受体和 V_2 受体两类。V_2 受体主要是抗利尿作用，此外还介导其他肾外作用，如用无加压作用的AVP类似物dDAVP刺激 V_2 受体，可增加凝血因子Ⅷ释放、Von Willebrand因子释放、血管扩张、心动过速、舒张压下降和面部潮红。先天性肾性尿崩症患者 V_1 受体活性正常，而由于基因突变导致 V_2 受体结构异常。一些患者受体缺陷仅限于肾脏，用dDAVP可产生肾外效应，而另一些患者 V_2 受体缺陷扩展到肾外，累及全身 V_2 受体，对dDAVP的抗利尿和肾外反应均异常。

$AVPR_2$ 和AQP2基因突变导致NDI的可能发病机制为：突变导致mRNA的合成受阻，不能合成受体蛋白；蛋白质的翻译过程中形成了异常的蛋白质，使其不能够从内质网中释放出来而被酶降解；突变干扰了细胞膜上受体蛋白与Gs蛋白的激活及调控；突变影响了激素与受体的结合；突变影响其他的环节，如内吞或外吐。

（二）临床表现　一般在出生后不久或数日内发病，极少数迟至10岁才出现症状。临床表现为多尿、夜尿增加，严重者可达16～24L/d。尿呈清水样，尿比重常<1.005，尿渗透压<200mOsm/(kg·H_2O)，而血浆AVP水平正常或轻度升高。患者昼夜尿量相等，每30～60分钟须排尿和饮水，表现为易怒，常因严重脱水致体重下降、发热、呕吐、大便干结等而被误诊为消化道疾病或感染。发热为间歇性高热，补水后改善。病儿常有智力低下和体格发育迟缓，此与长期脱水、高钠血症、过快水化和营养不良有关。严重者可有精神错乱、抽搐或昏迷，但少数病例症状轻微，难以发现。

体检可见皮肤干瘪、弹性差、花斑样，前囟、眼窝凹陷，口干舌燥、泪少，脉搏微弱、低血压等脱水征。腹部可触及多个可动性包块（干结的粪块）。患者烦渴、易怒、反复发热，但找不到感染灶。

（三）诊断与鉴别诊断　根据典型的临床表现、实验室检查及家族史等，一般即可确诊。对症状不典型的幼儿，如反复出现失水、易怒、呕吐、发热、抽搐及发育障碍等，排除其他原因后，应高度考虑本病的可能性。在脱水情况下，尿仍为低张性，对诊断有一定价值。少数症状轻微或无症状的“不完全表现型”患者或其亲属，肾的最大浓缩功能常有减低，应结合家族史进行诊断。患者还可以通过激发试验诊断，其中最常用的试验是禁水加压素试验。目前已能采用基因分析方法对伴性遗传的患儿进行产前和症状前诊断。

本病主要与垂体性尿崩症、精神性多饮多尿症、糖尿病和继发性肾性尿崩症鉴别。垂体性尿崩症多见于青年，起病突然，多尿、多饮症状较重，可有下丘脑-神经垂体损害征象，对加压素试验反应良好，在血浆渗透压高的情况下，血加压素水平无增加等可助鉴别。精神性多饮、多尿症多见于成人女性，多有精神神经功能异常征象，先有烦渴、多饮、后出现多尿，且尿量波动大，血钠正常或偏低，对加压素试验有反应，对高渗盐水反应迅速等可助鉴别。糖尿病有高血糖、尿糖、葡萄糖耐量试验异常等易与本病鉴别。继发性肾性尿崩症对加压素有一定的反应，故尿崩症的症状较轻，加上原发病的临床表现可与本病鉴别。

（四）治疗　基本原则是供给大量液体，防止脱水。限制溶质入量，如给低盐、低蛋白饮食，NaCl 0.5～1.0g/d，以减少对水需要量。对症治疗，如并发低血钾或其他电解质缺乏，可补给钾盐或相应电解质。利钠治疗，利尿药如双氢克尿噻25mg每日3次可使尿量减少50%，其机制可能是通过影响远端肾小管产生负钠平衡来刺激近端小管对钠的再吸收，使流经髓袢与远端肾小管液呈低张性。故用此药时应限制钠的摄入。垂体加压素类药物主要应用于中枢性尿崩症，对肾性尿崩症疗效有限，有些患者可短期试用。促进垂体加压素作用的药物，如氯磺丙脲可以加强ADH的活性；卡马西平可刺激ADH释放。其他辅助药物，如抗醛

固酮药对某些醛固酮增高者有部分作用；吲哚美辛对抗前列腺素的作用，可增加肾脏集合管对 ADH 的反应。

二、继发性肾性尿崩症

常见于以下几种情况：

（一）对 ADH 失敏

1. 各种原因的低钾血症与高钙血症这两种情况均可干扰 ADH 激发 cAMP 的产生，对肾脏血流动力学与肾髓质溶质亦有影响，故可引起部分或完全性尿浓缩功能障碍。如未导致肾钙化等器质性改变，去除病因后可以恢复。

2. 药物　甲氧氟烷、丙氧吩、锂盐、地美环素、秋水仙碱、两性霉素、长春碱等。

（二）肾髓质渗透梯度消失而导致浓缩功能障碍　多尿程度较轻，可见于慢性肾衰竭、慢性梗阻性肾病解除梗阻后、多囊肾、髓质囊性病、肾盂肾炎、肾石或钙化、肾淀粉样变、地中海贫血、肾小管酸中毒、Fanconi 综合征、急性肾衰竭多尿期及渗透性利尿。

继发性肾性尿崩症多有原发病史，较易诊断。对上述两型，有作者认为通过自由水清除率及自由水再吸收率可以作出鉴别。继发性肾性尿崩症治疗亦以治疗原发病，多尿严重者给以对症治疗。

第四节　肾小管钙磷转运障碍

钙磷代谢和肾脏对钙磷代谢的调节详见第十四篇第二节“水和电解质代谢紊乱”。

一、原发性低血磷性佝偻病

原发性低血磷性佝偻病是一种家族性遗传性疾病，又称家族性低磷血症，多为伴性显性遗传（XLH）。1971 年 Scriver 提出常染色体显性低血磷性骨病（autosomal dominant hypophosphatemic bone disease，HBD）。本病与家族性低血磷性佝偻病（XLH）虽均为肾小管转运异常而导致低血磷与骨病，但有以下不同点：①两者肾小管最大磷回吸收率（TMPi）均降低，而 HBD 的肾小管磷回吸收率（TRPi）是正常的，XLH 则下降。②在内源磷负荷下灌注 PTH，HBD 患者的 TRPi 可下降，但排磷时间较正常人后延，尿中 cAMP 反应正常。而 XLH 则否。③在同一血磷水平条件下，HBD 患者骨病较轻，仅有干骺端与骨干皮质骨质软化，但无骨髓佝偻病改变与生长发育障碍或改变很轻。④HBD 在儿童期应用 $1,25(OH)_2D_3$ 治疗，可使肾小管磷转运功能好转（TmPi/GFR）及血磷上升，而 XLH 则无效。⑤HBD 患者红细胞无磷转运异常。⑥遗传性 HBD 为常染显性遗传病，且呈男性-男性传递。这两类不同遗传基因，可能控制的磷转运系统亦不同，因而引起两类不同的骨病。XLH 的遗传基因可能是控制主要对 PTH 敏感的近端小管的磷转运系统。

常染色体显性低血磷性佝偻病，1979 年 Harison 及 Harrison 所报道，除遗传性外，与 XLH 很难区别。

二、维生素 D 依赖性佝偻病

1958 年 Fraser 与 salter 首先将本病从抗维生素 D 佝偻病中分离出来，称为低血磷性难治性佝偻病（hypophosphatemic vit D-refractory rickets）。1961 年 Prodor 证实并进一步描述了本病，并取名为假性维生素 D 缺乏症（pseudo vit D deficiency rickets）。现在已了解本病是一种常染色体隐性遗传的酶缺乏病，即肾脏缺乏 1-α 羟化酶，因而不能生成 $1,25(OH)_2D_3$。其临床特点是：①发病在 2 岁以前，常在半年以内。②属低钙型佝偻病（低血钙、低血磷、血 iPTH 升高，常有肌病与全氨基酸尿）。低钙搐搦或抽风为最常见表现。骨病（临床或 X 片上）与营养不良性者极其相似而更为严重。③血中维生素 D 及 $25(OH)D_3$ 浓度正常或升高，而 $1,25(OH)_2D_3$ 浓度低下，应用 $1,25(OH)_2D_3$（0.5μg/d）或 $1\text{-}\alpha(OH)D_3$（0.5μg/d）就可奏效。如用维生素 D 或 $25(OH)D_3$ 则要很大剂量（甚至达常用量的 100 倍）。

三、假性甲状旁腺功能减退及假假性甲状旁腺功能减退

假性甲状旁腺功能减退（pseudo-hypoparathyroidism）由 Albright 于 1942 年首次报道，故又称 Albright 遗传性骨营养不良（Albright's hereditory osteodystrophy），是一组甲状旁腺激素的靶器官（骨和肾）对其失敏而引起的疾病。本病系性连锁显性遗传病，基因在 X 染色体。发病机制可能为靶器官细胞膜上 PTH 受体不能接受 PTH 或接受后也不能活化腺苷环化酶，因而不能生成 cAMP；和（或）在形成 cAMP 之后细胞内有某种缺陷，致 PTH 不能发挥生理功能。新近还发现某些患者肾小管 1-α 羟化酶活化也有障碍。现已明确 PTH 的活性部分在氨基端（N 端），故整体 PTH（1-84 氨基酸）与 N 终端片段（1-34 氨基酸）都有活性。有意思的是两者在肾都有受体，而骨组织却只有 N 终端片段的受体。由于靶器官的这些差别，以及不同的发病机制（缺陷在 cAMP 形成之前或以后），有无肾 1-α 羟化酶活性障碍等，本病有多种临床类型。

大多于 15～17 岁发病，两性发病相等。其临床特点是：①多种特征性先天性畸形：按发生频率是侏儒、圆脸、生长迟缓、智力落后、粗肥体型、短指/趾畸形（常侵犯拇指与第 1、4、5 掌骨）。此外骨病是本病独有表现，皮下及基底神经节钙化，白内障及其他部位钙化也常见。部分患者还有出牙晚、牙发育不全、味嗅觉功能不全、并发 Turner 综合

征、皮肤划纹症及甲状腺功能低下、糖尿病等。②甲状旁腺功能低下;如尿磷排出少、血磷高、血钙低,并可导致手足抽搐、心律不齐及心电图QT间期延长。患者虽有低血钙引起继发性PTH增加,但骨组织对PTH失敏而无纤维骨炎。③由于本病是靶器官对PTH失敏,故甲状旁腺多正常甚或轻度增生,血中PTH浓度正常或增高。注射外源性PTH也不能纠正血尿钙磷异常,尿中cAMP含量亦不增加(如靶器官缺陷在cAMP形成之后可以增加)。

假假性甲状旁腺功能减退(pseudo-pseudo-hypoparathyroidism,PsPsHP)是指仅有前述先天畸形,但无甲状旁腺功能低下的病例。因为假性与假假性甲状旁腺功能减退病例可出现在一个家族,因此也可以认为是本病的一个亚型。

假性甲状旁腺功能减退与假假性甲状旁腺功能减退的主要鉴别疾病是特发性甲状旁腺功能减退。

此外,本病尚须与Turner综合征等作鉴别。后者均女性,常有染色体异常(45XO)为其特点。而Ellsworth-Howord试验则有助于本病的确诊,可静脉注入甲状旁腺浸剂200ml(或8ml/kg体重),尿中cAMP不增加为阳性。也可肌注甲状旁腺激素200ml/d,3天后测血钙如不增加,亦提示对PTH抵抗。本试验也可作为隐性患者的过筛试验。

本病如及时采取适当治疗,一般预后好,但如出现白内障与精神障碍则是不可逆性的,故必须及早防治。主要治疗措施是用大量维生素D(50 000～300 000U/d),但必须注意监护,定期检查血钙磷,以免发生高血钙。新近有人报告用1,25$(OH)_2D_3$或1-α$(OH)D_3$可能效果更好。

四、特发性高尿钙症

高尿钙症是指在没有饮食控制的情况下,尿钙排泄率>0.1mmol/(kg·d),或男性>7.5mmol/d,女性>6.25mmol/d。所谓特发性高尿钙症指血清钙正常,已知的导致高尿钙症的原因都排除外的高尿钙症。

目前认为有以下三种机制参与高尿钙症的发生:

1. 肠钙吸收增加　部分患者肠钙吸收明显增加,而且体内1,25-$(OH)_2D_3$含量升高。其原因未明,可能与肾磷丢失造成的轻度或相对的低磷血症,或对血浆中1-α羟化酶敏感性升高有关。肠钙吸收增加,血钙升高,PTH分泌受抑制,肾小管对钙的重吸收减少,从而导致血钙正常尿钙排泄增加。

2. 肾小管对钙的重吸收障碍　肾小管Ca^{2+}-Mg^{2+}-ATP酶缺陷所致,肾小管重吸收缺陷导致尿钙排出增多,刺激PTH分泌、1,25-$(OH)_2D_3$合成增多,继发性肠钙吸收亢进,维持血钙正常。

3. 骨矿物质的丢失　大多数患者骨矿物质的密度都有中度的降低。

特发性高尿钙症患者主要表现为血尿,血尿呈非肾小球性,尿液检查除血尿外可无其他异常。随病程延长,尿路结石发生增加。进行24小时尿钙测定必须是在进行1周的饮食控制(每天进食100g肉类,不进食奶制品、高钙水、乙醇、过多盐等)后,采集连续2天内2个24小时内尿液。若24小时尿钙定量降至0.07mmol/kg,提示高尿钙症与饮食有关。要详细询问病史排除引起高尿钙的原因。

治疗主要包括:饮食治疗,避免高钙饮食,每日总钙摄入量800mg,低盐饮食;药物治疗,饮食治疗数月尿钙仍处于高水平者,可以噻嗪类利尿药治疗。

五、家族性低尿钙性高钙血症和新生儿重度甲状旁腺功能亢进

家族性低尿钙性高钙血症(familial hypocalciuric hypercal-cemia,FHH)是一种少见的常染色体显性遗传疾病,与染色体3q上的细胞外钙敏感性受体(CaR)基因错义突变有关,也有位于19号染色体或非上述两个染色体的患者,尚有15%患者未发现CaR的突变。CaR广泛分布于哺乳类组织中,甲状旁腺和肾脏均有分布,髓袢升支粗段尤为丰富。甲状旁腺细胞上CaR缺陷使钙的调定点上调,一般的血钙浓度不能抑制PTH分泌,需要更高的血钙水平才能达到调定点,抑制PTH分泌。位于肾脏的CaR突变导致肾小管对钙的重吸收增加。

FHH特点为轻至中度高钙血症,总钙和离子钙都升高,但通常无高钙血症的临床表现;尿钙排泄低,而血PTH浓度却正常;骨密度及1,25-$(OH)_2D_3$均正常。因此FHH是一无症状的良性疾病,患者具有正常的预期寿命。甲状旁腺次全切除术无效。

新生儿重度甲状旁腺功能亢进,见于近亲结婚的FHH患者的后代,两个相同的突变的CaR等位基因,可以看做是FHH的纯合子形式。临床表现严重的甲状旁腺增生,PTH水平明显升高,极严重高钙血症,如不早期行甲状旁腺切除术,将是致死性的。治疗是甲状旁腺切除并用维生素D和钙剂替代治疗。

第五节　Fanconi综合征

Fanconi综合征(Fanconi syndrome)是遗传性或获得性近端肾小管多种功能异常的疾病。临床表现为肾性过多丢失的全氨基酸尿、葡萄糖尿、磷酸盐尿、碳酸氢盐尿及尿酸等有机酸尿,过多丢失电解质及肾小管蛋白尿,以及引起的各种代谢并发症,如高氯性代谢性酸中毒、低磷血症、低钙血症、脱水、佝偻病、骨质稀疏及生长迟缓等,测定对氨马尿酸清除率(CPAH)显示小管排泌功能也有损害。肾小球

功能一般正常或与酸中毒相比不成比例。以氨基酸尿、糖尿与磷酸盐尿为基本诊断指标，临床上有完全型和不完全型（三项不全）之分。本病在国内较为罕见。根据发病时年龄分为婴儿、儿童及成人等型。

【病因与发病机制】

Fanconi综合征病因很多，儿童大多同遗传有关，成人则多继发于免疫病、金属中毒或肾脏病。病理生理机制目前尚未完全阐明，目前主要有四种假说，即细胞膜缺陷、能量代谢异常、细胞旁反流和特异性亚细胞器异常。

细胞膜缺陷假说：细胞膜存在内在缺陷，最可能是细胞膜刷状缘的多种载体的钠结合位点异常或不同载体移入或插入刷状缘的过程发生异常。能量代谢异常假说：近端小管侧膜 Na^{+}-K^{+}-ATP 酶的异常可导致能量代谢异常。Na^{+}-K^{+}-ATP 酶提供转运能量，包括2个α亚基和2个β亚基，催化位点存在于α亚基。无论哪种亚基异常，跨膜电位均可发生改变。细胞旁反流假说：从细胞或管周毛细血管的反流增加均可导致尿电解质排出增加，这从马来酸模型和近端肾小管酸中毒模型中得到了证实。特异性亚细胞器异常假说：特异性亚细胞器异常也有报道，细胞顶端空泡形成以及管腔膜包涵体、线粒体增大。

【临床特点】

肾性糖尿：肾糖阈降低引起，尿糖排出＜10g/d。肾性氨基酸尿：一般不会引起氨基酸缺乏。蛋白尿：以低分子蛋白尿为主，分子量1.9～3.0kDa。磷酸盐尿：仅发生在血磷酸盐浓度增高时，某些患者 $1,25(OH)_2D_3$ 可以降低，PTH水平升高或降低。另外还有高氯性代谢性酸中毒；尿酸尿和低尿酸血症；钠和钾的丢失，可以表现为继发性高醛固酮血症；血容量下降相当常见，由于糖尿引起的渗透性利尿和低钾引起的浓缩功能障碍；儿童患者生长迟缓。

（一）特发型Fanconi综合征 成人和儿童均可存在。遗传模式不一，有常染色体隐性、显性遗传或X性连锁遗传。大多数病例表现为散发，不存在明显遗传模式。所有病例会出现肾小管功能异常，发展到终末期肾衰竭，异体肾移植后复发。

（二）遗传性疾病引起的继发性Fanconi综合征

1. 胱氨酸贮积症 又称胱氨酸增多症，是小儿Fanconi综合征最常见的病因。正常人细胞内溶酶体是细胞内蛋白降解部位，降解产生的游离氨基酸通过溶酶体膜转输系统输入胞浆而被再利用。本病因介导胱氨酸转运载体有欠缺，使胱氨酸在细胞内大量贮积，影响细胞功能而发病，故同胱氨酸尿症不同，后者是肾小管上皮转运胱氨酸障碍只引起胱氨酸尿，而前者则引起许多器官细胞内胱氨酸积储，肾脏是主要受累器官之一。

本病发生率1：20万～32.6万，男性稍多。可分为三型：①婴儿型或肾病型：3～6个月发病，常表现为恶心、呕吐、脱水、多饮、食欲缺乏、生长障碍、发育缓慢及佝偻病，可有“电解质危象”。至5～6岁后因肾功能不全而死亡；②儿童型或中间型：10岁左右发病，进展较慢，也以肾脏病为主要表现；③成人型：无肾病表现，以其他器官功能障碍为主。

该Fanconi综合征常以失钾、渗透性利尿、脱水及CPAH减少为突出表现，而不同于其他原因引起的Fanconi综合征。肾外的表现有：①眼色素性视网膜炎，角膜、结合膜、虹膜及晶状体有胱氨酸结晶沉积；②甲状腺功能低下；③糖尿病；④肝脾大；⑤脑水肿；⑥肌病。

本病可通过骨髓片、白细胞、直肠黏膜中的结晶分析或裂隙灯检查角膜有胱氨酸结晶而诊断。

治疗包括低胱氨酸饮食及对症治疗（纠酸、补液、维生素D等）。早年报道特异药物D-青霉胺（每日1～2g），二硫苏糖醇（dithiotreitol）等疗效欠佳，近年报道巯乙胺（半胱胺，cysteamine）效果较好。

2. 半乳糖血症 为常染色体隐性遗传病，由于半乳糖-1-磷酸尿苷酰转移酶缺陷，半乳糖代谢异常所致。导致细胞内半乳糖-1-磷酸累积，损害肝、脑、晶状体和近端肾小管。半乳糖激酶缺陷可在仅有白内障的患者中发现。患这种疾病的婴儿常在饮用牛奶后出现呕吐、腹泻，以后出现黄疸、肝大、白内障、智力发育迟缓和Fanconi综合征。发生半乳糖尿、无葡萄糖尿。通过检测红细胞、成纤维细胞、白细胞或肝细胞内酶缺陷确诊。治疗主要为无半乳糖饮食。

3. 遗传性果糖不耐受症 本病是一种常染色体隐性酶缺乏病。发生率1：20 000。患者几乎完全缺乏1-磷酸果糖醛缩酶，1,6-二磷酸果糖醛缩酶活性也降低50%以上。酶主要存在于肝、肠道及肾皮质细胞质中，因此导致1-磷酸果糖不能裂解而贮积在细胞中，同时不能产生ATP而影响细胞能量代谢。患者摄入果糖时可发生急性Fanconi综合征及低血糖、高尿酸血症与高纤维蛋白尿症（由肝中腺嘌呤核苷酸缺乏磷而分解及糖原异生障碍所致）。发病同年龄有关，婴儿摄食乳糖无症状，当加用果糖或水果时即急性发病。在摄食后20～40分钟出现呕吐、腹泻、低血糖与高尿酸血症，2小时后出现急性Fanconi综合征、乳酸酸中毒、高胆红素血症、肝大。及时停止摄入果糖，治疗低血糖，病情可能缓慢逆转，否则可直接威胁生命或导致肝肾功能障碍甚至衰竭死亡。通过肝活检测定醛缩酶水平可明确诊断。治疗为严格限制果糖和蔗糖饮食。

4. 糖原贮积病 是常染色体隐性遗传病。尿糖量大，可达200g/d。Fanconi综合征的特点在出生后数月内发生，随着糖原累积增加，逐渐发生肝大。GFR多不下降。

5. 酪氨酸血症 是常染色体隐性遗传病。由于富马酰乙酰乙酸盐水解酶、马来酰乙酰乙酸盐水解酶缺陷，导致富马酰乙酰乙酸、马来酰乙酰乙酸混合物的贮积，随之转换为琥珀酰丙酮，引起Fanconi综合征。急性型出生早期就出现肝功能失代偿；慢性型表现为Fanconi综合征、肝硬化

和维生素D抵抗佝偻病。存在高蛋氨酸血症。应用低苯丙氨酸和酪氨酸饮食后肾损害好转，但肝硬化仍发生。

6. Wilson病　为常染色体隐性遗传病，致病基因位于13q14-q21。血铜蓝蛋白缺陷为主要特征。肝细胞铜储存容量饱和，重金属在血液循环中出现，被其他组织摄取，导致肝、脑、角膜和近端肾小管细胞内铜的累积。目前可根据致病基因进行产前诊断。肾穿刺组织光镜下无异常发现，电镜提示近端肾小管刷状缘丢失、线粒体空泡、管周膜下区域电子致密物累积。Fanconi综合征发生在肝衰竭之前。治疗用药为D-青霉胺，可逆转肾损害。预后差，患者发生肝衰竭死亡。

7. Lowe综合征　是X性连锁隐性遗传病，致病基因定位在Xq24-q26。此致病基因编码一种与人类肌醇多聚磷酸5-磷酸酶有70%同源性的蛋白，提示可能为磷酸肌醇代谢的先天异常。多为男性。从1952年报道以后现已达百例以上。初生虽已存在，但发病多在婴儿期或更晚，按自然病程发展可分为三期：①婴儿期：以脑、眼症状为主，表现为先天性白内障及青光眼，常致全盲。严重智力低下，肌张力低下与反射减弱。头颅畸形（长头、前额高出、鞍鼻、高腭弓等）。②儿童期：出现不完全Fanconi综合征，有肾小管性蛋白尿，全氨基酸尿以赖氨酸和酪氨酸为明显，严重磷酸盐尿可引起抗维生素D佝偻病或骨质稀疏，并有肾小管酸中毒等。一般情况下，糖尿、失钾及多尿较轻或无。常有脐疝、隐睾等畸形，以及特殊的手指小关节炎。③成人期：肾小管病症状消退，出现肾功能不全或营养不良或肺炎而死亡。有少数女性（<5%）携带者可出现白内障。除对症治疗酸中毒、骨病及感染外，无根本疗法。

8. 细胞色素C氧化酶缺乏　患者均在生后11～13周发病，主要表现为严重线粒体肌病、乳酸酸中毒及Fanconi综合征，患者肌肉中此酶仅为正常人的17%，肾脏为正常人的38%。此酶与线粒体电子传递链中ATP合成或能量反应有关。

（三）非遗传性疾病引起的继发性Fanconi综合征　非遗传性又称后天获得性，比遗传性常见的多。包括铅、镉中毒、过期四环素、甲苯、庆大霉素、6-巯嘌呤、链佐星、顺铂、马兜铃酸、淀粉样物质、多发性骨髓瘤、轻链沉积病和干燥综合征。

【治疗】

（一）病因治疗　如继发性者治疗基本疾病，Wilson病或重金属中毒等促进毒物排泄，遗传代谢病通过饮食管理减少代谢毒性物质沉积等。

（二）对症治疗

1. 酸中毒　根据碳酸氢根丢失情况给予补充碱剂，2～10mol/(kg·d)，可用碳酸氢盐、枸橼酸盐、乳酸盐等，分次给，每天4～5次，以血中碳酸氢盐根水平恢复正常为标准。注意事项：①伴低血钾者应同时补钾，因补钠可使低血钾加重。②碱剂用量过大而不能耐受时可加用双氢克尿噻，它可使细胞外液缩减而促进碳酸氢根再吸收，但应防止肾小球滤过率下降。

2. 多尿　除针对病因如低血钾治疗外，应提供足量含盐液体（钾钠钙等），除定时定量分次服用外，还应随时酌情加服，一定要防止脱水发生。

3. 低血磷　中性磷酸盐1～3g/d，分5次服用，如有腹泻或腹部不适可减量。注意补磷可加重低血钙及骨病，故应合用维生素D 5000U/d或1,25$(OH)_2D_3$ 0.25～0.5μg/d，应从少量开始逐渐加至足量。为防止肾钙化应监测尿钙排量，以不超过0.6g/d为标准。

4. 低尿酸血症、氨基酸尿及蛋白尿　一般不需治疗。

5. 肾衰竭　需透析或移植。

第六节　肾小管钠钾转运障碍

一、Bartter综合征和Gitelman综合征

（一）Bartter综合征（Bartter syndrome）　1962年Frederic Bartter和其同事报道了2名表现为低钾、代谢性碱中毒、高醛固酮血症、高肾素血症、血压正常的患者。此后又陆续有家族性类似病例报道，因此就把这一类表现的疾病称为Bartter综合征。现在知道这是一组常染色体遗传性疾病，大多为隐性遗传，也有显性遗传。基因研究发现，病变累及的是肾脏髓袢升支粗段（thick ascending limb of Henle，TAL）几种重要离子通道的基因，导致这些通道不能正常工作，引起水、电解质紊乱，影响致密斑，破坏管球反馈，激活肾素-血管紧张素-醛固酮系统（RAS）。目前根据突变的基因不同，把Bartter综合征分为5型（表19-13-3）：

Bartter综合征的诊断金标准是基因诊断，临床诊断依赖于确定的肾脏钾和氯的丢失、代谢性碱中毒，排除其他低钾性疾病，还要排除"假性-Bartter综合征"。引起原因有：囊性纤维化（通过汗腺大量Na^+-Cl^-的丢失，诱发低钾性碱中毒）、利尿药过量、长期低氯饮食、庆大霉素肾中毒、干燥综合征。

Bartter综合征的治疗包括替代治疗和药物治疗。对于经典的Bartter综合征治疗的目的是纠正低钾血症和碱中毒。氯化钾的补充因人而异，需要滴定平衡肾脏的丢失。总体来讲钾的补充效果甚微，因为很快又从肾脏丢失。保钾药物包括螺内酯、阿米洛利、氨苯蝶啶，可以有效纠正低钾血症，但是维持时间很短。目前治疗经典的Bartter综合征最有效的药物是前列腺素合成酶抑制药，吲哚美辛2～5mg/(kg·d)，阿司匹林100mg/(kg·d)，布洛芬30mg/(kg·d)，都被临床应用。以吲哚美辛用得最多，长期服用

19

表 19-13-3　Bartter 综合征分型

分型	遗传方式	发病年龄	临床症状	低钾血症、代谢性碱中毒	血清镁	尿钙排泄	基因	蛋　白
Ⅰ	AR	出生前	羊水过多/早熟，多饮/多尿，嗜盐，肾脏钙盐沉着，发育迟缓	+	正常	增高	*SLC12A1*	Na^+-K^+-2Cl^- 协同转运子 NKCC2
Ⅱ	AR	出生前	同上	+(新生儿期会有高钾血症表现)	正常	增高	*KCNJ1*	ROMK
Ⅲ	AR	多样化	典型的 Bartter 综合征表现，出生前的 Bartter 和 Gitelman 重叠	+	正常或偏低	增高或降低	*CLC-NKB*	肾脏氯通道 ClC-Kb
Ⅳ	AR	出生前	羊水过多/早熟，多饮/多尿，嗜盐，感觉神经性耳聋	+	正常	增高	*BSND*	ClC-Kb/ClC-Ka Barttin 亚单位
Ⅴ	AD	刚出生	手足搐搦低钙血症肾钙盐沉着	+	偏低	增高	*CASR*	钙离子感应受体 CaSR

注：AR 常染色体隐性遗传；AD 常染色体显性遗传

后患者又会出现低钾、高肾素血症，需要重新调整剂量。治疗过程中还需纠正低镁血症才能改善低钾血症。成人患者使用 ACEI 的疗效有争议，儿童缺乏相关研究数据。

（二）Gitelman 综合征（Gitelman syndrome）　Gitelman 综合征也被称为"家族性低钾低镁血症"，曾被认为是另一种 Bartter 综合征，现认为是一种完全不同的病种，临床表现上主要以低镁血症和低尿钙区别于 Bartter 综合征。其发病机制是远曲小管（DCT）噻嗪类利尿药敏感的 Na^+-Cl^- 协同转运子 NCCT 基因失功能型突变（表 19-13-4）。

表 19-13-4　Gitelman 综合征概况

分型	遗传方式	发病年龄	临床症状	低钾血症、代谢性碱中毒	血清镁	尿钙排泄	基因	蛋　白
Gitelmen	AR	6 岁以后	肌肉无力/手足搐搦 疲劳 软骨钙化症	+	降低	减少	*SLC12A3*	Na^+-Cl^- 协同转运子 NCCT

注：AR 常染色体隐性遗传

Gitelman 综合征的起病都在 6 岁以后，许多患者成年后才被确诊。许多患者表现为：①腕足痉挛，尤其在发热和呕吐、腹泻引起镁丢失情况下会突然发生。②感觉异常尤其脸部。③严重疲劳，干扰日常活动。④软骨钙化症、低镁血症和此有密切关系，可能与焦磷酸酶活性降低，干扰焦磷酸结晶有关。⑤严重的低钾、低镁还会导致心室肌动作电位时间延长，增加室性心律失常、昏厥、猝死的危险。50%的 Gitelman 综合征患者表现 QT 间期不同程度延长。⑥Gitelman 综合征患者发展成肾衰竭的比例低于正常人群，说明血压与肾损害的密切关系。⑦前列腺素水平正常，与 Bartter 综合征相比，血浆肾素活性、血浆醛固酮浓度仅轻度升高。

大部分 Gitelman 综合征患者都未接受治疗。软骨钙化症由于是低镁血症引起，这些患者需要终身补镁，但是血清镁离子浓度要纠正到正常非常困难，因为大量补镁会导致腹泻。低钾的治疗包括醛固酮的拮抗药，远端小管 ENaC 阻断药如阿米洛利、氨苯蝶啶，联合补钾。目前使用分子伴侣指导 NCCT 正确折叠运送到细胞膜的生物治疗

正在研究中。

二、假性醛固酮增多症（Liddle 综合征）

1963 年 Grant Liddle 报道了表现为容量扩张性高血压、低血钾、代谢性碱中毒的家族性疾病，以后又不断有类似病例报道。这些患者还表现为对盐敏感、血清醛固酮与肾素水平低下，因此就把这一疾病称为 Liddle 综合征。现在知道这是一种罕见的远端肾单位钠重吸收原发性增加的常染色体显性遗传病，其发病机制是上皮钠通道（ENaC）的基因功能亢进型突变导致膜通道增加并持久激活，钠重吸收增加随后钾排泄增强。

ENaC 是上皮细胞控制 Na^+ 流动的基础。远侧肾单位通过 ENaC 对 Na^+ 的重吸收是调节维持体内总 Na^+ 平衡、血容量和血压的重要组成部分。ENaC 由 α、β、γ 三个含有脯氨酸-酪氨酸模体（PPPNY）的亚基组成，是 ENaC 的功能单位，每个亚基有：2 个跨膜区；1 个巨大的细胞外区域含糖基化位点并富含半胱氨酸；氨基端和羧基端位于细胞内。亚基的基因突变是导致 Liddle 综合征的原因，目前报道累及 β 和 γ 亚基。

现有报道的 β 亚基突变都发生在胞浆内 C-末端很狭小的 30 个氨基酸序列，相似部位的突变在 γ 亚基也有报道。这一部位正是含有 PPPXY 模体，这一模体能被 HECT E3 泛素连接酶家族中 NEDD4 的 WW 结构域识别，在泛素-蛋白酶体系统的调节下，细胞膜上的 ENaC 能被正常的内吞和溶酶体降解。PPPXY 模体的突变使离子通道不能被泛素化而保持稳定，使之在细胞膜半衰期延长及数目增多，钠重吸收增加，导致容量型高血压。长期的高容量抑制醛固酮合成酶的活性，醛固酮水平降低，抑制肾素的活性。

Liddle 综合征的治疗包括阿米洛利或氨苯蝶啶的应用，直接抑制 ENaC。限制盐的摄入。但是醛固酮拮抗剂螺内酯治疗无效，因为 Liddle 综合征中 ENaC 的活性与醛固酮无关且不受其影响。

三、假性醛固酮减少症

假性醛固酮减少症（pseudo hypoaldosteronism，PHA）是少见的家族性异常，表现为肾脏失钠、高钾血症和代谢性酸中毒，PRA 和醛固酮水平显著升高，皮质醇水平正常。这类患者在肾脏、结肠、汗腺中存在醛固酮抵抗。Ⅰ型 PHA 有 2 种遗传形式：常染色体隐性遗传是上皮钠通道（ENaC）基因突变，累及 α、β、γ 三个亚单位，伴 Na^+ 大量丢失，K^+ 分泌减少；常染色体显性遗传或偶发是盐皮质激素受体（MR）基因突变，导致 MR 数量减少。又称 Cheek-Perry 综合征，系 Cheek 及 Perry（1958）首次报道，是一种少见的失盐综合征。发病年龄多在新生儿期，可于生后数小时出现症状，主要表现为反复呕吐、腹泻，渴感减退或消失，生长发育落后。

Ⅱ型 PHA（Gordon 综合征）是一种常染色体显性遗传性疾病，表现为对噻嗪类利尿药敏感的高血压、高钾血症和代谢性酸中毒。现在研究证实是 *WNK1* 或 *WNK4* 基因［*WNKs* 是一种新的丝氨酸/苏氨酸激酶家族 WNK（with no lysine<K>kinase），这一家族最主要的两个成员是 *WNK1* 和 *WNK4*］突变引起的一种常染色体显性遗传性疾病，表现为对噻嗪类利尿药敏感的高血压、高钾血症和代谢性酸中毒。失去功能的 *WNK4* 突变增加顶端 Na^+-Cl^- 协同转运子表达增多，刺激 Na^+ 在 DCT 的重吸收。运输到 CNT、CCD 的 Na^+ 减少，降低 K^+ 的分泌。同样的 *WNK4* 突变还会进一步减少细胞膜 ROMK 和 Maxi-K 的表达，减少 K^+ 在 CCD 的分泌，也就是Ⅱ型 PHA 患者高钾的原因。

四、原发性肾素增多症

Robertson-Kihara 综合征或原发性肾素分泌过多症自 1967 年 Robertson 首次报道后，已有 30 多例。主要是由于良性的球旁细胞瘤分泌过多的肾素（少数是由于 Wilms 瘤、肾胚胎瘤透明细胞癌等异位内分泌，故亦总称为肾素分泌瘤），导致高血压与继发性醛固酮增多，肾性失钾及低钾血症。其主要表现是：①女性与青年人多（6～67 岁），80% 病例小于 30 岁；②严重高血压，平均为 26.7/17.3kPa（200/130mmHg），都有视网膜病变；③低钾血症及代谢性碱中毒：四肢无力或瘫软，手足搐搦，口渴多尿等，但程度较轻；④少数患者尚有多毛、肥胖等肾上腺皮质功能亢进表现；⑤尿中除蛋白尿外，基本正常；⑥血浆肾素活性明显增高，特别是病变侧静脉血的肾素活性显著高于外周血者；⑦尿中醛固酮明显增加；⑧应用抗肾素活性药物（如普萘洛尔 40mg，每 6 小时 1 次）可有明显降压效果。鉴别诊断主要同伴有高肾素高醛固酮的严重血管性高血压鉴别（表 19-13-5）。本病如能及时手术治疗，如非恶性肿瘤异位分泌，则一般预后良好。

五、肾小管性高血钾

由于远曲小管内钾浓度很低（<1mmol/L），与细胞内高浓度钾形成较大梯度，而利于肾小管排泌钾入管腔，故一般不易引起高钾血症。在严重急慢性肾衰竭少尿时，由于尿流慢，梯度减少则可发生高钾血症，但也有少数情况，主要见于醛固酮缺乏。肾功能仅有轻或中度损害，而出现高血钾并发高氯性代谢酸中毒。更为罕见的是肾功能完全正常而有类似表现，除婴儿型先天性失盐综合征因钠转运异常而继发高血钾酸中毒外，尚有一型为原发性钾转运异常

表 19-13-5　原发性肾素增多症的鉴别诊断

	发病年龄	病程进展	临床特点	特殊检查	试验治疗药物
肾血管性	原发<30 岁继发>40 岁	稍快	继发者有腹部外伤史、肥胖史，腹部有血管杂音，可能有无脉病	病侧肾素活性高于对侧 2 倍，肾动脉造影示血管狭窄	普萘洛尔
肾素分泌瘤	<30 岁	稍快	多毛，肥胖	肾静脉肾素活性高于对侧 2 倍。肾动脉造影占位病变	血管性
肾实质性	10～50 岁	慢	肾功能障碍突出	贫血较重，两肾缩小，（X 片、超声，IVP 扫描）	间质血管性
恶性高血压	20～35 岁	快	严重高血压视网膜病变，常有肉眼血尿	血尿	同肾血管性
嗜铬细胞瘤	30～50 岁	稍快	阵发性高血压，代谢及交感神经亢进表现，直立性低血压，神经纤维瘤	尿中 VMA（+），血儿茶酚胺或去甲肾上腺素，后腹膜充气造影，肾上腺扫描 CT（+）	苄胺唑啉
原醛	30～50 岁	缓慢	明显低钾代谢性碱中毒，周期性瘫痪	低血钾，且肾性失钾，血肾素活性低、而尿醛固酮增加	螺内酯
皮质醇症	30～50 岁	稍快	中心性肥胖，紫纹、多毛，无力	X 片骨质稀疏，尿 17 羟皮质类固醇、17 酮类固醇增多	
先天性主动脉缩窄	儿童期	缓进	颈动脉搏动强，头痛，胸部有血管杂音，下肢血压低，劳动后腿痛	胸部 X 片三征：肋骨压迹，主动脉在缩窄前扩张，而缩窄后缩小	

而引起者，如 Spitzer-Weinstein 综合征等，系原发性肾小管泌钾功能障碍，继发近端肾小管 HCO_3^- 再吸收减少，从而引起高血钾与酸中毒。患儿多有上门牙发育不良与侏儒。血醛固酮减少。但与 Bartter 综合征不同，后者表现为低钾性代谢性碱中毒。与低肾素低醛固酮性高钾酸中毒（如 RTA Ⅳ等）也不一样，这些都有原发病（如糖尿病、肾盂肾炎、肾上腺皮质功能低下等）和肾小球滤过功能障碍。

六、失盐性肾炎

失盐性肾炎（salt-losing nephritis），又称 Thorn 综合征，1944 年 Thorn 将本综合征从低钠综合征中区别出来，认为是一个独立实体而予命名。目前已清楚这是一组以严重肾性失盐为特征的某些肾脏病的特殊类型。最多见于慢性肾盂肾炎，其次有肾髓质囊性病、多囊肾、肾钙化，儿童病例也见于双肾发育不全、阻塞性肾病、肾结核等，都是以间质病变较为明显的肾脏病，偶亦见于慢性肾炎。故取名失盐性肾炎，殊不如失盐型肾脏病更为确切。本综合征的临床特点是：①大多为成年。②有酷似 Addison 病的症状，但肾上腺皮质功能正常，尿中醛固酮还常增高，患者常感明显无力、食欲缺乏、恶心呕吐、体重下降、脉细弱、血压低、易发生直立性低血压，虚脱与晕厥。有脱水表现，肌痉挛，严重时精神错乱、谵妄、昏迷及尿毒症酸中毒。皮肤也有明显色素沉着而更为广泛均匀。但口腔黏膜处较轻，故与 Addison 病不全相同。糖代谢都不受影响，尿 17 羟皮质类固醇及 17 酮类固醇定量与 ACTH 试验反应亦正常，应用皮质激素治疗无效果。③有慢性肾脏病。最初肾功能都正常或已异常，由于缺钠而肾功能急剧恶化。如经及时补钠纠正，则肾功能也可有所逆转，但最终都因肾病的进展而进入终末期肾脏病。故仔细鉴别本综合征与 Addison 病极为重要，因后者可用皮质激素长期替代治疗，而本综合征则应大量补盐，同时积极防治原发肾脏病和使肾功能恶化的诱因。

本综合征的发病机制可能是各种疾病损害肾小管，使上皮细胞对醛固酮失敏，因而肾小管对 NaCl 的再吸收发生障碍，尿中大量排钠而产生临床症状。醛固酮是继发性代偿性分泌过多，所以患者肾外组织如汗腺、肠道也排 Na^+ 减少，唾液中 Na^+/K^+ 比值下降，与原发性醛固酮有相似表现。本综合征与婴儿型失盐性肾病 Cheek-Perry 综合征亦不同，后者多在婴儿期发病，似由于肾小管离子交换功能有原发性损害，肾间质多无病变。如能及时治疗，存活达

3～4岁以后，则可自动缓解。

第七节　肾小管酸中毒

肾小管性酸中毒（renal tubular acidosis，RTA）是由于各种病因导致肾脏酸化功能障碍而产生的一种临床综合征，主要表现是：①高氯性、正常阴离子间隙性代谢性酸中毒；②电解质紊乱；③骨病；④尿路症状。大多患者无肾小球异常。在一些遗传性疾病，RTA可能是最主要或仅有的临床表现。按病变部位和机制分为Ⅰ型（远端小管泌氢障碍），Ⅱ型（近端小管HCO_3^-重吸收障碍），Ⅳ型（远端小管醛固酮的排泌H^+、K^+作用减弱）（表19-13-6）。

表19-13-6　各型肾小管性酸中毒特点

	Ⅰ型RTA	Ⅱ型RTA	Ⅳ型RTA
发病机制	远端肾小管泌氢障碍	近端肾小管重吸收缺陷	醛固酮分泌过少或远端肾小管病变使其对醛固酮的作用耐受
血HCO_3^-	可变，大多＜10mmol/L	通常12～20mmol/L	＞17mmol/L
尿pH	＞5.3	可变，如超过HCO_3^-重吸收阈值可＞5.3	通常＜5.3
血钾	多降低，也可表现为高钾；随补碱治疗低钾多可纠正	降低	升高

以往观点认为肾小球滤过功能损害时$H_2PO_4^-$、SO_4^{2-}等酸根在体内潴留，代替了HCO_3^-而导致代谢性酸中毒。实际上，肾脏原因引起的酸中毒的本质是肾小管泌氢障碍或管腔中受氢物质（HPO_4^{2-}、NH_3^-等）减少，传统意义上的肾小管性酸中毒属于前者；肾功能不全时发生的酸中毒原因两者兼而有之，但以后者更为重要。

本组疾病按病因分为原发性和继发性；按是否发生全身性代谢性酸中毒分为完全性和不完全性；按主要肾小管受累部位分为近端和远端。现在多采用按病变部位、病理生理变化和临床表现的综合分类：Ⅰ型，远端RTA；Ⅱ型，近端RTA；Ⅲ型，兼有Ⅰ型和Ⅱ型RTA的特点；Ⅳ型，高血钾性RTA；肾功能不全时的RTA病理机制与以上四型相比较为特殊，单独叙述。国外报道以Ⅳ型最为常见，国内的报告中则以Ⅰ型所占比例最多。

一、Ⅰ型（远端）肾小管性酸中毒

【发病机制】

Ⅰ型RTA的主要发病机制为远端小管上皮细胞泌氢能力低下，不能建立或维持管腔内外正常的H^+浓度梯度，所以既往也称为梯度缺陷型RTA。主要异常有：①氢泵障碍或衰竭学说；②被动扩散增加泵学说：小管泌H^+功能正常，但有小管上皮细胞通透性障碍，分泌至管腔的H^+又迅速反漏入上皮细胞内；③基侧膜上的Cl^--HCO_3^-交换障碍；④速度障碍型：氢泵转运状态不能达到最佳，泌H^+速率降低。目前已有资料表明少数获得性远端RTA中存在H^+-ATP酶障碍，而某些常染色体显性遗传的远端RTA患者中发现基侧膜上的Cl^--HCO_3^-有交换障碍。有报道称干燥综合征伴经典远端RTA患者体内存在抗碳酸酐酶Ⅱ的自身抗体，可能成为其发病机制之一。

酸中毒能激活肾脏缓冲机制，使尿钙增多，同时近端小管对枸橼酸的重吸收增加，使尿枸橼酸含量降低，易形成尿路结石，后者又会加重排酸障碍。

【病因】

（一）原发性　肾小管功能多有先天性缺陷，可为散发，但大多呈常染色体隐性遗传。

（二）继发性　以肾盂肾炎最常见。

1. **自身免疫性疾病**　干燥综合征、系统性红斑狼疮、甲状腺炎、慢性活动性肝炎、特发性高γ球蛋白血症、冷球蛋白血症、类风湿关节炎、肺纤维化、原发性胆汁性肝硬化、血管炎等。

2. **与肾钙化有关的疾病**　甲状旁腺功能亢进症、甲状腺功能亢进症、维生素D中毒、Milk-alkali综合征、特发性高钙尿症、遗传性果糖不耐受症、Fabry病、Wilson病等。

3. **药物或中毒性肾病**　两性霉素B、镇痛药、锂、棉酚、粗制棉籽油、甲苯环己氨基磺酸盐等。

4. **遗传性系统性疾病**　Ehlers-Danlos综合征（皮肤弹性过度综合征）、镰状细胞贫血、遗传性椭圆形红细胞增多症、Marfan综合征、骨硬化伴碳酸酐酶Ⅱ缺乏症、髓质海绵肾、髓质囊肿病等。

5. **其他**　慢性肾盂肾炎、梗阻性肾病、肾移植、高草酸尿症、麻风等。

【临床表现】

1. **慢性高氯性代谢性酸中毒**　尿pH通常＞5.5，

2. 电解质紊乱　由于皮质集合管 H^+-K^+ 泵功能减退致低血钾，部分可以低钾引起的肌无力、心律失常等为首发症状。尿钾、尿钙可增多，导致多尿、细胞外液浓缩而继发醛固酮增多，进一步降低了血钾。

3. 骨病表现　血钙增高，血磷降低，血碱性磷酸酶水平可升高。严重代谢性骨病、病理性骨折、骨盆畸形等，儿童期发病者可有发育不良。由于牙槽骨吸收，牙齿易松动脱落，小儿乳牙脱落后恒牙滞生。

4. 高尿钙　泌尿系统结石或肾钙化，易继发感染或梗阻性肾病。

5. 有些同时存在尿浓缩稀释功能障碍。

【诊断】

典型高氯性正常阴离子间隙性代谢性酸中毒，尿 pH 始终大于 5.5，易发生肾结石和有骨关节病变等临床表现者应考虑Ⅰ型 RTA，可进行一些特殊检查方法加以证实。

1. 氯化铵负荷试验　对于可疑或不典型病例，可在停用碱性药物 2 天后开始口服氯化铵（NH_4Cl）0.1g/(kg·d)（每日量分 3 次，已有明显酸中毒者不适用）连续 3 天后测尿 pH。有肝病或肝功能异常者改用 0.1mmol/kg 氯化钙（$CaCl_2$）。如果尿 pH 不能降至 5.5 以下则有诊断价值。

也可使用 1 次法，即将 0.1g/(kg·d)的氯化铵在 3～5 小时内服完，之后每小时测尿 pH 共 5 次，如尿 pH＞5.5 为阳性。

2. 尿 PCO_2/血 PCO_2　正常情况下因远端小管腔内缺乏碳酸酐酶，上皮细胞排泌的 H^+ 和管腔中的 HCO_3^- 结合生成的 H_2CO_3 要到达较远部位，尤其是肾盂后才形成 CO_2，从而尿 PCO_2 常较血 PCO_2 高出 20～30mmHg（2.67～4.00kPa）左右。氢泵本身障碍或电压依赖型 RTA 患者中，即使尿液碱化，由于远端小管管腔内 H^+ 减少，H_2CO_3 的产生也随之减少，因此尿 PCO_2/血 PCO_2 值不能上升。而在梯度障碍型患者中 H^+ 反漏则正常。测定方法是：静脉注射 1mmol/L 的碳酸氢钠（$NaHCO_3$），3ml/min。每 15～30 分钟直立位排尿 1 次，测定尿 pH 及 PCO_2，当连续 3 次尿 pH＞7.8 时，于 2 次排尿中间测血 PCO_2。

3. 呋塞米试验　正常人肌注呋塞米 20～40mg 后到达远端小管的 Na^+ 增加，它们在皮质部集合管被大量重吸收，从而使小管腔内电负性增加，为维持电荷平衡，小管上皮泌 H^+ 增多，同时 K^+ 的排出也增多，此时尿 pH 应有明显下降。

（1）弥漫性 H^+-ATP 酶障碍：患者在应用呋塞米后，H^+ 的排泌不能相应增加，因而尿 pH 无显著下降；但因主细胞功能正常，Na^+ 仍可被重吸收，故尿 K^+ 含量应有增高。

（2）H^+-ATP 酶障碍仅局限于髓质部集合管：由于皮质部集合管重吸收 Na^+ 和泌 H^+ 功能正常，故应用呋塞米后尿 pH 可以下降，尿 K^+ 也有增加，但因基础状态下排 H^+ 仍少，所以即使出现酸中毒时尿 pH 仍＞5.5。

（3）电压依赖型或 Na^+ 重吸收障碍的肾小管酸中毒：其病变位于皮质部集合管，应用呋塞米后 Na^+ 不能被重吸收，尿 pH 也不下降，尿 K^+ 排泄也不增加。

4. 中性磷酸钠或硫酸钠试验　注射中性磷酸钠或硫酸钠后，远端小管对磷酸根或硫酸根离子不吸收，管腔中电负性和 pH 值增加，刺激可滴定酸排泄，尿 pH 下降、PCO_2 上升。如果注射后不出现上述改变，表示泌氢障碍，而非已分泌的 H^+ 反漏引起。可用 1mmol/L 的中性磷酸钠溶于 180ml 生理盐水，静脉滴注 3 小时，当尿 pH 值接近 6～8 或尿磷酸盐浓度达 20mmol/L 以上时，尿 PCO_2 应比血 PCO_2 高 3.33kPa(25mmHg)以上。

硫酸钠试验操作比较复杂，之前可令患者低盐饮食数天，处于钠渴状态。试验前 12 小时口服地塞米松 1mg，或于试验前 12 及 2～4 小时肌注醋酸去氧皮质酮 5mg，在 40～60 分钟内静脉滴注 4%硫酸钠 1000ml（为防止酸中毒，可同时滴入 30mmol/L 的 $NaHCO_3$）。输完液后，收集 2～3 小时尿，测定尿 pH，H^+ 反漏的 RTA 患者可＜5.5，而排泌障碍患者则可以＞5.5。

【治疗】

以治疗原发病，纠正酸中毒，补充钾盐为主。每日给予 30～60mmol 或 1～3mmol/kg 的碳酸氢盐通常即可纠正酸中毒。可用碳酸氢钠片剂（每 650mg 含 7.7mmol 碳酸氢盐），或使用 Shohl 液（每 1000ml 水中加入枸橼酸钠 98g 和枸橼酸 140g，1ml 该溶液相当于 1mmol 碳酸氢盐），每日服 50～100ml，分 3 次口服。枸橼酸在体内代谢为 CO_2 排出，不会加重酸中毒，它使肠道酸度降低有利于钙吸收；另外肾结石在本型病例中相当常见，故补充枸橼酸缓冲液应是较为理想的治疗。儿童病例的补碱治疗量要大，通常每日需 5～14mmol/kg，以防止生长发育迟缓。补钾可用枸橼酸钾或 Albright 合剂（每 1000ml 水中加入枸橼酸钾 98g 和枸橼酸 140g），每日 60～100ml，分 3 次服；也可用枸橼酸合剂（每 1000ml 水中加入枸橼酸钾 100g 和枸橼酸 100g）。补钾不能用氯化钾，以免加重高氯性酸中毒。发生骨病或钙严重缺乏时可给钙剂和活性维生素 D 制剂。

二、Ⅱ型(近端)肾小管性酸中毒

【发病机制】

以下细胞学机制可能直接或间接通过影响泌氢、HCO_3^- 生成或返回入血等环节而使 HCO_3^- 重吸收过程受阻：①管腔侧 Na^+-H^+ 逆转运蛋白功能异常产生 Na^+-H^+ 交换障碍，泌氢不能进行；②基底膜侧 HCO_3^--Na^+ 协同转运异常，使重吸收回细胞内和胞内新生成的 HCO_3^- 无法回

到血循环；③管腔侧或细胞内碳酸酐酶活性降低或被抑制，不能产生足够的 HCO_3^-；④Na^+ 通透性障碍，H^+ 则无法通过 Na^+-H^+ 离子交换而被排出；⑤细胞极性障碍；⑥Na^+-K^+-ATP 酶活性下降、功能不足，或细胞内 ATP 生成减少；⑦管腔侧广泛转运障碍等引起广泛性近端小管功能障碍。其中前 6 项机制引起的 RTA 在临床上较少见，表现为单纯的肾脏酸化功能障碍，称为选择性近端小管 RTA，而最后一种机制则产生非选择性近端小管 RTA，有 Fanconi 综合征表现，除肾小管酸中毒外常同时有低血磷、低血尿酸、高尿磷、高尿钙、高尿酸尿、葡萄糖尿、氨基酸尿、蛋白尿等。

正常情况下 HCO_3^- 在近端小管的重吸收随滤过的增加而增多，当血 HCO_3^- 水平升高到一定程度即最大重吸收阈（正常值约为 27mmol/L）时会达到饱和。Ⅱ型 RTA 时该阈值降低至 18～20mmol/L，过多 HCO_3^- 未能被重吸收而到达远端小管，使尿液 pH 呈碱性。但当血 HCO_3^- 水平降低到一定程度时近端小管可以将大部分 HCO_3^- 重吸收，同时远端小管泌氢功能正常，因而此时尿液可被酸化，尿 pH 呈酸性。

【病因】

单纯的 HCO_3^- 重吸收缺陷（如碳酸脱氢酶缺乏）很少见，而多种物质复合型重吸收缺陷较为常见。

（一）原发性 多为常染色体显性遗传或散发性，如肾脏中 Na^+-HCO_3^- 协同转运蛋白的编码基因 *SLC4A4* 突变可引起永久性的伴眼病的单纯性近端 RTA。

（二）一过性（暂时性） 多为婴儿发生。

（三）碳酸酐酶活性改变或缺乏 如 *CAII* 基因突变导致骨硬化、RTA、脑钙化和钠潴留。

（四）继发性

1. 药物 变质的四环素（tetracycline）、庆大霉素（gentamicin）、乙酰唑胺（acetazolamide，diamox）、对氨基苯磺酰胺、α-氨基对甲基磺胺醋酸盐等磺胺类药物、链脲霉素（streptozotocin）等。

2. 中毒 镉、铅、铝、汞等。

3. 遗传性疾病 胱氨酸尿症、酪氨酸尿症、Lowe 综合征、Wilson 病、半乳糖症、遗传性果糖不耐受症、丙酮酸激酶缺乏症等。

4. 多发性骨髓瘤 轻链蛋白大量从近端小管重吸收而沉着于该处，导致小管上皮细胞离子转运功能障碍。

5. 维生素 D 缺乏或耐受症，或某些其他可引起继发性甲状旁腺功能亢进的情况，可能与引起 Na^+-K^+-ATP 酶活性降低有关。

6. 肾小管间质性疾病、肾病综合征、肾淀粉样变、肾移植等。

【临床表现】

和Ⅰ型 RTA 患者类似，而维生素 D 在近端小管的 1 位羟化障碍使活性维生素 D_3 生成减少是其骨病发生的又一个原因。该型 RTA 患者的尿枸橼酸排出大多正常，而尿中该成分有抑制结石形成的作用，因此其尿路结石发生率比Ⅰ型 RTA 少得多。

【诊断】

正常阴离子间隙性慢性代谢性酸中毒，常伴低钾血症等典型临床表现。当血 HCO_3^- 含量下降但 >15mmol/L 时，尿 pH 常 >5.5；而当血 HCO_3^- 含量继续下降至 <15mmol/L 时，尿反而可被酸化，pH <5.5。补充碳酸氢盐后，血 HCO_3^- 滤出增多，超过近端小管重吸收能力，使尿 pH 上升，为确定诊断可进行 HCO_3^- 排出分数测定，计算公式是：

$$FE_{HCO_3^-}=\frac{\text{尿 }HCO_3^-\text{ 浓度}\times\text{血 }HCO_3^-\text{ 浓度}}{\text{尿肌酐}\times\text{血肌酐}}\times 100$$

若该值 >15% 可诊断近端 RTA，远端 RTA 则 <5%。近来也有学者提出血 HCO_3^- 正常或降低时，该值 >3%～5% 即需考虑。

该型 RTA 的尿 NH_4^+ 排泄量正常，>40μmol/（min·1.73m²）。

【治疗】

治疗原则同Ⅰ型 RTA，但 HCO_3^- 丢失多，为纠正酸中毒所用的碱性药物补充量也远较Ⅰ型为多，一般每日 5～10mmol/kg 甚至更多（如 10～15mmol/kg）。但也有人认为输入碳酸氢盐使血浆 HCO_3^- 水平升高后，其中的大部分还是因重吸收障碍而随尿液丢失，所以并不主张应用碳酸氢盐补充治疗，有效的方法应是通过减少细胞外液容量（如限制钠盐摄入、服用噻嗪类利尿药），造成肾小球滤过率下降，滤过的 HCO_3^- 也减少；另外激活球管平衡使之上调，导致近端小管 Na^+ 重吸收增加，HCO_3^- 重吸收也随之增多，可以部分改善酸中毒。严重骨病患者可试用活性维生素 D 制剂。

三、混合型肾小管性酸中毒

在发病机制、临床表现上兼有Ⅰ型和Ⅱ型 RTA 的特点；也有人认为并不存在这样一个独立类型，而应作为Ⅰ型或Ⅱ型 RTA 的一个亚型。其远端小管酸化障碍较Ⅰ型重，尿中排出的 HCO_3^- 也多（达滤过量的 5%～10%），故酸中毒程度比前两型为重，并发症也较多。

四、Ⅳ型肾小管性酸中毒

Ⅳ型肾小管酸中毒是由于醛固酮缺乏或肾小管对醛固酮作用失敏而使远端小管 H^+、K^+ 排泌减少。醛固酮障碍时的高血钾、NH_4^+ 合成及排泌减少是该型 RTA 的主要

原因。

【发病机制】

醛固酮对远端小管的尿液酸化功能起促进作用，表现在：①直接刺激α细胞泌氢。②作用于主细胞管腔侧的钠通道及基侧膜上的 Na^+-K^+-ATP 酶而促进 Na^+ 重吸收，通过增加管腔侧的负电势而间接刺激 H^+ 的排泌。③通过影响钾的代谢，后者可直接影响泌氢或间接通过醛固酮的作用，如低钾可直接刺激泌氢却又抑制醛固酮分泌，因而最终表现出的结果取决于两者的共同作用；另一方面，钾影响肾脏 NH_4^+ 的代谢和转运，也对 H^+ 的排出产生作用。

醛固酮分泌过少或远端肾小管病变使其对醛固酮的作用反应减弱，泌氢减少，出现代谢性酸中毒。另外，醛固酮作用减弱后血钾升高，抑制了肾间质中 NH_3 的生成，尿 NH_4^+ 排出减少也是重要机制之一。

【病因】

1. 原发性盐皮质激素缺乏　Addison 病、双侧肾上腺切除、各种合成肾上腺盐皮质激素的酶如 21-羟化酶缺乏以及催化皮质酮 18-甲基氧化的甲基氧化酶缺陷等。

2. 低肾素低醛固酮血症　与原发性醛固酮缺乏相反，该型患者表现为肾素水平过低，一般为老年人，伴轻、中度肾功能不全。但钾升高、代酸与 GFR 下降不成比例，常见于糖尿病肾病、肾小管间质疾病。80%患者低肾素血症在生理刺激下无反应，而外源性血管紧张素Ⅱ或 ACTH 可使醛固酮增加。

3. 危重患者中的选择性低醛固酮血症　见于严重感染性或心源性休克患者，其 ACTH 和可的松升高，伴醛固酮下降或合成减少，原因与肝素、缺氧、细胞因子等有关，由于低醛固酮的作用，表现为高钾、代谢性酸中毒，予保钾利尿药、钾负荷时可加重。

4. 醛固酮耐受　又称为假性低醛固酮血症(PHA)，表现为高钾，正常或高醛固酮血症。予生理剂量盐皮质激素不能纠正高钾。根据容量状态分为钠潴留及钠丢失两类。

5. 继发性肾疾病伴小管分泌障碍和(或)高钾　为皮质集合管的电压障碍，可由多种肾脏疾病或药物所致，血醛固酮水平可低、正常或高，该类继发性肾疾病大多累及小管间质如镰刀细胞病、SLE、梗阻性肾病等。有人又称为 PHA Ⅲ型。除高钾外，尿呈碱性。药物有螺内酯、环孢素、氨苯蝶啶等。

【临床表现】

表现为高氯性酸中毒、血钾增高，但因 H^+ 的排泌还受其他诸多重要因素影响，故其酸中毒程度一般不如Ⅰ、Ⅱ型 RTA 严重，尿 pH 常能在 5.5 以下，但尿总的酸排泄量较正常人明显减少。根据肾小管损害程度及钠盐摄入状况可出现程度不同的失盐及相关症状。

【治疗】

治疗应首先明确病因，特别是用药史。治疗前应了解肾脏排钾情况，尿 NH_4^+ 的排泌，了解肾素-醛固酮水平。控制高钾最重要，因为降钾本身有时可改善代谢性酸中毒。补碱、袢利尿药、聚磺苯乙烯及低钾饮食等联合应用。对醛固酮低下或缺乏者可适当补充。药理剂量的盐皮质激素应用时应注意血压及心功能状况，一旦有危及生命的高钾血症出现，应予紧急处理。醛固酮减少患者可试用 9α-氟可的松 0.1mg/d，由于肾小管间质疾病对醛固酮反应减弱者，该药剂量可加大至 0.3～0.5mg/d。另外，应用呋塞米可促使 K^+ 排出及 H^+ 代偿性排泄，且 K^+ 下降本身可促进 NH_4^+ 生成而使尿 NH_4^+ 排出增加。上述两种药物合用可发挥疗效协同作用且减少副反应。

五、肾功能不全性肾小管性酸中毒

这种异常通常出现在中度肾功能不全(GFR 在 20～50ml/min)患者，是一种血钾正常的高氯性代谢性酸中毒，基本障碍为远端小管铵(NH_4^+)的产生和排泄减少、肾髓质不能聚集大量的氨(NH_3)而导致排酸下降。由于其他部位的 HCO_3^- 或 H^+ 排泌功能及 Na^+、K^+ 转运过程基本正常，故尿 pH 可适当降低(可<5.5)、血钾基本正常，而尿氨总量减少。

肾功能逐渐下降时，健存肾单位 NH_4^+ 的排泌代偿性增加，当肾功能进一步下降并超出代偿范围时，净排酸量便逐渐减少，出现高氯性代谢性酸中毒。当 GFR 降到 15～20ml/min 以下时，代谢性酸中毒的性质又逐渐向高阴离子间隙性转变。

慢性肾功能不全状况下的长期酸中毒可维持很长的稳定期，主要原因为骨组织的缓冲作用，此外长期酸中毒可影响肾脏对维生素 D 的羟化，加重骨病，应当适当补碱纠正酸中毒。

参考文献

1. Calado J, Loeffler J, Sakallioglu O, et al. Familial renal glucosuria: SLC5A2 mutation analysis and evidence of salt-wasting. Kidney Int, 2006, 69(5): 852-855.

2. Calado J, Soto K, Clemente C et al. Novel compound heterozygous mutations in SLC5A2 are responsible for autosomal recessive renal glucosuria. Human Genetics, 2004, 114(3): 314-316.

3. Broer A, Cavanaugh JA, Rasko JE et al. The molecular basis of neutral aminoacidurias. European Journal of Physiology, 2006, 457(4): 511-517.

4. Magen D, Sprecher E, Zelikovic I et al. A novel missense

mutation in SLC5A2 encoding SGLT2 underlies autosomal-recessive renal glucosuria and aminoaciduria. Kidney International, 2005,67(1):34-41.

5. Spanakis E, Milord E, Gragnoli C. AVPR2 variants and mutations in nephrogenic diabetes insipidus: review and missense mutation significance. J Cell Physiol, 2008, 217(3):605-617.

6. Loonen AJ, Knoers NV, van Os CH, et al. Aquaporin 2 mutations in nephrogenic diabetes insipidus. Semin Nephrol, 2008, 28 (3):252-265.

7. Schlingmann KP, Konrad M, Jeck N, et al. Salt wasting and deafness resulting from mutations in two chloride channels. N Engl J Med, 2004, 350(13):1314-1319.

8. Vargas-Poussou R, Huang C, Hulin P, et al. Functional characterization of a calcium-sensing receptor mutation in severe autosomal dominant hypocalcemia with a Bartter-like syndrome. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(9):2259-2266.

9. Han JS, Kim GH, Kim J, et al. Secretory-defect Distal Renal Tubular Acidosis Is Associated with Transporter Defect in H(+)-ATPase and Anion Exchanger-1. J Am Soc Nephrol. 2002, 13 (6):1425-1432.

10. Kim S, Lee JW, Park J, et al. The urine-blood PCO gradient as a diagnostic index of H⁺-ATPase defect distal renal tubular acidosis. Kidney Int, 2004, 66(2):761-767.

11. Igarashi T, Sekine T, Inatomi J. Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol, 2002, 13(8):2171-2177.

12. Geller DS, Zhang J, Zennaro, MC, et al. Autosomal dominant pseudohypoaldosteronism type 1: mechanisms, evidence for neonatal lethality, and phenotypic expression in adults. J Am Soc Nephrol, 2006, 17(5):1429-1436.

13. Laing CM, Toye AM, Capasso G, et al: Renal tubular acidosis: Developments in our understanding of the molecular basis. Int J Biochem Cell Biol, 2005, 37(6):1151-1161.

14. DuBose T, Alpern R: Renal tubular acidosis// Scriver C, Beaudet A, Sly W, et al. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8th ed. New York: McGraw Hill: 2001: 4983-5021.

第十四章　梗阻性肾病

匡鼎伟　郝传明

梗阻性肾病(obstructive nephropathy)是指因为尿流障碍而导致肾脏功能和器质性损害的疾病。本病可以是急性,也可为慢性,病变常为单侧性,但不少情况也可以是双侧性。尿路梗阻通常是造成梗阻性肾病的重要原因。而阻塞性尿路病(obstructive uropathy)是指泌尿道存在结构或功能的改变阻碍了尿液的正常流动,但并未影响到肾实质病变。由于尿路梗阻导致的肾实质及肾功能损害通常可因梗阻的解除而停止甚至逆转,因此及早发现梗阻的原因、解除梗阻是诊断与治疗梗阻性肾病的关键。

【分类】

根据尿路梗阻的程度可分成完全性梗阻和不完全性梗阻;根据性质可分为先天性和获得性;根据病程则可分为急性和慢性梗阻;根据梗阻的部位可分成单侧性梗阻和双侧性梗阻或腔内梗阻和腔外梗阻。如梗阻发生在输尿管膀胱连接部以上则称为上尿路梗阻,如发生在输尿管膀胱连接部以下则称为下尿路梗阻。

【病因】

小儿尿路梗阻的原因主要为先天性尿路畸形,通常于6岁前发病。成人尿路梗阻的主要病因多见尿路结石、前列腺肥大、腹膜后或盆腔肿瘤。

造成尿路梗阻主要原因有内源性和外源性两大因素。前者指由于泌尿道管腔及管壁的异常,而后者指除了泌尿道管腔和管壁外的其他因素。

腔内梗阻最常见原因为结石,可发生在输尿管任何一处,但以三处自然转折或狭窄处最多。肾内结石多由许多代谢障碍疾病引起,常见于尿酸结晶或服用可溶性较差的磺胺药等。部分多发性骨髓瘤患者的尿中含有大量本-周蛋白,其可以沉着于肾小管造成阻塞。在部分肾乳头坏死病例,坏死的组织可以脱落造成梗阻。此外泌尿系统出血形成血块也可能阻塞尿路。

输尿管壁本身障碍有功能性及解剖性异常两大类。前者常因输尿管纵行肌或环状运行肌障碍,致使尿液不能正常下行。此类梗阻多发生在输尿管盆腔交界处,在小儿大

多是双侧性，左侧肾常较严重。功能性异常所致的梗阻还可发生在输尿管膀胱交界处，以男性为多，大多为单侧性。由解剖性病变造成输尿管壁病变包括炎症、肿瘤等所造成的狭窄。

膀胱功能障碍导致尿路梗阻的原因大多为神经源性，可因先天性肌肉发育不全或脊髓功能障碍等引起。后天性常见于糖尿病、脑血管病变、多发性硬化症或帕金森病等。

外源性尿路梗阻常因生殖系统、胃肠系统、血管或后腹膜其他病变引起。前列腺肥大或肿瘤常是男性发病的原因。女性则多因怀孕、子宫或卵巢等病变引起。克罗恩病或胃肠其他肿瘤可以压迫输尿管而导致梗阻。腹膜后病变可因炎症、纤维化、肿瘤(原发性或转移性)引起。

【发病机制】

依照梗阻发生快慢，单侧或双侧，以及梗阻完全程度而有不同。主要病理生理改变如下所述：

（一）输尿管内压力上升　取决于尿流率、梗阻部位和程度。管腔内压力过高可促使管腔扩张，蠕动加强。如果梗阻较轻，则增高的腔内压可随蠕动的动力作用有时可自行将梗阻部分克服。正常输尿管腔内压力约为 0.8～1.33kPa(6～10mmHg)，但许多由先天性障碍所致的梗阻病例，平时输尿管腔内压力较正常偏高。在明显梗阻时该压力可达到 5.33～6.67kPa(40～50mmHg)。

（二）肾血流动力学改变　在急性双侧性梗阻的动物试验中可观察到肾血流量(RPF)先有短暂上升，但之后(约1小时后)即减少，肾小球滤过率(GFR)下降。早期 RPF 升高与局部前列腺环素和前列腺素 E 产生增加有关，而后期下降与血管紧张素Ⅱ、血栓烷 A_2、抗利尿激素产生增加、一氧化氮(NO)产生减少有关。致密斑在此过程中起着重要的调控作用。慢性双侧性梗阻一般肾血浆流量仍可保持一定水平，大约为正常的 60%～70%。急性单侧梗阻时近端肾小管压力可以正常，RPF 改变可以不十分明显，对侧 RPF 可代偿性上升，其机制可能是肾-肾反射被激活所致。慢性单侧输尿管梗阻一般输尿管内压力不如急性者为高，近端肾小管内压力一般反而下降，约为正常 30%左右，RPF 因为慢性梗阻下各种代偿机制多已动员，因此一般反而下降 40%左右。

（三）GFR 下降　取决于梗阻的严重程度和持续时间。早期(梗阻后 2～3 小时)与肾内前列腺素分泌和肾神经调控的肾-肾反射有关；晚期(24 小时后)主要与 RPF 下降和入球小动脉收缩有关。急性梗阻在数小时后 GFR 便开始下降，至 24 小时时下降至正常的 30%。在输尿管慢性部分梗阻 GFR 可保持不变或缓慢降低，但完全梗阻后便进行性下降。梗阻使近端小管内压力上升，导致肾小球跨毛细血管膜净水压压力梯度的下降，进而造成 GFR 的下降。在输尿管结扎后整体肾脏 GFR 的下降，与单个肾单位 GFR 的下降和有滤过功能的肾单位数量的减少有关。慢性梗阻引起的 GFR 降低往往不可逆。

（四）肾小管功能　部分而非完全性的梗阻主要表现为远端肾小管功能障碍异常。常见肾脏对尿液浓缩功能障碍。少数病例浓缩功能障碍可以极为明显，这主要由于不完全性梗阻后在未梗阻的髓质部位血流增加，将形成肾髓质间质的高渗透梯度和渗透性物质带走；其次，过高的小管内压可以影响髓袢上升支粗段的 NaCl 转运，从而影响了逆流倍增效应的进行；再者，由于集合小管受压力影响，该处细胞对血管加压素反应失常也是机制之一；部分病例还可以表现为对钠盐重吸收障碍。小管酸化功能在梗阻较长期的病例也可出现，表现尿 pH 值偏高以及代谢性酸中毒。

（五）间质纤维化　是长期尿路梗阻后一个常见肾脏组织表现，其过程主要与细胞外基质(ECM)蛋白的合成与降解失衡、小管上皮细胞损害有关。近期研究证实氧化应激、缺氧、巨噬细胞浸润和细胞因子产生增加是梗阻后肾脏间质纤维化的重要原因。NF-κB 的激活和 TNF-αmRNA 的转录增加导致 TGF-β 和 AngⅡ产生增加是其发生发展的重要环节。上述因素促进成纤维细胞的增殖、分化和积聚，肾小管上皮细胞凋亡增加并导致各类化学趋化因子和黏附因子的表达上调而引起一系列炎症反应，进一步加剧了纤维化进程。动物研究证实 TGF-β 抑制药可延缓梗阻肾病的纤维化进程。近有研究发现 *Wnt* 基因家族表达与梗阻性肾病间质纤维化有关，*Wnt-4* 基因的高表达可阻止肾间质细胞向上皮细胞转化，并可刺激成纤维细胞Ⅰ型胶原和 α-平滑肌肌动蛋白的表达。

（六）肾脏代谢的变化　在梗阻性肾病的肾脏中尚存在一些代谢性障碍，除远端部位肾小管有 cAMP 产生障碍外，尚有对 PTH 反应障碍、泌 H^+ 及 HCO_3^- 重吸收障碍、Na^+-K^+-ATP 酶、Mg^{2+}-ATP 酶障碍、ATP 产生障碍，以及葡萄糖氧化、糖原新生等许多代谢障碍。

（七）梗阻解除以后肾功能改变　完全性梗阻 24 小时后解除，GFR 约需 14～60 天才能恢复到稳定水平，但仍有约 15%的肾小球功能不可逆减退。RPF 在梗阻解除后大多可渐渐上升，但因血液大多重新分布到髓质，所以真正改善有限。这可能与肾组织常分泌较多血栓素 A_2 有关。

在双侧梗阻解除后常可出现"梗阻后利尿(post-obstructive diuresis)"的现象，给予抗利尿激素并不能纠正，此被认为与梗阻时积聚的大量溶质物质及一些能促进水钠排泄的体液因子(如 ANP)有关。其机制有：①肾乳头间质内溶质含量的减少；②远端肾小管上水通道蛋白表达减少；③存在髓袢对 NaCl 重吸收障碍；④集合管对抗利尿激素和 cAMP 反应性下降；⑤cAMP 产生障碍；⑥近髓肾单位的永久功能丧失而影响髓质渗透梯度的形成。

【病理改变】

早期主要为肾小管管腔扩张，以集合管及远端小管为主。随着时间的延长，肾小管上皮细胞变为扁平并渐萎缩，

病变由远端部分肾小管逐渐迁延到近端肾小管。肾小球在早期病变不明显，鲍曼囊可以扩张，肾小球周围渐渐出现巨噬细胞浸润，纤维化形成。其后小管-间质慢性炎症细胞、成纤维细胞或肌纤维母细胞浸润可以更明显，间质纤维化加剧，小球部分可以完全塌陷或出现硬化样改变，肾血管也可产生缺血硬化样改变。

【临床表现】

患者可无症状或表现多样化，根据基本病因、梗阻程度、病程长短而有不同。

（一）疼痛　典型的表现为肾绞痛，可以是持续性但常阵发性加剧。肾盂或输尿管上段梗阻往往有腰部疼痛，而输尿管下段梗阻时疼痛可向会阴部放射。严重时可出现恶心、呕吐或食欲缺乏。在慢性梗阻性肾病患者，有时疼痛不是很突出。

（二）排尿异常　双侧完全性梗阻可以造成无尿，但大部分本病患者梗阻并不完全，因此常呈多尿，同时常伴有烦渴。在合并感染时可出现膀胱刺激症状。由膀胱颈部阻塞引起者（例如前列腺肥大）则可有尿潴留、排尿踌躇、尿失禁或尿流变细等表现。

（三）肾盂积水、肾实质萎缩和肾功能不全　正常肾脏集合系统的尿液量约为5～10ml，若梗阻持续则可在梗阻的近侧端出现扩张，表现为肾盂积水。肾盂积水通常是梗阻性肾病时的临床表现，但许多梗阻性肾病（例如肾内梗阻、先天性输尿管畸形时）并不一定有肾盂积水。梗阻侧肾脏常可见有体积增大、实质变薄，但若为不完全性、间歇性的长期梗阻，导致肾脏硬化时体积变小。梗阻若持续最终可发展至肾功能不全甚至终末期肾病。急性肾功能不全常见于尿路完全性梗阻。

（四）高血压　常见，其机制可能与肾素分泌过多或对水、钠调节机制障碍有关。一般由单侧肾脏梗阻病变导致的高血压以肾素依赖型为多，双侧病变引起者则水钠依赖型占多数。

（五）反复或难治性尿路感染　可发生于任何部位尿路梗阻，但常见于低位梗阻。感染发生与尿流不畅有关，解除梗阻是治疗的首要手段。

（六）红细胞增多症　少见。主要由于梗阻引起肾脏缺血而刺激促红细胞生成激素分泌过多而致。在外科手术纠正梗阻后可以改善。

（七）酸中毒　主要因为影响肾小管对H^+的分泌而致。部分病例可合并有血钾过高。

（八）尿性腹水　新生儿或婴儿梗阻性肾病时，偶见尿液自发性外渗入腹腔，引起尿性腹水。此时腹水肌酐/血清肌酐比率变为3∶1，而非尿性腹水比例为1∶1，此点可供鉴别。

【诊断】

尿常规、超声波、X线检查常不仅可以确立诊断，还可明确病因。

尿液常规检查依病因不同而异。大多数病例有蛋白尿，但量一般＜1.5g/d。常可见红、白细胞。由结石肿瘤等引起者，有时有肉眼血尿，合并感染则可有较多白细胞。肾乳头坏死引起者，典型的尿液色呈“洗肉水”样，经纱布滤过后可见坏死组织。管型检查常可提示病因，例如由磺胺类药、尿酸等引起者，其特殊结晶可附在管型上。合并感染者的病例，其尿pH常升高，如果pH值经常在7.5以上者大多提示梗阻时间已久，且病变已转为慢性。

贫血常继发于慢性梗阻引起的尿毒症。当远端肾小管酸中毒存在时，出现高氯性代谢性酸中毒。双侧肾积水时尿素氮/尿肌酐比值低于10∶1。

腹部X线平片检查简单易行，可以显示90%的结石和其他置入物（如支架）。必要时可通过静脉肾盂造影（IVP）来明确梗阻的部位和性质。B超检查属非创伤性，不依赖肾功能，故为确定肾盂、肾盏有无积水的首选检查，精确性＞90%。除可测得肾脏大小外，还可探得肾盂积水或结石。如果检查中发现残余尿增多，则提示有前列腺肥大、肿瘤或者神经源性膀胱。多普勒检测单侧梗阻时梗阻侧肾动脉阻力指数较对侧高，常＞0.7。

通常对超声检查有疑问、肾脏显示不清或梗阻性质不明时可采用CT检查。特别是由肿瘤、腹腔后病变等引起者，对确诊病因更为重要。但CT价格昂贵，增强CT需使用造影剂，对肾功能已明显受损的患者则应慎用。近年来，通过血氧依赖的核磁共振显影技术来反映器官组织的能量消耗，被用于评价急性输尿管梗阻后肾脏RPF的变化和GFR功能，此技术不需造影剂，有助于判断梗阻肾的功能预后。

放射性核素检查是了解分侧肾功能较好方法，但对梗阻定位较差。泌尿系动态显像对梗阻诊断价值不如IVP，但此项技术只用小剂量放射性放射性核素，没有造影剂的全身反应，可灵敏地显示残余肾功能。肾图和泌尿系动态显像检查期间，静脉注射呋塞米0.3～0.5mg/kg，有助于确定有无机械性梗阻。

【治疗】

（一）去除梗阻　根据病因和梗阻部位而定。＜5mm的结石常可自行排出。震波碎石方法一般对7～15mm大小的结石较有效。在输尿管中下段结石经保守治疗（饮水、中药等）后仍无效者应采用在膀胱镜下逆行取石。对已有肾功能损害或用上法不能成功者则需考虑外科手术解除梗阻。手术治疗梗阻病变之前，需全面评价梗阻的病因、严重程度和持续时间。对不同部位梗阻要采取相应措施：如尿流改道手术包括膀胱造瘘置管、肾脏切开术、肾盂切开术、经皮输尿管切开术、耻骨联合上膀胱切开术、经皮输尿管回肠吻合术等。

（二）延缓梗阻性肾病的进展　伴高血压者应予降压药物治疗。近来在动物实验及临床试验中证明阻断肾素-血管紧张素系统的药物，如血管紧张素转换酶抑制药和血管紧张素受体拮抗药可延缓梗阻性肾病的进展。对于有酸中毒的病例则应纠正酸中毒，一方面可减少梗阻的发生，另一方面也可减轻对肾功能的损害。

（三）感染及其他并发症的治疗　由于尿路梗阻常合并有感染，故抗生素常需要同时使用。不少病例梗阻并不完全，但因继发感染造成水肿、炎症分泌物阻塞等可使梗阻变得更明显，使用抗生素后，梗阻可以明显好转，但使用剂量、疗程及选择用药需依据感染的严重程度、病程、病原菌培养结果及肾功能情况而加以调整。通常在药物敏感试验出结果之前，就应选用在肾脏和尿中浓度高的抗生素，疗程要长，通常3～4周。对于肾功能已不可逆地完全丧失且反复发生感染的肾脏则可考虑肾切除。

梗阻或梗阻解除后所出现的多尿等造成的水、电解质紊乱等障碍应及时予以纠正。对于已出现急性、慢性肾衰竭者必要时应予透析治疗，终末期肾衰竭也适合肾移植，但手术前通常作双肾切除以去除感染灶。

参考文献

1. B M Brenner. Brenner & Rector's The kidney. 9th ed. Philadelphia: Saunders, 2012.

2. Ingraham SE, McHugh KM. Current perspectives on congenital obstructive nephropathy. Pediatr Nephrol, 2011, 26(9): 1453-1461.

3. Moon JA, Kim HT, Cho IS, et al. IN-1330, a novel TGF-β_1 receptor kinase (ALK5) inhibitor, suppresses renal fibrosis in obstructive nephropathy. Kidney Int, 2006, 70(7): 1234-1243.

4. Thoeny HC, Binser T, Roth B, et al. Noninvasive assessment of acute ureteral obstruction with diffusion-weighted MR imaging: a prospective study. Radiology, 2009, 252(3): 721-728.

第十五章　肾　石　病

钟一红　丁小强

肾石病(nephrolithiasis)是指在肾小管或肾集合系统形成的晶体物质，部分可随尿液排入输尿管或膀胱，成为输尿管或膀胱结石。不同的结石成分，决定了临床表现、治疗和预后的不同。最常见的肾结石成分是草酸钙，其次为磷酸钙、尿酸、磷酸铵镁和胱氨酸。偶尔，结石也可由某些药物如阿昔洛韦、茚地那韦硫酸和氨苯蝶啶组成。随着全球工业化的发展，肾结石的患病率不断上升。对男性来说，在30～60岁之间，每年的发病率为3～4次/1000人，之后随着年龄而缓慢下降；对女性来说，在20～40岁之间的发病率为2～3次/1000人·年，在之后的40年里逐渐下降为1次/(1000人·年)。男性较女性更多见，男女之比为2～4∶1。

【病因与发病机制】

肾结石的形成通常是由于尿液中的盐因各种因素造成溶解和沉淀之间的失衡所导致的。一方面肾脏要重吸收水分，并分泌一些溶解度较低的代谢产物，另一方面，尿液中含有一些抗晶体形成的物质，来维持溶解和沉淀的平衡。然而，当不溶性物质分泌速率增加和(或)水分重吸收过度时，或者当尿中结晶形成抑制物含量减少时，尿液便会呈现过饱和状态，导致晶体析出并逐渐增大、聚集，最终形成肾石。

（一）过饱和状态和结晶的形成　就最常见的草酸钙而言，带有草酸钙晶体的平衡溶液是饱和状态。如果去除这些晶体，并且加入钙离子或草酸根离子，该溶液的化学活性增加，但并无新的晶体形成。这样的溶液为亚稳定的过饱和溶液。随着溶液中钙离子或草酸根离子的加入，过饱和状态将达到临界值而形成固相。这一临界值称为亚稳定状态的上限。肾石的形成需要尿液达到这样的过饱和状态。脱水或过量分泌钙离子、草酸盐、磷酸盐、胱氨酸或尿酸等可加剧尿液的过饱和状态。尿液pH也是重要的影响因素。当尿pH下降(<5.5)时，尿酸的溶解度下降，而草酸钙的溶解度不受尿pH的影响；尿pH升高时，磷酸钙、磷酸氨镁和羟基磷酸钙溶解度下降。有时过饱和状态是短暂的，可因短时间内尿量减少或餐后某些物质尿排量一过性增多所致，故测定24小时尿量及某些物质的尿排量无助

于判断是否存在短暂的过饱和状态。

当尿液过饱和度超过亚稳状态的上限时，晶体开始成核。尿路中的细胞碎片或已存在的晶体可作为模板促进新的晶体生成，这一过程称为异质成核作用(heterogeneous)。异质成核作用降低了晶体形成所需的过饱和度水平。一旦结晶形成，如果尿液保持在该晶体相的过饱和状态，则晶体核的体积将不断增大。多个晶体聚合形成肾石。

尿中结晶必须在肾盂内停留足够长的时间且聚合成临床可见大小时才可形成肾石。关于结晶滞留的机制，目前仍是一个被热议的问题。新近的研究表明，常见的草酸钙结石是在肾乳头的羟基磷酸钙斑块上形成的，这些斑块被称为Randall's肾钙斑，它们为草酸钙的异质成核作用提供了良好的模板。Randall's斑的形成始于深髓处的髓袢细段基底膜，然后延着肾间质向乳头状尿路上皮蔓延。如果尿路上皮损伤，这些斑块将暴露于尿液中，促进草酸钙结晶形成和肾结石的产生。

(二) 尿中结晶形成的抑制物减少　尿液中含多种可有效抑制钙盐成核、增长和聚集的物质。无机焦磷酸盐便是其中的一种，它对磷酸钙结晶的抑制作用强于对草酸钙结晶的作用。枸橼酸盐主要通过与钙离子形成复合物而降低尿液过饱和度来达到抑制结晶成核、增长和形成结石的作用。镁离子不仅能抑制肠道草酸的吸收，尿中的镁离子可抑制草酸钙和磷酸钙在尿中形成结晶。此外，尿液中的两种糖蛋白：肾钙素、Tamm-Horsfall蛋白(T-H蛋白)对草酸钙结晶的形成具有强烈的抑制作用。

【影响结石形成的危险因素】

(一) 饮食

1. 营养成分　饮食因素可以增加肾结石的风险，如动物蛋白、草酸盐、钠盐、蔗糖、果糖和维生素C等。高钾和高植酸的摄入可以减少结石的风险。低钙饮食可以增加结石形成的风险，可能是低钙饮食导致肠内可与草酸盐结合的钙质减少，从而使草酸盐肠内吸收增加，导致结石形成。相反，钙的补充也可能增加结石形成的风险。当然也有可能因为饮食中钙的来源减少，在不同程度上减少了结石形成的风险。因此，对那些有含钙结石病史的患者，补钙应非常谨慎。高动物蛋白饮食会增加尿中钙和尿酸的排泌，减少枸橼酸的排泌，从而增加结石形成的风险。高钠和高蔗糖的摄入会增加尿钙的排泌，而钾的补充则可减少钙的排泌。一项前瞻性的研究显示，对男性来说，高动物蛋白饮食可以增加结石的形成，高钾饮食则可减少结石的形成风险；麦片、黑面包和豆类中的植酸可大大减少年轻女性结石的形成。这些研究表明，结石的危险因素可因年龄性别而有所不同。肠道中草酸的摄入大概在10%～50%。影响草酸盐摄入的因素包括饮食中的其他成分(如钙)、肠道菌群、草酸的生物利用度和遗传因素等。尿中草酸还来自乙醇酸、甘氨酸、羟脯氨酸和维生素C的内源性代谢。此外，有Crohn病或行胃肠旁路手术的患者，往往尿中有非常高的草酸盐，这是由于膳食中草酸的吸收增加所致的。

2. 液体的摄入　液体摄入量是尿量的主要决定因素，而每日尿量在结石的形成中有重要意义，尤其是当尿量<1L/d时，结石的形成机会大大增加。足量的液体摄入对结石形成的预防作用已在随机对照试验中证实。因为尿液中某些成分的浓度是结石形成的关键，因此不仅要注意保持足够的液体摄入量，还要观察随后排出的尿量，维持出入液的平衡才是至关重要的。

(二) 全身状况　某些全身性疾病可以增加含钙结石的风险，如甲状旁腺功能亢进和肾小管坏死。原发性甲状旁腺功能亢进在肾结石中的发病率将近5%。肥胖、痛风、糖尿病和Crohn病是肾结石的独立危险因素。治疗肥胖的胃肠改道术有引起肾结石的风险。

19

【肾结石的种类】

在西方国家，钙盐、尿酸、胱氨酸和磷酸铵镁($MgNH_4PO_4$)是肾结石的基本成分。75%～85%的肾结石为草酸钙结石、磷酸钙结石或两者的混合物。结石中的磷酸钙通常是羟基磷酸钙[$Ca_5(PO_4)_3OH$]或磷酸氢钙[$CaHPO_4 H_2O$]。不含钙的结石由尿酸和胱氨酸形成核心。在X线片上绝大多数含钙肾结石能显影，结石在X线片上的密度以及其表面光滑或不规则程度，对判定结石成分有帮助。见表19-15-1。

钙盐结石在男性中更常见，初次发病的平均年龄为30～40岁，大约50%的单发性钙盐结石患者在未来10年内会再形成另一枚结石。反复发作的结石患者，新结石形成的平均速度1枚/2～3年。尿酸结石占肾结石的5%～10%，也是男性好发。尿酸结石通常是家族性的，50%的尿酸结石患者合并有痛风。胱氨酸结石并不常见，仅不到1%的肾石病患者为此类结石。磷酸铵镁结石(鸟粪石)较为常见，且有潜在危险性，此类结石好发于女性或需要长期留置导尿管的患者，常因变形杆菌等产尿素霉细菌所致的尿路感染而引发。磷酸铵镁结石(鸟粪石)可长至较大体积，进而填充肾盂、肾盏形成"鹿角"状结石。

【临床表现】

一颗肾结石一般需要数周到数月的时间才能形成。尽管这个过程有明显的变化，但是临床表现非常隐匿，可以数年甚至数十年没有症状。当症状或者体征出现时，往往是结石移动到输尿管而引起的，并不是因为结石的形成。

1. 急性肾绞痛　当肾结石进入输尿管或嵌顿于肾盂输尿管连接处时常因梗阻而疼痛和出血。典型的症状是突发的一侧腰背部的剧烈绞痛，间歇性发作，进行性加重，患者往往剧痛难忍需要镇痛药物控制。同时，伴有恶心、呕吐、大汗淋漓。结石在不同部位梗阻表现出不同的放射痛：如果结石在输尿管的上部，疼痛可向前放射；如果在下部输

表 19-15-1　肾结石的主要病因

肾石的种类和病因	在所有肾石中的百分比(%)	特定病因发生的百分比(%)	男性：女性	病因	诊　断	治　疗
钙盐结石	75～85		2：1～3：1			
特发性高尿钙		50～55	2：1	遗传	血钙正常，无法解释的高尿钙[a]	低盐、低蛋白饮食；噻嗪类利尿药
高尿酸尿		20	4：1	饮食	尿尿酸>750mg/24h(女性)，>800mg/24h(男性)	别嘌呤醇或低嘌呤饮食
原发性甲状旁腺功能亢进		3～5	3：10	新生物形成	无法解释的高钙血症	手术治疗
远端肾小管性酸中毒		罕见	1：1	遗传	高血氯性酸中毒，尿液最小 pH>5.5	碱替代治疗
饮食性高草酸尿		10～30	1：1	高草酸饮食或低钙饮食	尿草酸>50mg/24h	低草酸饮食
肠性高草酸尿		1～2	1：1	肠道手术	尿草酸>75mg/24h	考来烯胺或钙负荷治疗
原发性高草酸尿		罕见	1：1	遗传	尿草酸盐和糖脂酸或L-甘油酸增加	水化和维生素 B_6
低枸橼酸盐血症		20～40	1：1～2：1	遗传，饮食	尿枸橼酸盐<320mg/24h	补碱
特发性结石病		20	2：1	未知	无以上表现	口服磷酸盐，水化
尿酸结石	5～10					
痛风		50	3：1～4：1	遗传	临床诊断	碱和别嘌呤醇
特发性		50	1：1	遗传	尿酸结石，无痛风	碱和别嘌呤醇(每日尿尿酸>1000mg时)
脱水			1：1	肠性，习惯	病史，肠道液体丢失	碱，水化，去除病因
Lesch-Nyhan 综合征		罕见	仅见于男性	遗传	次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶水平降低	别嘌呤醇
恶性肿瘤		罕见	1：1	新生物形成	临床诊断	别嘌呤醇
胱氨酸结石	1		1：1	遗传	结石类型，胱氨酸水平升高	大量饮水，青霉胺
磷酸铵镁结石(鸟粪石)	5～10		1：3	感染	结石类型	抗生素，必要时手术

[a]：尿钙>300mg/24h(男性)，>250mg/24h(女性)，或>4mg/(kg·24h)(男/女)，且排除甲状腺功能亢进、库欣综合征、结节病、恶性肿瘤、制动、维生素 D 中毒、快速进展性骨病、Paget's 病等引起高尿钙的疾病

尿管，疼痛可放射至男性的同侧睾丸或女性的同侧阴唇；如果在输尿管膀胱开口处，则主要表现为尿道和阴茎头部的疼痛，同时有尿频和尿急。结石直径<0.5cm时，可从膀胱排出。当双侧输尿管完全梗阻或孤立肾输尿管完全梗阻时，可引起尿闭，造成急性肾损伤。

患者的血常规检查基本正常，部分患者可有白细胞升高。尿常规可有镜下或肉眼血尿，伴有少量白细胞。CT平扫是目前认为最敏感的诊断手段，能够发现被静脉肾盂造影忽略的小到只有1mm的结石。除传统的不透光结石以外，CT还可检出尿酸结石而无须使用造影剂。CT还可用于鉴别其他可能引起上腹痛的疾病。在检测肾或输尿管结石方面，超声的敏感性不及CT，且只对肾脏和近端输尿管的结石敏感，而错过大部分中、下端输尿管结石。

2. 慢性肾结石　很多有肾结石史的患者，可伴有少许镜下血尿，慢性的腰痛或者背痛极少见，甚至没有任何临床症状。体检一般无异常，但可做尿路影像学检查来全面评价。一般的腹部X线检查因价格低廉、辐射量小于CT，可用于监测新肾石的形成，或原有肾石大小的变化。钙盐结石、胱氨酸结石和鸟粪石均是不透射线结石，而尿酸结石是可透射线的结石。

【肾石病患者的评估】

反复发作肾结石的成年患者和初发的肾结石儿童均应进行全面评估，以明确结石成因，指导治疗，预防发作。评估的基本内容包括一份完整的病史：既往结石发作的频率、程度、结石大小数量、首发年龄、手术干预措施、尿路感染、肠道病变或肠道手术、腹泻或滥用泻药史，结石家族史以及提示甲状旁腺功能亢进的症状或体征。此外，还包括饮食习惯、饮水习惯、维生素（如维生素C、维生素D）和其他微量元素的补充、药物的应用（如碳酸酐酶抑制药、利尿药）。除病史外，评估还包括了相关的体格检查、实验室检查和影像学检查。肾石病的实验室评估见表19-15-2。

表 19-15-2　肾石病的实验室评估

	实验室评估
随机尿	pH、红细胞、白细胞、晶体
24小时尿	至少2次测定：尿量、钙、草酸、柠檬酸、尿酸、钠、钾和肌酐；如有胱氨酸结石，则应测定胱氨酸
血液	钠、钾、钙、磷、尿素氮、肌酐；如果尿钙或血钙高，测定PTH； 如果PTH升高，测定25-羟基维生素D，以排除继发性甲状旁腺功能亢进； 如有痛风史或应用噻嗪类利尿药，测定尿酸； 如果是胱氨酸结石，在应用硫普罗宁治疗前应做全血细胞计数和肝功能检查

尽可能采用现代物理学和化学的方法弄清结石的成分，这是确诊结石性质，制定防治措施的重要依据。然而，即使结石的成分已经明确，仍应对初发和复发的患者进行血液和24小时尿液检查，对患者的代谢状况进行评价。血液检查包括：肌酐、血钙、血磷、白蛋白、尿酸、CO_2结合力，当血钙和尿钙都升高时，应测定甲状旁腺素水平。由于肾结石的患病风险随着饮食、行为和环境的改变而变化，因此24小时尿液采集应有2次，1次于周末在患者家中习惯性饮食的情况下收集，另外1次于患者工作日的习惯性饮食下收集。测定内容包括：钙、草酸、尿酸、柠檬酸、钠、肌酐和总的尿量。新鲜的尿液可做尿结晶检查。24小时尿的测定可以提供重要的预测信息，指导结石的预防。

传统上，根据24小时尿中的某种成分的量将患者分为“正常”和“异常”。然而，结石的形成是与某种成分的浓度相关的，虽然患者24小时的尿钙在正常范围，但如果尿量很少，钙的浓度就会很高。不管是因何种疾病而形成肾石，所有肾结石的患者都应多饮水和避免脱水。一项以初发肾石病患者为研究对象的前瞻性研究证实了大量饮水在治疗肾石病方面的疗效。与对照组相比，维持每日尿量在2.5L以上，将会使肾石病的复发率降低50%。

【治疗】

对于已经存在的肾结石或输尿管结石，需要内科与外科联合治疗。治疗方法的选择取决于结石的位置、阻塞的程度、结石的性质、受影响部分及未受影响部分肾脏的功能、是否存在尿路感染、结石排出的进程，以及手术和麻醉风险。内科治疗能够促进输尿管结石的排出。对于远端输尿管结石，荟萃分析表明，口服钙拮抗药（如硝苯地平，每日30mg缓释剂）或α受体阻断药（如坦索罗辛，0.4mg/d）28天，可以增加自发肾石排出率65%。严重阻塞、感染、难治性损伤以及严重出血是手术取石的指征。

（一）内科治疗　饮食因素的生理作用与肾结石发病率之间的关系，不得不引起对结石形成过程中饮食的作用引起关注。此外，前瞻性的研究表明，饮食与肾结石初次形成密切相关，提示饮食因素在结石形成中具有重要作用。

1. 液体的摄入　结石的形成与尿液的浓度密切相关，因此，增加尿液的排出可以显著地减少结石形成的危险。通常的目标是鼓励患者每天喝足量的液体，以达到每天尿

量多于2L。液体的成分很重要，研究提示，大量摄入咖啡、茶，或者酒精饮料可以减少结石的形成，可能与这些饮料的利尿作用有关。

2. 饮食措施　最有争议的话题就是关于肾结石患者的钙摄入的干预。尽管研究表明，低钙饮食可能增加了肠道草酸盐的吸收，并引起钙的负平衡以及骨骼矿物质的丢失，从而导致有害的影响。在一项针对男性高尿钙尿症和反复发作的草酸钙结石的随机研究中，发现与低钙饮食（每天摄入400mg钙）相比，每天摄入1200mg钙，并低钠和低动物蛋白饮食可以显著减少结石的形成和复发。只要保证足够的膳食钙，并不需要进行钙的补充，后者不见得有效，也可能轻度增加结石的风险。不推荐高钙饮食（>2～3g/d）。虽然钙的生物利用度在奶制品和钙的补品中是一样的，但是奶制品可能还包含了其他一些保护因子。

3. 其他饮食因素　建议限制非乳制动物蛋白（例如，肉类、禽类、海鲜），这样的限制可能会使枸橼酸排泄增多和尿酸和钙的排泄减少。

4. 药物预防　尽管肾结石是一种常见病，但是几乎没有什么设计良好的前瞻性双盲对照试验对治疗有所帮助。某些药物可以改善尿液中的化学成分，但是不能治疗潜在的异常，因此，在开始药物治疗之前应该充分评估药物的有效性、副作用、费用和患者的依从性。如果在饮食控制的情况下，又有了新的结石形成，此时可考虑药物治疗。如果高尿钙时，应用噻嗪类利尿药；低枸橼酸尿时，应用枸橼酸钾；高尿酸尿时，应用别嘌呤醇。然而，目前还不清楚最佳的疗程是多少时间，长期应用似乎并不理想。

（1）噻嗪类药物：噻嗪类利尿药，如氢氯噻嗪和氯噻酮，可增加钙在近曲小管和远端小管的重吸收，降低尿中20%～50%的钙排泌。但是某些患者经过持续1年多治疗，尿钙水平仍可上升。噻嗪类利尿药还能减少骨骼中的矿物质。大约在30年前，有2个试验提示，噻嗪类药物可减少反复发作的草酸钙结石的风险。用于减少尿钙的剂量为25～100mg/d，大于治疗高血压的剂量。据报道有8%～35%的患者有不同程度的不良反应。噻嗪类利尿药引起的低钾血症可予以枸橼酸钾或保钾利尿剂如安体舒通或阿米洛利来纠正。氨苯蝶啶因有沉淀于尿中的风险，应尽可能避免应用。吲哒帕胺，尽管不是严格意义上的噻嗪类药物，同样可以减少尿钙，剂量为2.5mg/d。建议根据尿钙的水平来调整药物的剂量。

（2）别嘌呤醇：别嘌呤醇（300mg/d）能够减少尿酸的排泌高达50%，25年前就有研究表明可以减少高尿酸尿性草酸钙结石的发作。如果不伴有高尿酸尿，别嘌呤醇对单纯的草酸钙结石没有预防作用。

（3）枸橼酸钾：用碳酸氢盐或枸橼酸全身性碱化尿液，可使尿中枸橼酸排泄增加。通常用钾盐，以避免钠负荷后产生尿钙增多的效应，并可弥补钾的缺失。枸橼酸的补充减少了草酸钙结石的再发。

（4）镁：口服补充镁可通过肠道或者尿液中可溶性草酸复合物的形成，减少结石形成的风险。然而，在一项持续3年的研究中，镁的作用并不比对照组更好，因此，镁的补充还有待于进一步的证实。

（5）其他：结石可以在泌尿道的任何部位形成，包括膀胱和前列腺，后者较少见。在美国，最常见的膀胱结石是尿酸结石。膀胱结石常见于男性，由于膀胱出口部位的梗阻所造成的尿潴留和持续的低pH。肾内形成的尿酸结石，不一定同时伴有高尿酸尿，但是低pH尿减少了尿酸在尿中的可溶性。膀胱结石患者常有结石从尿中排出，从“沙”样的或者“砾石”样的，到几厘米大小的，形状往往是圆形的，在膀胱内滚动形成的。膀胱结石不会引起肾绞痛但是可以通过输尿管梗阻造成部分或者全部的急性尿潴留。结石的形成速度可以通过药物或者手术改善尿流而被明显地延缓或者阻止，通常用枸橼酸钾20～30mmol，每日3次，碱化尿液，阻止结石的形成。

（二）手术治疗　肾结石的治疗近年来已有很大进展，目前已甚少选用开放性手术，而更多采用以下三种方法排石。

1. 体外震波碎石术　通过冲击波碎石使结石在肾脏、肾盂、输尿管原位粉碎。肾结石处于高强度冲击波焦点中心，通过将患者置于水箱中或者在患者与冲击波发射器之间放置水垫，将冲击波以水为媒介传递给患者。在多重冲击波碎石后，大部分结石能够变成粉末从输尿管排入膀胱。

2. 经皮肾镜取石术　需将膀胱镜类的装置通过在体侧的小切口进入肾盂。随后通过超声波或激光碎石。

3. 输尿管镜碎石术　输尿管镜通常用于输尿管结石，但现在也有用于肾盂结石。缓解梗阻是关键。输尿管支架可通过膀胱镜放置，但通常需要全身麻醉。尽管支架可以引起肉眼血尿等副作用，但有助于结石的排出。取石的方法取决于其大小、位置、组成、泌尿道的解剖结构、可应用的技术和泌尿科医生的技术。侵入性最小的方法是体外震波碎石（ESWL）。ESWL通过体外X线透视或超声产生的冲击波，作用于结石。冲击波将结石碎裂成较小的碎片，以便它们可以更容易地排出。碎石机的类型决定冲击波的强度，后者决定了麻醉的类型。ESWL用于上尿路结石的急性发作，但是成功率决定于结石的大小、部位和组成。膀胱镜取石较ESWL的侵入性强，但是成功率高，尤其是对输尿管结石，对肾盂下极<1cm结石的去除和ESWL的效果一样。经皮肾镜去除结石的成功率最高，但侵入性更强。这些内镜方法减少了开放性手术的必要性。

【特殊类型结石的治疗】

（一）含钙结石

1. 特发性高钙尿　特发性高钙尿是肾石症患者最为常见的代谢紊乱，是一种X连锁遗传病，以高钙尿症、肾钙

质沉积以及逐渐进展的肾衰竭为特征，具有家族性并可能具有多基因遗传特性，但也有一些单基因缺陷可导致高钙尿及肾结石形成，如Dent病。特发性高钙尿诊断依据为有高钙尿而没有高钙血症，同时，需排除其他影响无机物代谢的系统性疾病。以往通过区分吸收性高钙尿和肾性高钙尿来指导治疗，然而两者可能并非不同的分类而是同一连续病理进程的不同表现。通过高钙三醇或过度的维生素D受体表达，使维生素D过度活化，或许是许多高钙尿的可能病因。高钙尿可引起尿中草酸钙和磷酸钙的饱和度升高从而导致结石形成。

过去对高钙尿的规范治疗多采用限制饮食中钙质的摄入。然而近年来的研究显示低钙饮食会增加结石形成的风险。低钙饮食可能导致肠内可与草酸盐结合的钙质减少，从而增加尿中草酸盐水平，而导致结石形成。然而低钙饮食导致结石形成风险增加的机制尚未明确。此外，高尿钙导致结石形成，降低了骨骼矿物质密度，导致与无结石形成人群相比更高的骨折风险。低钙摄入可能促进骨骼矿物质密度的降低。一项为期5年的前瞻性研究比较了低钙饮食、低蛋白饮食、低钠饮食及正常钙量饮食之间对于预防男性钙结石形成患者结石复发的作用。低钙饮食组的结石复发率显著升高。低钙饮食预防结石形成的作用不明确，但在结石形成人群有引起骨疾病的长期风险。低钠和低蛋白饮食是结石患者的推荐饮食。如果饮食治疗不能充分预防结石，则需使用噻嗪类利尿药。噻嗪类利尿药具有降低尿钙的作用，从而有效预防结石的形成。三项为期3年的随机试验均显示，噻嗪类利尿药治疗组与安慰剂治疗组相比结石形成可减少50%。饮食中高氯化钠摄入会降低疗效。噻嗪类利尿药导致的低钾血症应加强治疗，因其可能减少尿中重要的钙结晶抑制药枸橼酸盐的含量。

2. 高草酸尿　草酸盐是人体代谢的终产物。尿中草酸盐来源于饮食和内源性代谢生成，其中40%～50%来源于饮食。一般认为草酸排泄的正常上限是每天40～50mg。常见原因为高草酸盐食物的过量摄入，如菠菜、坚果、巧克力和大量维生素C。肠源性高草酸尿的病因是小肠疾病导致脂肪吸收不良，肠腔内的钙与脂肪酸结合而非草酸盐，从而导致草酸盐游离并在结肠吸收。同时，未吸收的脂肪酸和胆盐运输到结肠可破坏结肠黏膜并促进草酸盐吸收。原发性高草酸尿是一种罕见的染色体隐性遗传病，患者常表现为儿童时期反复发作的草酸钙结石。其中，Ⅰ型是过氧化物丙氨酸乙醛转氨酶的缺乏，Ⅱ型是D-甘油酸脱氢酶的缺乏。任何原因导致的严重的高尿酸尿均可引起肾小管间质疾病和肾结石。肠源性高草酸尿可以采用低脂肪低草酸盐饮食并在饮食中补充钙剂，钙剂可在肠腔内结合草酸盐。镁剂的补充可抑制结石的形成，也有一定的益处。树脂考来烯胺能够结合草酸盐，按照8～16g/d的剂量用以辅助治疗。原发性高草酸尿的治疗包括大量液体摄入，予中性磷酸盐及维生素B_6（25～200mg/d）。补充枸橼酸盐可能也有一定的益处。但即使在积极治疗的情况下，不可逆的肾衰竭也可能发生。目前，为纠正酶缺陷而进行的肝肾移植联合，已经成功应用于原发性高草酸尿的患者。

3. 低枸橼酸尿　尿枸橼酸可以通过与钙质形成可溶性结合物来阻止钙结石形成，有效减少游离尿钙。20%～40%的结石患者有低枸橼酸尿，可单一存在或者与其他代谢紊乱共同存在。低枸橼酸尿也可继发于全身疾病，如肾小管性酸中毒、慢性腹泻或低钾血症。低枸橼酸尿的治疗为应用碱剂，增加尿中枸橼酸盐的排泄，多选用碳酸氢盐和枸橼酸盐。钾盐为首选，因为钠的负荷可以增加尿钙排泄，降低治疗效果。

4. 高尿酸尿　约20%的草酸盐结石患者有高尿酸尿。高尿酸尿的首要原因是鱼、肉、禽类饮食中嘌呤的过量摄入。尿酸往往是草酸钙结石的生长核心。高尿酸尿的治疗主要是大量饮水和低嘌呤饮食，必要时应用别嘌呤醇，剂量是100mg，每日2次。

5. 原发性甲状旁腺功能亢进　原发性甲状旁腺功能亢进的诊断在于不能用其他原因解释的高钙血症以及血中甲状旁腺浓度的异常升高。高钙尿作为常见表现，引起尿中磷酸钙和草酸钙过度饱和。及时诊断非常重要，在肾脏损伤和骨骼疾病发生前即行甲状旁腺切除术。

6. 远端肾小管性酸中毒　远端肾小管性酸中毒患者的远端肾小管存在泌氢功能的障碍，表现为在血液和尿液之间不能建立正常的pH梯度。诊断标准为在体内存在酸中毒的情况下，尿中最小pH>5.5。如果代谢异常不明显而致诊断不明确时，可行氯化铵负荷试验，有远端肾小管性酸中毒的患者尿pH值不能低于5.5。碱性的高钙尿和尿中低枸橼酸盐水平通过影响磷酸钙水平增加尿饱和度，形成磷酸钙结石，并常伴有肾钙质沉积，同时可能发生骨软化和佝偻病。治疗原则为通过补充碱剂控制高钙尿并抑制结石的形成。碳酸氢钠的常规剂量为0.5～2.0mmol/(kg·d)，分4～6次服用。另一种治疗方法是补充柠檬酸钾，每日剂量相同但分2～3次服用。碱剂也可用于不完全性肾小管性酸中毒。但要注意监测尿中枸橼酸盐和pH。如果尿pH升高而柠檬酸盐未升高，会导致磷酸钙饱和度升高，加重结石形成。

7. 特发性钙结石　一些肾结石患者并不存在可引起结石的代谢紊乱。最佳的治疗手段为大量液体摄入以使尿比重在全天中都保持1.005。噻嗪类利尿药、别嘌呤醇以及枸橼酸治疗有助于减少钙盐结晶，但尚无对于该人群的前瞻性试验。口服磷酸盐2g/d，可以降低尿钙并增加尿焦磷酸盐，从而减少结石复发的概率。口服磷酸盐会引起恶心和腹泻，但连续服用可逐渐增加耐受性。

（二）尿酸结石　在痛风、特发性尿酸结石和脱水的情况下，尿的平均pH一般<5.4并常低于5.0。代谢综合征也常因胰岛素抵抗导致肾产氨作用下降从而产生酸性尿

液。当尿 pH 偏低时，尿酸浓度高于 100mg/L 即可引起过饱和导致结晶和结石的形成。骨髓增生异常综合征、恶性肿瘤的化疗以及莱纳综合征可导致尿酸大量产生，引起高尿酸血症，从而即使尿 pH 正常也会形成尿酸积聚和结石。尿酸结晶阻塞尿集合小管，可引起急性肾损伤。尿酸结石治疗的两个目标是提高尿 pH 和将尿中过量的尿酸排泄降低至＜1g/d。碱剂的补充剂量为 1～3mmol/(kg·d)，每日 3～4 次，其中 1 次睡前服用。治疗目标为收集 24 小时尿，测定尿 pH 在 6.0～6.5。尿 pH 升至 6.5 以上并不会对预防尿酸结晶有更多益处，但会增加磷酸钙结石形成的风险。碱剂的选择很重要，枸橼酸钾在尿 pH 增加时可以降低钙盐结晶的风险，而枸橼酸钠或碳酸氢钠则可增加该风险。对有高尿酸血症的尿酸结石患者应予低嘌呤饮食。在应用液体、碱剂治疗以及低嘌呤饮食之后，仍有尿酸结石形成的患者，应加用别嘌呤醇。

（三）胱氨酸尿和胱氨酸结石　这是一种少见的遗传疾病，因肾近端小管和空肠对半胱氨酸、赖氨酸、精氨酸和鸟氨酸转运障碍，造成这些物质在尿中的排泄大大增加，由溶解性差的胱氨酸尿形成胱氨酸结石。每天大量饮水（包括夜间）是治疗的基础。日尿量应维持在 3L 以上。服用碱制剂使尿液 pH 在 7.5 以上也是有效的治疗措施。低盐饮食（钠＜100mmol/d）可使胱氨酸排泄率降低 40% 以上。青霉胺和硫普罗宁等药物可与尿液中的胱氨酸形成可溶性二硫化胱氨酸-药物复合体，从而抑制胱氨酸结石的形成，但因其不良反应较多，发生率较高，仅在大量饮水、碱制剂和低盐饮食无效时使用。

（四）鸟粪石　此类结石由细菌性尿路感染所致，通常为变形杆菌感染。这类细菌可产生尿素酶，将尿素分解为 NH_3 和 CO_2。NH_3 水解为 NH_4^+ 并使尿液 pH 升高至 8 或 9。与 CO_2 水合为 H_2CO_3，进而解离成 CO_3^{2-}，后者结合钙离子生成 $CaCO_3$。NH_4^+ 与 PO_4^{3-} 和 Mg^{2+} 结合形成 $MgNH_4PO_4$（鸟粪石）。大多数鹿角状的较大的结石为此类感染性结石。将结石完全取出并继以尿路灭菌治疗是治疗鸟粪石有效措施。经皮肾取石术是较常用的治疗方式。有时，可联合应用体外碎石术。术后用可溶解鸟粪石的溶肾石酸素对肾盂肾盏进行冲洗，可减少结石的复发率。同时，术后最好应用抗生素以保持尿路的无菌，尿培养和手术中取出的结石碎片的培养可指导抗菌药物的选择。应用尿素酶抑制药乙酰氧肟酸可延缓结石的生长和新结石的形成，但乙酰氧肟酸有许多副作用，例如头痛、震颤和血栓静脉炎，这些限制了它的临床应用。

参考文献

1. Goldman L, Bennett JC. Cecil Textbook of Medicine. 24th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2012: 912-917.

2. Moe OW, Pearle MS, Sakhaee K. Pharmacotherapy of urolithiasis: evidence from clinical trials. Kidney Int, 2011, 79(4): 385-392.

3. Worcester EM, Coe FL. Calcium kidney stones. N Engl J Med, 2010, 363(10): 954-963.

第十六章　肾脏囊肿性疾病

朱彤莹

肾脏囊肿性疾病（cystic kidney disease）是指在肾脏内出现单个或多个内含液体或半固体碎片的良性囊肿的一组疾病。囊肿可发生在一侧或双侧肾脏，呈单个或多个，在皮、髓质部位都可发生；多为遗传性，也可为获得性；可发生在婴儿期，也可见于老年人；该组疾病的表现复杂多样，患者可以没有任何临床症状，也可具有典型症状甚至发生肾衰竭。其发病机制和疾病发展过程尚未完全清楚，但至少包含以下三个因素：覆盖于囊肿壁内层的上皮细胞增殖、持续或间断性向囊内分泌液体和包绕囊肿的细胞外基质改变。由于目前对该病的认识还不全面，缺乏统一的分类依据，在疾病界定和命名方面尚未建立起能被公认的方法，已有的分类中最为人熟知的是 Potter 分类法（1972 年）。本章将其分为六大类（表 19-16-1）。

特定的肾脏囊肿性疾病可对应特征性的临床表现。新生儿或婴儿发现腹部包块就要考虑到遗传性多囊肾，青少年发生慢性肾衰竭则提示可能有 ADPKD 或 MCD 等基础疾病，50 岁以上的患者若发现有独立的肾囊肿往往是单纯性肾囊肿，反复发生肾结石的可见于 ADPKD 或 MSK（表 19-16-2）。

表 19-16-1 肾脏囊肿性疾病分类

多囊肾病	髓质海绵肾(MSK)
常染色体显性遗传多囊肾病(ADPKD)	单纯性肾囊肿(SRC)
常染色体隐性遗传多囊肾病(ARPKD)	囊性肾发育不良
围产期型	其他
新生儿型	遗传性
婴儿型	结节性硬化综合征(Bourneville 病)
少儿型	Von Hippel-Lindau 综合征
获得性肾囊肿病(ACKD)	非遗传性
肾脏髓质囊肿病	孤立性多囊肿
髓质囊肿病(MCD)	肾盂肾盏囊肿
常染色体隐性遗传	肾脏淋巴管瘤病
常染色体显性遗传	肾门及肾周假囊肿
肾-视网膜发育不良	

表 19-16-2 肾脏囊肿性疾病的特征

项目	SRC	ADPKD	ARPKD	ACKD	MCD	MSK
遗传方式	不遗传	常染色体显性遗传	常染色体隐性遗传	不遗传	多样	不遗传
发病率	常见，随年龄增长而升高	1/1000～1/400	1/20 000	40%的透析患者	罕见	常见
起病年龄	成人	通常在成人	新生儿、儿童	中、老年人	青少年、青年	成人
起病症状	偶尔发现血尿	腰痛、血尿、感染、家族史	腹块、肾衰竭、生长发育迟缓	血尿	多尿、夜尿、烦渴、肾衰竭、生长发育迟缓	偶尔发现尿路感染、血尿、肾结石
血尿	可见	常见	可见	可见	少见	常见
反复感染	少见	常见	可见	无	少见	常见
肾结石	无	常见	无	无	无	常见
高血压	少见	常见	常见	原发病引起	少见	无
诊断方法	超声	超声	超声	CT	无可靠方法	静脉肾盂造影
肾脏大小	正常	正常或增大	初始时增大	缩小或正常偶有增大	缩小	正常

注：SRC：单纯性肾囊肿；ADPKD：常染色体显性遗传多囊肾病；ARPKD：常染色体隐性遗传多囊肾病；ACKD：获得性肾囊肿病；MCD：髓质囊肿病；MSK：髓质海绵肾

第一节 单纯性肾囊肿

单纯性肾囊肿(simple renal cysts，SRC)是临床上最常见而实际意义最小的一种肾脏囊肿性疾病，一般不伴有肾功能减退。患病的男女比例为 1.4～1.6。随着年龄增长，其发生率逐渐升高，儿童的发生率在 0.1%～0.4%，50 岁以上人群的发生率约 50%，50～70 岁成人中 4%有双侧肾囊肿，70 岁以上人群的患病率达 9%；另外囊肿数量也可随年龄增长而增加。因此有人认为这是人体衰老导致的一种肾脏表现。

【病因与发病机制】

病因和发病机制尚未完全阐明，目前认为它不具遗传性而是后天获得。有关其发生机制的观点较多，如肾小管和周围血管闭塞，肾盂憩室与集合系统失去联系，肾实质缺血和局部炎症引起肾小管阻塞，由已存在的肾小管和集合管憩室转变而来等。有研究认为囊肿的起源具有异质性，多起源于肾小管(近端小管多见)，可能由于某些原因引起肾单位阻塞所致。囊内液体在化学成分上与血浆超滤液相似，外观似尿液，偶见血性。经测定，囊内液体每天可有近 20 次的分泌周期。近来有学者发现患者囊液含有表皮生

长因子(EGF)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)和一种促进囊肿形成的活性物质，可能也参与细胞增殖和促进囊肿形成的过程。

【病理】

囊肿可为单个或多个，常累及单侧肾脏，也可伴对侧肾病变，偶尔可数目巨大，易与ADPKD及ACKD混淆。囊肿常位于肾皮质，在皮质深层和髓质部位的相对少见。囊肿形态多为球形单腔，内径一般0.5～1cm，也可达3～4cm甚至更大，与肾小球或集合系统不相通。典型的囊肿壁薄而透明，有一定张力，在多次感染后也可增厚、纤维化甚至钙化。光镜下，囊壁内衬以单层扁平上皮细胞，常呈非连续性排列。囊肿外层由纤维组织构成，有散在单核细胞浸润。电镜下，上皮细胞的形态和超微结构与近端或远端肾小管上皮细胞相似，取决于其起源部位。

19

【临床表现】

大多数患者无明显症状，多因其他目的行超声波等影像学检查时偶然发现。有些患者可扪及腹部包块(儿童患者较多见，多见于肾下极的较大囊肿)。患者如有症状，最常见的是胁腹部疼痛，可因较大囊肿牵拉肾包膜或压迫肾实质，也可因囊肿出血、感染等所致。部分患者出现血尿及微量蛋白尿，此两者的严重程度与囊肿大小无关。少数患者可有红细胞增多症，其囊液和血浆中促红细胞生成素(EPO)水平增高，但患者的血细胞比容并无明显变化，可能由于EPO受体下调或红细胞前体对EPO反应性减弱所致。极少患者出现压迫性肠道或胆道梗阻，若囊肿压迫邻近血管，使局部肾血流减少、肾素水平升高而出现高血压。一旦出现感染，可有腰痛、脓尿、发热等表现。囊腔破裂罕见，一旦发生，后果较严重。

【诊断】

主要依靠影像学检查。随着影像学技术的进展，囊肿的检出率越来越高。一般患者经B超或CT检查均可明确诊断。无症状的小囊肿诊断较困难，易被忽略，有时终生不被发现。由于诊断手段和技术越来越先进，诊断性经皮囊肿穿刺的创伤性方法已受到争议。鉴别诊断主要需排除恶性肿瘤，有报道两者同时存在的发生率为2%～4%(表19-16-3)，必要时可行肾血管造影、囊液化验等明确诊断。若患者有多个囊肿，有时需要与多囊肾相鉴别。

【治疗】

对于无症状、无并发症者，一般不需治疗，可半年至1年复查1次。对症处理包括控制血压、防治囊肿感染等。对于反复感染、疼痛、严重血尿、并发高血压、合并肿瘤、有破裂可能或已破裂并与肾盂相通的患者应考虑尽早治疗。对直径超过4cm的较大囊肿可考虑穿刺抽液并注入硬化剂如无水乙醇以防止复发。对体积＞500ml的巨大囊肿、有恶变倾向或穿刺后复发的患者应考虑行囊肿切除甚至肾切除术。

表19-16-3 肾脏良恶性囊肿的鉴别要点

	良 性	恶 性
囊肿穿刺液特征		
颜色	淡黄色	混浊或血性
细胞学检查	正常	不典型细胞或恶性细胞
乳酸脱氢酶	低	高
平均总脂(mmol/L)	0.3	13.2
平均胆固醇(mmol/L)	0.18	8.5
B超特征		
液平	单一	非单一
囊壁	光滑，后壁回声增强	不规则，后壁无回声增强
囊内	均匀	碎片
CT特征		
CT值	均匀，与水相似	不均匀，高于水
造影剂增强	无增强	增强
囊壁	薄	厚
钙化	少见，周边	较多见，中央

第二节 多囊肾病

多囊肾病(polycystic kidney disease)是一种先天性肾脏异常，为遗传性疾病，双侧肾脏的皮髓质均可累及，双肾多个小管节段或肾小球囊进行性扩张，形成多个液性囊肿，导致不同程度的肾功能损害，并产生一系列症状。按遗传方式分为Ⅰ型(常染色体显性遗传多囊肾病)和Ⅱ型(常染色体隐性遗传多囊肾病)。

一、常染色体显性遗传多囊肾病

常染色体显性遗传多囊肾(autosomal dominant polycystic kidney disease，ADPKD)曾被称为成人型多囊性肾脏病，是最常见的多囊肾病，具有遗传异质性。全球发病率1/1000～1/400不等，患病人数达400万～600万，国内约有150万患者。它在血液透析病因中占7%～10%。男女罹患机会无明显差异。主要表现为肾脏囊肿的发生、增多和增大，同时多系统受累，常见如肝囊肿和(或)其他器官如

胰腺、卵巢囊肿、结肠憩室、动脉瘤及心脏瓣膜异常等，因此也是一种系统性疾病。本病在严重程度、进展至终末期肾病的时间及肾外表现等方面的个体差异很大，甚至体现在同一家系中。

【病因与发病机制】

PKD1 和 PKD2 两个基因突变可致 ADPKD，其中 *PKD1* 基因位于 16 对染色体短臂 1 区 3 带 3 亚带(16p13.3)，占 ADPKD 患者的 85%，*PKD2* 基因位于 4 对染色体长臂 2 区 1 带～3 带(4q21-33)，约占患者中的 15%。两组患者的临床特点相似，但具有 *PKD2* 基因的患者其肾功能损害进展稍慢，同时具有两者突变(transheterozygotes)的患者其临床过程更加严重。还有极少数患者发现存在 *PKD3* 基因，但其相关报道很少，目前确切的异常位点也尚未定位。约 40%的患者没有明确的家族遗传史，提示异常基因可能有一个较高的自发突变率，或者其表达受环境或其他流行因素影响较多。

PKD1 和 *PKD2* 的表达产物(表 19-16-4)分别称为多囊蛋白 1(polycystin1，PC1)和多囊蛋白 2(polycystin2，PC2)。

表 19-16-4　两种多囊蛋白的比较

	PC1	PC2
基因长度(kb)	53	68
外显子数目	46	15
mRNA 长度(kb)	14	5.4
氨基酸数目	4303	968
相对分子质量(kDa)	462	110
分布	细胞膜	内质网膜，细胞膜
跨膜区数目	11	6
蛋白质结构	NH_2-端 2500 个氨基酸位于胞外，COOH-端位于胞内	NH_2-端和 COOH-端均位于胞内
推测可能具有的功能	经过胞内磷酸化途径，通过胞外基质和细胞骨架与 E-钙黏蛋白和 α、β 和 γ 连环蛋白相联系，介导细胞与细胞，细胞与基质的相互作用	电压依赖型钙钠通道

通过对 2 个主要致病基因的克隆测序和表达研究，发现其发病机制非常复杂，尚未有全面、确切的学说解释。近来的观点有：

(一) 分子学机制　1996 年，Qian 等提出体细胞等位基因突变学说，即"二次打击(two-hit)"学说，认为患者从双亲的一方遗传了含有突变 *PKD1* 或 *PKD2* 的基因，从正常的另一方遗传了野生型基因，这种先天存在的突变 *PKD1* 或 *PKD2* 基因影响到所有细胞，但在出生后的少数细胞的正常等位基因又在感染、中毒等外界因素作用下发生体突变(somatic mutation)，双重突变导致细胞正常功能丧失，且后一次"打击"触发囊肿形成并决定其发生时间和部位。近期研究显示肾小管上皮细胞的体突变率近 2×10^{-4}，是其他细胞的 10 倍多。这一学说很好地解释了 ADPKD 囊肿局灶性分布的特性以及同一家系不同个体表型的多样性。

(二) 初级纤毛(primary cilia)和肾囊肿　初级纤毛是含有微管的细胞器，分布于肾脏组织中除了间皮细胞(intercalated cells)以外的所有细胞表面，伸入管腔，与尿液直接接触，但不推动尿液的流动。kif3a 基因敲除小鼠纤毛缺失可导致多囊肾病。目前已经证实多种囊肿相关蛋白如 PC1、PC2、纤维囊蛋白、囊肿素等均位于肾脏上皮细胞初级纤毛中。初级纤毛的主要功能是机械感受器，尿流对纤毛的机械刺激可以通过多囊蛋白复合物引起细胞内钙的增加，钙作为第二信使，传递并推进下游的分子活动。这一作用依赖于纤毛结构和功能的完整。多囊肾病患者虽然初级纤毛结构无异，但其功能的异常可能是囊肿形成的共同通路。

(三) PC1 和 PC2 协同作用　PC1 和 PC2 通过细胞内的羧基端螺旋区相互连接，PC1 相当于感受器，感受外界环境的变化，PC2 则为电压依赖型钙钠通道。激活 PC1 可以活化 PC2，使钙从内浆网释放到细胞质中，同时胞外的钙也通过细胞膜上的 PC2 进入到细胞内，使细胞质中钙浓度明显上升，从而启动下游的各项反应。

(四) 囊肿上皮细胞的增殖、凋亡异常及去分化　在囊肿的形成和扩大的过程中，囊肿上皮细胞出现异常的增殖和凋亡，并比正常细胞分化差，丧失正常的极性。引起这一变化的可能机制包括：①PC1 可以激活 JAK-STAT 通路，上调 P21，阻断细胞周期，这一过程同样需要 PC2 作为重要的辅因子，PC1 或 PC2 的突变可导致细胞生长的失调、凋亡增加。②初级纤毛除了作为机械和化学感受器，还参与了细胞分裂。多种囊肿疾病相关蛋白都分布在纤毛的基体和中心粒上，而纤毛的基体和中心粒在细胞周期调控中发挥了重要作用。③多种生长因子(如 EGF)的过度表达和受体(包括其变异型 erb-b2)异常定位于管腔侧胞膜也似乎与促进细胞增生和囊肿生长有关。④PC1 的羧基末端还和 TSC2 的基因产物 tuberin 相互作用，tuberin 可以灭活丝/苏氨酸激酶 mTOR(西罗莫司作用靶点)，正常情况下 PC1 可以通过 tuberin 抑制 mTOR 的活性。而 PC1 的突变使 ADPKD 囊肿细胞 mTOR 活性异常增高，引起小管上皮细

胞异常增殖、去分化，最后导致囊肿形成。

（五）囊肿内液体分泌异常　ADPKD的囊肿可以来源于肾单位的任何部分，但主要来源于集合管。正常的集合管主细胞重吸收NaCl。而囊肿上皮细胞则完全不同于主细胞。如果把Na^+-K^+-ATP酶抑制药毒毛花苷(ouabain)或Na^+-K^+-$2Cl^-$转运子(NKCC2)抑制药呋塞米加到囊肿的内侧，对囊肿的增大无抑制作用，但如果加到囊肿的外侧面，则可以抑制囊肿的增生，提示囊肿的增大依赖于基底外侧面的Na^+-K^+-ATP酶和NKCC2转运子。经NKCC2转运子进入细胞的Cl^-主要通过囊肿上皮细胞游离面的氯通道分泌至囊腔，目前认为主要是cAMP依赖的氯离子通道——囊性纤维化跨膜受体(cystic fibrosis transmembrane receptor，CFTR)。强大的Cl^-分泌所产生的管腔内负电荷，导致Na^+通过细胞被动进入囊腔。而管腔侧上皮性钠通道(ENaC)则由于CFTR的表达受到抑制，使Na^+重吸收减少。而NaCl的分泌又渗透性地促使水分的排泌。因此，和正常的主细胞相反，ADPKD的NaCl和水分是通过上皮细胞分泌至囊肿腔内。其中血管加压素和cAMP可以刺激液体的分泌，明显增加囊肿的体积。

（六）肾脏cAMP含量异常增高，促进囊肿的增生扩大　囊肿壁上皮细胞的增殖和液体分泌是囊肿形成并不断扩大的两个必要元素。cAMP不仅可以刺激液体的分泌，而且在细胞增殖的过程中也起了关键的作用。在正常人类和小鼠上皮细胞中，cAMP在Raf-1水平抑制Ras/Raf-1/MEK/ERK通路，从而减少细胞的增殖。然而，无论在ADPKD，还是ARPKD，cAMP都可以刺激B-Raf，激活MEK/ERK通路，促进细胞增生。体外研究发现降低细胞内的钙浓度可以使cAMP从抑制增殖转变成促进增殖的表型。PC1和(或)PC2的突变，可以降低细胞内钙浓度，激活cAMP促细胞增殖的反应。

综上所述，其分子和病理生理机制可概括为PKD基因遭受不良环境因素的“二次打击”，导致多囊蛋白结构和功能改变。纤毛结构和功能的异常导致细胞-细胞和细胞-基质之间的相互作用异常，细胞内钙平衡失调，cAMP含量增加，引起细胞周期调控异常，上皮细胞增殖去分化，细胞极性改变并不断分泌液体，形成囊肿且进行性增大。

【病理】

ADPKD患者早期肾脏大小正常，后期则增大，并出现形态异常，如肾盂肾盏的异形、肾乳头及肾锥体的完整结构受到破坏等。囊肿呈球形、大小不一。初起时肾内可仅有少数囊肿，随病程进展而渐增多，最终全肾均由囊肿所占，肾脏可达足球大小。光镜下，囊肿间尚可见到完整肾结构，从正常表现到肾小球硬化、小管萎缩、间质纤维化等程度不一，这些改变均为囊肿压迫引起肾缺血所致。电镜下显示的囊肿上皮细胞与近端或远端小管上皮细胞相似。囊液一般较清晰，当出现囊内感染或出血时则可为脓性或血性。

【临床表现】

（一）肾脏表现　表现多样，多为肾脏囊肿的生长和增大所致。

1. 腹块　肾脏增大到一定程度时可被扪及，触诊肾脏质地较紧密，表面可呈结节状，合并感染时伴压痛。

2. 腰、腹痛　比较常见，见于60%的患者，主要位于腰背部或胁腹部，可为持续性或间隙性发作，程度较轻，性质可为钝痛、胀痛、刀割样或针刺样痛，如突然出现剧痛或疼痛加剧需考虑是否有囊肿破裂、尿路梗阻或合并感染等可能。

3. 尿常规异常　主要表现为血尿或蛋白尿，为较早出现的症状之一，30%～50%患者有镜下或肉眼血尿，肾脏增大及高血压患者更常见。蛋白尿多为轻度(<1g/24h)并呈持续性。如果出现大量蛋白尿往往提示合并其他肾小球疾病。同时出现蛋白尿和微量白蛋白尿是ADPKD发生肾衰竭的独立危险因素。出现尿路感染时，尿中可出现白细胞甚至脓细胞。

4. 高血压　非常常见且发生较早，30%的儿童和60%成人患者在病程中出现高血压，大都先于肾功能减退，和肾脏增大、囊肿扩大的程度相关，并对以后的肾损害进展起促进作用。ADPKD的高血压发生机制主要与肾素-血管紧张素系统(RAS)、交感神经、内皮素、血管加压素系统亢进，及肾小管水、钠重吸收增加有关。

5. 肾脏浓缩功能减退　表现为多尿及夜尿，但程度较轻。在较早期即可表现。晚期可出现失盐性肾炎表现。肾脏的稀释及酸化功能一般无障碍。

6. 肾功能损害　约50%患者出现肾衰竭。随着年龄增长，发生率增高。有学者认为肾衰竭的发生和囊肿本身阻断单个肾小管尿液分泌无关，而是与囊肿压迫肾间质，引起小管间质炎症细胞的浸润、纤维化相关，高血压也可加速小管间质纤维化的进程。有资料表明：具有*PKD1*基因突变，男性，发病早，伴有高血压、蛋白尿和(或)血尿患者较早出现肾功能受损。虽然在病变后期GFR才下降，临床上肾脏体积增大的速度可以很好地反映肾脏病变进展的速度。

（二）肾外表现

1. 囊性表现　ADPKD为系统性疾病，除肾脏外，尚可累及其他器官，其中肝脏囊肿最为常见，约占总数的40%～60%左右，极少发生在青春期前，合并概率随年龄增长而上升，60岁以后，约73%的患者合并肝囊肿，囊肿的数目和大小也渐增加，但肝功能损害及门脉高压者罕见。女性易受累，妊娠后肝囊肿的数量及大小均增加。少数患者可出现腹痛及呼吸困难等巨型肝大症状。偶有肝囊肿感染。胰腺囊肿的发生率约10%。5%患者有脾囊肿、甲状腺、卵巢、附睾等囊肿也可发生。精囊囊肿是引起男性不育的潜在原因。

2. 非囊性表现　包括：①动脉瘤：如腹主动脉瘤或胸

主动脉瘤等。国外资料提示4%～11.7%的患者伴颅内动脉瘤，常具有家族史，有些可以蛛网膜下腔出血起病。②心血管系统：二尖瓣脱垂、二尖瓣反流、主动脉瓣关闭不全、三尖瓣反流等心瓣膜病变。26%患者合并二尖瓣脱垂，部分可出现黏液瘤变性。另外在血压正常患者中左心室肥厚也较常见。③食管裂孔疝、肠道憩室、腹股沟疝等。④由于囊内促红细胞生成素生成异常增加，可出现红细胞增多症，或表现在终末期ADPKD患者贫血程度比其他原因所致终末期肾衰竭患者要轻。

【并发症】

尿路感染最常见，大多为下尿路感染，也可出现肾盂肾炎、囊肿感染等。其他并发症有尿路结石、梗阻、动脉瘤破裂出血，特别是颅内动脉瘤破裂占ADPKD患者死亡的4%～7%。极少数情况下可出现囊肿癌变。

【诊断与鉴别诊断】

早期肾囊肿很小，无临床表现时，诊断较难。影像学检查发现双侧肾皮、髓质布满大小不等的囊肿，结合上述临床表现和家族史等可明确诊断。对于肾外表现不明显、家族史不明确、患者只有单侧肾囊肿或囊肿数目较少时，应随访影像学检查，包括超声波、CT及磁共振等，若发现囊肿增大、数量增多及对侧肾脏累及即可诊断。超声检查是显示双侧肾脏典型囊性疾病的最佳手段，但可能有2%～6%漏诊，基因连锁分析对于尚未出现囊肿的患者可提供诊断参考，结合超声检查可减少假阳性及假阴性率，但费用昂贵，技术要求高。用CT、MRI测定肾脏体积（TKV）和囊肿体积（TCV）及变化情况可以帮助监测ADPKD的进展，当GFR仍在正常范围时，TKV和TCV的变化较血清肌酐水平更敏感地反映病变的进展。

鉴别诊断主要需与多发性单纯肾囊肿鉴别（表19-16-5）。其他鉴别需考虑ARPKD、获得性肾囊肿、多囊性肾发育不良等。

【治疗】

目前主要为对症处理，以缓解症状、预防和处理并发症。针对囊肿本身尚无明确的治疗方法。近年来随着对多囊肾病发病机制的研究，为该病的治疗提供了很多新的靶点。

（一）一般处理 剧烈运动可造成肾囊肿破裂而致肾损害，应尽量避免。有浓缩功能障碍者要保证充分的水的摄入。避免使用咖啡因、茶碱等会增加cAMP产生的物质。腰、腹痛为常见表现，原因为肿大囊肿牵张、囊内出血、结石甚至肾脏恶性肿瘤等，需根据原因区别对待。措施包括卧床休息、镇痛剂甚至手术处理，如囊肿穿刺引流、减压术及肾脏切除等。尿路感染、肾结石、梗阻需积极处理。对于明确有颅内或其他动脉瘤患者，需密切随访，较大的动脉瘤应考虑手术切除，以防止破裂出血。肾切除一般不予考虑，除非出现不能耐受的疼痛、不能控制的尿感或囊肿感染、巨大肾脏所致的严重压迫症状、反复血尿、严重肾结石、恶性肿瘤可能等。

表 19-16-5 早期ADPKD与多房性单纯性肾囊肿鉴别表

特点	多房性单纯性肾囊肿	ADPKD
家族史	无	约60%有
其他家庭成员	无	约90%有
超声波检查证实有囊肿		
年龄	成人多见	儿童多见
性别	男＞女	男＝女
肾脏大小	正常	正常至轻度增大
肾脏累及范围	通常单侧，可双侧	通常双侧，早期可单侧
囊肿分布	皮质	皮、髓质
囊肿大小	通常＜2cm，偶尔更大些	早期＜2cm
囊内出血	罕见	常见
肝囊肿	无	40%～60%有，可随年龄增长而增加
颅内小动脉瘤	无	10%～40%有
高血压	罕见	60%有

（二）降压治疗 高血压在ADPKD中非常常见，并且会加重肾功能的进展，必须严格控制。首选药物为转换酶抑制药（ACEI）或血管紧张素Ⅱ受体拮抗药（ARB），效果显著。目前已经明确ACEI和ARB可以改善多囊肾患者蛋白尿和左心室肥厚（LVH），而对肾功能进展的作用尚未得出阳性结论。钙拮抗药的效果也较明显，可考虑选用。利尿药虽然对控制高血压有益，但利尿药容易引起容量不足并可能会加速ADPKD囊肿的生长，应尽量避免使用。对于难治性高血压可适当加用α受体阻断药。

（三）实验性治疗方法 随着对ADPKD病理机制的深入了解，提出了一些新的治疗方法希望能延缓或终止ADPKD疾病的进展。这些实验性治疗方法包括血管加压素V2受体（VPV2R）拮抗药（tolvaptan）、生长抑素类似物、mTOR抑制药、他汀类药物、PPAR-γ激动药等。这些药物在动物实验中取得了一定的效果，但是临床研究尚未得到满意的结果。生长抑素类似物奥曲肽在小规模的临床实验中虽然可以阻止囊肿的扩大，但是对GFR的下降没有明显

改善。另外两个较大规模的、多中心 RCT 研究发现 mTOR 抑制药无论是西罗莫司(sirolimus)还是依维莫司(everolimus)都无法延缓 ADPKD 患者肾功能的进展，虽然 everolimus 可以延缓肾脏体积的增大。目前，正在进行一些大规模的临床实验，探讨 ACEI 和 ARB、tolvaptan、他汀类等药物能否延缓 ADPKD 患者肾脏病变的进展。

【预后】

与患者年龄、起病年龄、高血压的控制情况、是否反复发作尿路感染、血尿等有关。男性、血压控制差、起病年龄早、*PKD1* 突变的患者肾脏病变进展最快。家族成员中有 60 岁进展到 ESRD 的高度提示是 *PKD1* 突变(阳性预测值 100%，敏感性 75%)，而 70 岁后进展到 ESRD 的提示 *PKD2* 突变(阳性预测值 95%，敏感性 75%)。有血管瘤的患者约 5%死于颅内出血。

二、常染色体隐性遗传多囊肾

常染色体隐性遗传多囊肾(autosomal recessive polycystic kidney disease，ARPKD)又称婴儿型或儿童型多囊肾，是一种少见的遗传性畸形综合征，包括肾脏和胆道畸形。每 10 000 至 50 000 个存活新生儿可发生 1 例。目前仍有 25%～30%的患儿在新生儿期死亡，渡过新生儿期的患者其 15 年生存率为 50%～80%，患儿常伴有肝脏病变。Blyth 和 Ockenden 根据发病年龄和肾脏集合管扩张比例及临床表现不同分为 4 个表型：肾集合管扩张占 90%以上的为围产期型，60%为新生儿型、25%为婴儿型，小于 10%为少儿型。

【病因与发病机制】

虽然 ARPDK 的临床表现多样，但分子遗传学的研究表明 ARPKD 是一种单基因疾病，即 PKHD1。异常基因定位于第 6 对染色体短臂(6p21)，表达 4074 氨基酸的纤维囊蛋白(fibrocystin)，后者也是一跨膜蛋白，胞外部分类似免疫球蛋白结构，与蛋白配体作用后，胞内部分有蛋白激酶 A 或 C 的磷酸化位点，将信号转导至胞核。基因数据库目前发现 PKHD1 有 305 种突变类型，约 40%的突变导致蛋白质截断，60%为错义突变。Bergmann 报道严重致死表型的 ARPKD 一般是两个截断突变，而错义突变临床表型相对较轻。

和其他囊肿蛋白一样，纤维囊蛋白也存在于肾脏初级纤毛、基体及肝内胆管的胆管细胞纤毛上。Pazour 等在 IFT88 蛋白突变的 Tg737orpk 小鼠中发现纤毛装配缺陷可引起多囊肾病，表现和 ARPKD 相似。因此，在 ARPKD 中，囊肿上皮细胞过度增生、凋亡、去分化、无极性以及促进囊液分泌也可能和纤毛结构和功能的异常有关。虽然 ARPKD 的囊肿仍然和肾单位相连，但上皮细胞的分泌依然是 ARPKD 囊肿形成的必要元素。然而，囊肿结构的差异提示其分泌机制可能和 ADPKD 有所不同。Nakanishi 等发现 CFTR 的缺失并不影响肾脏和胆道囊肿的增生。而 Veizis 和 Cotton 等提出 EGF 介导的上皮钠通道(ENaC)α亚单位的下降刺激了液体的分泌。

纤维囊蛋白的缺失可以下调 PC2，纤维囊蛋白可能和 PC2 形成复合物调节肾脏上皮细胞内的钙浓度，但是其在正常及囊肿上皮细胞中的确切作用尚不清楚。

【病理】

双肾体积和重量明显增大，可达正常的 10 倍左右，包膜光滑，外观上仍保持肾脏的大体形状。切面可见梭状或柱状囊肿呈放射状分布。光镜下囊壁上皮细胞呈立方形，与集合管上皮细胞一致。肾盂和肾盏被膨胀的肾实质压迫而变窄、变小。常见肾脏钙化。

肝脏质地较硬。光镜下病变局限于门脉周围，呈弥漫性，胆管扩张伴结缔组织增生，小叶间胆管增多且形态弯曲；门脉周围纤维化，可见小门脉分支及肝内小动脉发育不良；肝细胞病变多不严重，一般很少出现肝硬化。

【临床表现】

本病一般累及肾脏和肝脏两个脏器。肾脏病变较重者，肝脏病变则较轻；反之亦然。围产期型或新生儿型以肾脏表现为主；婴儿型或少儿型则以肝脏表现为主，尤其是少儿型，通常有肝硬化，常导致门脉高压症；年长儿及成人患者少见。主要临床表现为腹部肿块、尿路感染、肾脏浓缩功能下降及酸化功能减退。90%患儿有高血压(机制不明)，发育不良。出现肾衰竭时，有贫血、肾性骨病等尿毒症并发症表现。肝脏表现为胆道发育不全、反复上行性胆管炎，以及肝大、脾功能亢进和食管静脉曲张、破裂出血等门脉高压表现。患儿的母亲常有羊水过少及难产史。严重患儿在出生时即出现呼吸障碍。

【诊断与鉴别诊断】

根据发病年龄、上述临床表现、典型家族遗传史及影像学检查可确立诊断。目前胎儿超声是产前诊断的金标准。患儿双亲肾脏 B 超检查正常或有肝纤维化及胆管发育不全则高度提示本病。最近有学者提出母亲血或羊水甲胎蛋白可作为产前诊断 ARPKD 的一项指标，但进一步的研究结果证明增高的甲胎蛋白水平对 ARPKD 并不具有特异性。

鉴别诊断主要包括双侧肾脏 Wilm 瘤、肾母细胞瘤(nephroblastomatosis)及 ADPKD。患儿家庭成员检查、肝脏检查包括超声、肝活检等有助于鉴别诊断。

【治疗】

目前尚无特殊疗法。主要为对症处理。新生儿期的最

大问题是呼吸障碍导致呼吸衰竭，应适时采用包括人工呼吸在内的综合抢救措施，一旦能渡过这一危险阶段，患儿预后大都有所好转。其他治疗包括对高血压、肾衰竭及肝衰竭的处理，尿路感染的积极控制等。针对囊肿本身的治疗目前已有很多进展(参见本节第一部分“常染色体显性遗传多囊肾病”)。对于轻度患儿应注意其生长发育状况。所有的ARPKD患者均应密切监测门脉高压并发症(如上消化道出血、脾功能亢进)的发生情况。

【预后】

由于缺乏长期随访研究，目前该病的预后还很难确定。就Kaplan等人及近期的研究来看，ARPKD的预后，特别是渡过第1个月的患儿，好于预期。统计显示新生儿期的主要死因是呼吸衰竭，之后则变为肾衰竭、高血压、脓毒血症和化脓性胆管炎等并发症。

第三节　获得性肾囊肿性疾病

获得性肾囊肿性疾病(acquired cystic kidney disease，ACKD)是指在非肾囊肿性疾病导致肾衰竭的患肾上发生的囊肿性疾病。病理上的定义指40%以上的肾实质被多发囊肿替代，影像学检查可发现4个以上的囊肿。以往认为该病发生于基础肾脏病为非肾囊肿性疾病的维持性透析患者，现已知该疾患不仅出现在透析患者中，即使在未进入透析的氮质血症期患者中也有发现，男性、黑色人种发病率相对较高。囊肿可出现在患者原有的肾脏或发生慢性排斥的移植肾上，发生率从10%～95%不等，取决于患者的肾功能以及病程。在透析患者中，发生率与透析时间呈正比，平均约为45%。国外统计在未进入透析的慢性肾衰竭患者中占7%～22%，在透析10年以上的患者中几乎达90%。

【病因与病机制】

尚不完全清楚。可能参与的因素有草酸盐或其他化学物质积聚、间质纤维化、继发性甲状旁腺功能亢进、促肾因子(renotropic factor)及缺血等。有关分子机制的报道较少，如位于第17号染色体上的蛋白c-erb B_2基因过度表达，可翻译出类似表皮生长因子。

【病理】

囊肿大小不等，囊内液体清晰，偶尔为血性。囊液钠与血清钠比值约为1，而囊内肌酐与血肌酐比值>1，后者与单纯性囊肿及ADPKD有明显的不同，可资鉴别。典型囊肿壁上皮呈扁平状。此外，肾脏内尚存在许多不典型囊肿，囊壁由多层柱状细胞覆盖，呈增生态。增生的原因可能与肾脏萎缩后反应性产生的一些促肾因子有关，当患者成功接受肾移植后，原有肾脏不再出现囊肿或原有的囊肿消失或退缩。

【临床表现】

大多数患者无任何症状，部分患者可因囊内出血而有肉眼血尿、腰痛等表现，严重者可因后腹膜出血导致休克。出血原因与尿毒症的出血倾向、透析时应用抗凝药物、萎缩肾脏血管床缺乏支持易破裂等有关。本病的另一重要特点是伴发肾脏肿瘤可能，10%～20%ACKD患者透析(3±2)年出现腺瘤；而3%～6%一般透析患者(5±3)年后出现腺瘤。

相对或绝对红细胞增多是最常见的实验室检查异常指标，可能与血浆促红细胞生成素水平较高有关。

19

【诊断】

根据患者病史及影像学检查，诊断一般不难。鉴别诊断主要与ADPKD区别，前者肾脏相对小，无肝脏累及，无阳性家族史，囊肿出现一般后于肾衰竭出现。

【治疗】

主要为对症治疗。轻度出血(肾内或肾周出血)卧床休息即可，对于有严重的反复性肉眼血尿或引起血流动力学改变，并且患者已进行肾脏替代治疗时，可考虑行患肾的肾动脉栓塞或肾切除。对于较大囊肿，临床压迫症状较严重时可行经皮囊肿穿刺抽液术。需密切随访患者，如出现或不能除外肾脏恶性肿瘤变时应即时行肾切除。

第四节　髓质囊性病

髓质囊性病(medullary cystic disease，MCD)又称家族性青少年肾单位痨病(familial juvenile nephrophthisis，FJN)、囊性髓质复合体(cystic medullary complex)或肾视网膜发育异常，现在趋于称青少年肾单位肾痨-髓质囊性病(JN-MCD)，为罕见的遗传性疾病，迄今全世界仅报道300多例患者。它涉及一组囊性肾脏疾病，主要特征是肾髓质囊肿形成和隐匿性慢性肾衰竭。

JN-MCD主要分为两种临床和遗传学类型(表19-16-6)。

【病因与发病机制】

青少年肾单位痨病(JN)的致病基因是NPH1，表达产物是胞内蛋白——83kDa大小的肾囊蛋白(nephrocystin)，与局部黏着蛋白作用，通过磷酸化途径激活胞内信号通路。

发病机制尚不清楚，由对多囊肾病的研究推测其可能机制有：远端小管憩室样或息肉样增生致间质纤维化，小管基底膜顺应性改变，邻近小管囊性扩张；存在特异性节段性小管基底膜缺陷。大鼠模型试验则提示免疫抑制剂能抑制T细胞功能，打破原来对小管的免疫耐受，通过效应T细胞损伤小管间质。

表 19-16-6　JN-MCD 的临床和遗传学类型

分　类	平均发病年龄(岁)	遗传方式	致病基因
肾单位痨病	9～10		
常染色体隐性遗传		常染色体隐性遗传	2p231
散发		—	—
视网膜-肾发育不良		常染色体隐性遗传	—
髓质囊性病	28～30	—	
常染色体显性遗传		常染色体显性遗传	1q21
散发		—	—

【病理】

患者双肾相对较小，外表呈颗粒状。皮质、髓质均变薄。囊肿大小不等，位于皮髓交界处、髓质深部及乳头部。肾小球常呈透明样变，基底膜增厚、分层；肾小管广泛萎缩、扭曲，小管基底膜增厚、变薄或缺损；间质出现纤维素样改变及单核细胞浸润。囊壁细胞呈扁平或立方形，另一种呈鳞状细胞状，前者类似集合管上皮细胞。囊腔与肾小管之间有沟通。

【临床表现】

80%以上患者早期出现浓缩功能障碍，与髓质囊肿和间质纤维化影响相关髓质浓度梯度形成有关，表现为多饮多尿。多数患者可有失盐性肾炎，高血钾、低血钾，近、远端肾小管酸中毒等表现。约 2/3 患者存在失钠，其中又有 1/2 出现相应症状。儿童可有生长发育迟缓，贫血明显。后期出现肾衰竭。少部分患者有视网膜病变，表现为色素性视网膜炎、视神经萎缩及黄斑退行性变等。尿中可有轻度蛋白尿及红细胞、白细胞，但较少见。腰痛、高血压、肉眼血尿、肾结石罕见，可与多囊肾病及海绵肾鉴别。

【诊治】

本病诊断较困难，凡儿童或青少年有肾浓缩功能障碍、失盐性肾炎、肾功能下降。形态学显示：肾脏偏小，伴髓质囊肿形成，有家族史，应考虑诊断。如同时伴色素性视网膜炎者可确诊。早期肾穿刺活检有助诊断。

治疗主要为对症，保护和延缓肾功能，肾衰竭时处理见本篇第三章“慢性肾脏病”。失盐及失水明显时需注意补充。严重肾小管酸中毒应予纠正。

第五节　海　绵　肾

海绵肾又称髓质海绵肾（medullary sponge kidney，MSK），是一种较常见的先天性肾发育异常，发生率为 1/20 000～1/5000，肾功能一般无影响。部分患者在 40～50 岁时因出现肾结石、尿路感染等而被诊断。该病男性多见。受累肾脏外观并不完全像海绵，由于习惯问题仍沿用至今，更准确的名称应是盏前小管扩张或集合管囊性扩张，但未被广泛接受。

【病因】

绝大多数为散发，不属于遗传性发育异常；少数有家族性发病倾向，呈常染色体隐性遗传。发病机制不明。

【病理】

大多为双侧肾病变。位于肾髓质及乳头部，常累及多个锥体。肾脏大小正常或略大。集合管扩张形成无数个大小不等，呈圆形、卵圆形或不规则形的囊肿，内覆上皮细胞，囊内含钙物质、小结石等，囊内液体清亮，有时呈透明胶冻状（jelly-like）。多数囊肿与肾单位相通，其上皮为柱状或移行上皮细胞。完全封闭的囊肿其上皮萎缩，内含 PAS 染色阳性物质。有结石的囊内可见鳞状细胞。

【临床表现】

大多无症状，往往至成人时偶然发现。临床上主要表现为反复血尿、尿路感染及肾结石，可引起肾绞痛。肾浓缩功能及酸化功能有轻度损害，可有不完全性肾小管酸中毒表现。高尿钙症、尿 pH 增加及扩张的集合管内长期尿液潴留等是结石形成的可能原因。结石主要位于髓质内或锥体部，分布广泛，常为磷酸盐结石，少部分为草酸钙结石。尿钙排泄增多常导致继发性甲状旁腺功能亢进。约 25%的海绵肾患者有偏身肥大。

【诊断】

主要依赖影像学检查。X 线腹部平片可见多发性小结石或囊肿区钙化；静脉肾盂造影可见髓质明显增大，多数囊肿和扩张的小管与肾单位相通，造影剂充盈小囊肿见“花球”样、“毛笔尖”样或“葡萄串”样，可确诊该病。B 超、CT

检查对诊断无太大帮助，但有助于鉴别肾结核、肾乳头坏死、肾盏憩室、肿瘤和多囊肾病等。

【治疗】

以对症处理为主。无症状或无并发症者一般无须治疗，但需每年复查尿钙和尿细菌培养。多饮水增加尿量，以防止或减少结石形成。肾小管性酸中毒属Ⅰ型，需谨慎应用碳酸氢盐，因尿 pH 值增高易促进磷酸盐结石形成。若结石一旦形成，则进行排石治疗。出现尿路感染时，需选择适当的抗菌药物积极控制。对于反复尿路感染者，尤其是女性，一般主张小剂量抗菌药物抑菌治疗。对单侧肾脏长期出血或感染不能控制，肾结石严重时，可慎重考虑部分或单侧肾切除。

【预后】

预后大多良好。约 10%患者因反复尿路结石、尿路感染而使肾损害进展。

第六节　肾发育不良

肾发育不良（renal dysplasia）是肾脏未能进行正常生长发育的先天性疾患，大多呈散发性，少数有家族性倾向。病变程度取决于肾脏受累范围和存在障碍的肾脏生长分化阶段。

【病因与病理】

发病机制尚不清楚，可能与肾脏在生长发育的某阶段受到外界各种理化及毒物因素影响所致。病理上的重要特征是发现原始肾小管，并被不同分化阶段的肾实质组织包绕，肾小管上皮细胞呈立方形或柱状，有时呈纤毛状，处于未分化成熟状态。可发现原始的或胎儿型肾小球、肾小管，呈软骨样化生。囊肿起源于集合管，也可起源于肾小球，大小及形态变异很大，有时可缺如。肾脏大小取决于受累的生长发育阶段。部分肾发育不良病变呈局灶性分布。

【临床表现】

该病临床表现不一，取决于肾脏受累程度。完全性肾发育不良，双侧肾脏受累者常在新生儿期死亡。单侧累及可无症状，仅在以后被偶然查出。患肾常有肾脏异位如位于盆腔等。对侧健肾易发生肾盂积水、肾结石和尿路感染等。部分肾发育不良者可无症状，偶有巨大输尿管、巨大囊肿表现。该病常伴其他血管发育异常。

【治疗】

无特殊方法。对症处理包括控制感染，治疗肾结石及对肾衰竭的处理等。

第七节　其他肾囊肿性病变

一、结节性硬化综合征

结节性硬化综合征（tuberous sclerosis complex，TSC）又名 Bournerville 病，目前认为是一种斑痣性错构瘤病（phakomatosis），表现为除周围神经、骨骼肌、脑脊膜及松果体以外的许多器官出现错构瘤（hamartoma）的综合征，呈常染色体显性遗传，基因突变率很高，影响多个器官的细胞移行和分化。其基因频率应在 1/6000 以上。

现在认为其基因表达的易变性、局限性和损害的多发性可用“二次打击”理论解释。第一次“打击”是生殖细胞突变，随后出现新突变或另一条染色体上的突变形成第二次“打击”。迄今为止发现 TSC 存在两个相关位点，TSC1 位于 9q34，TSC2 位于 16p13，两者均已被克隆，其蛋白产物分别是 hamartin 和 tubertin。75%的 TSC 由 TSC2 突变所致。TSC2 和 PKD1 基因位点邻近，同时突变会引起 ADPKD 和 TSC，约占 2%的 TSC 患者。

该病以皮脂腺瘤、智能低下及癫痫为三大主要表现。50%患者出现肾脏血管肌脂瘤，肾囊肿的发生率约 30%，其他肾脏损害表现形式还有大嗜酸性粒细胞瘤、肾细胞癌等。约 25%患者出现肾脏恶性肿瘤。本病的肾脏囊肿常发生于双侧肾，数量不等。囊肿可发生于肾单位各节段，囊内覆盖一层呈明显肥大、增生的独特上皮细胞，胞浆呈嗜酸性，与近端肾小管相似，并含大量核染色质。肾脏囊肿和血管肌腺瘤同时存在被认为是结节性硬化症的特征性表现。

临床表现除皮肤、中枢神经系统及其他脏器（如心、肺、血管等）受累表现外，肾脏表现主要为腰背痛、血尿、腹膜后出血、高血压及肾衰竭等。50%患者寿命低于 20 岁，肾脏损害因素在死因中占第 2 位，包括肾肿瘤的转移、腹膜后出血和肾衰竭等。

治疗主要是对并发症的处理，尤其要严格控制血压。

二、Von Hippel-Lindau 综合征

Von Hippel-Lindau 综合征（VHL）又称家族性视网膜及中枢神经系统血管瘤病，为罕见的常染色体显性遗传病，发生率为 1/50 000～1/30 000。临床特征为全身多脏器发生肿瘤或囊肿，如视网膜血管瘤、小脑或血管细胞瘤、肾肿瘤、脊柱成血管细胞瘤、嗜铬细胞瘤，以及肾、胰腺、附睾等的囊肿。*VHL* 基因在 1993 年被定位于 3 号染色体短臂顶端，即 3p25-26 区，属于肿瘤抑制基因家族，它参与了肾细胞恶性变的起始阶段。3 个外显子编码含 213 个氨基酸的 VHL 蛋白（pVHL）。

VHL 的肾累及包括单个肾囊肿、血管瘤、腺瘤、恶性肾

上腺样瘤等。肾脏囊肿壁覆盖扁平或立方状上皮细胞，呈局灶性结节样增生。

临床上主要包括神经系统及其他脏器受累表现，如头痛、眼球震颤、共济失调、颅内高压，眼底变化等。临床调查中有76%的VHL患者有肾囊肿，常为多发，大多无症状或临床表现轻微。25%患者有肾肿瘤，且半数出现转移；同时也是VHL患者的主要死因。

治疗主要是对症处理。肿瘤(特别是恶性肿瘤)的早期诊断很重要，以便于尽早手术切除，提高生存率。

参考文献

1. Wilson PD. Polycystic kidney disease. N Engl J Med，2004，350(2)：151-164.

2. William E，Sweeney Jr，Ellis D. Molecular and cellular pathophysiology of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Cell Tissue Res，2006，326(3)：671-685.

3. Arlene B. Chapman：Autosomal dominant polycystic kidney disease：time for a change. J Am Soc Nephrol，2007，18(5)：1399-1407.

4. Rossetti S，Harris PC. Genotype-phenotype correlations in autosomal dominant and autosomal recessive polycystic kidney disease. J Am Soc Nephrol，2007，18(5)：1374-1380.

5. Torres VE，Harris PC. Polycystic kidney disease：genes，proteins，animal models，disease mechanisms and therapeutic opportunities. J Intern Med，2007，261(1)：17-31.

6. Steinman TI. Polycystic kidney disease：a 2011 update. Curr Opin Nephrol Hypertens，2012，21(2)：189-194.

第十七章 肾脏肿瘤

邹建洲 丁小强

肾脏肿瘤分为良性肿瘤和恶性肿瘤，其中恶性肿瘤占绝大多数，达90%以上。肾脏恶性肿瘤主要有肾细胞癌、肾盂癌、肾母细胞瘤、肾脏肉瘤和肾转移肿瘤等，其中成人以肾细胞癌最多见，小儿则以肾母细胞瘤多见。肾脏良性肿瘤(不包括肾脏囊性疾病)主要有肾血管平滑肌脂肪瘤、肾嗜酸细胞瘤、肾腺瘤、肾纤维瘤、脂肪瘤和肾球旁细胞瘤等。

一、肾脏恶性肿瘤

(一) 肾细胞癌(renal cell carcinoma，RCC) 为泌尿生殖系第二位恶性肿瘤，仅次于膀胱癌，约占成人恶性肿瘤的2%，占肾脏肿瘤的85%。男女患者比例约为2～3∶1，城市地区高于农村地区。各年龄段均可见发病，高发年龄50～70岁。肾癌的病因未明，其发病与吸烟、肥胖、高血压及利尿药应用等有一定关系。此外部分患者与遗传有关，遗传性肾癌或家族性肾癌占肾癌总数的2%～4%。

肾细胞癌多数起源于近曲小管上皮细胞。根据病理组织学分类，肾细胞癌可分为透明细胞癌、多房性囊性透明细胞癌、乳头状癌、嫌色细胞癌、Bellini集合管癌、肾髓质癌、Xp11易位癌、肾癌合并神经母细胞瘤、黏蛋白管状和梭形细胞癌和未归类肾癌10个亚型(2004年WHO肾细胞癌病理分类标准)。其中以透明细胞癌、乳头状癌和嫌色细胞癌最多见，占肾细胞癌总数90%以上。

早期肾细胞癌多无明显的临床症状，常在体检时发现。常见症状为血尿、腰痛和腹部肿块，称为"肾癌三联征"，临床出现率不足15%。肾细胞癌的血尿多为间歇性、无痛性肉眼血尿，但也可表现为镜下血尿。肉眼血尿表明肿瘤已突破肾盂肾盏集合系统。腰痛多表现为钝痛或隐痛，系肿瘤肿大牵拉肾包膜所致，如血块通过输尿管时亦可引起肾绞痛。

除上述症状外，肾细胞癌尚可出现全身表现，如高血压、贫血、红细胞增多症、体重减轻、恶病质、发热、肝功能异常、高钙血症、高血糖、血沉增快、神经肌肉病变、淀粉样变性、溢乳症、凝血机制异常等，多为癌细胞分泌一些激素或激素样物质而引起，称为副瘤综合征，发生率约为10%～40%。

本病可向邻近的肾包膜、脂肪组织、淋巴结、肾静脉、下腔静脉和同侧肾上腺侵袭，亦可发生远处脏器转移，常见转移部位有肺、纵隔、骨、肝、肾上腺、皮肤、中枢神经系统等。约1/4病例就医时即已发生转移。

肾癌临床表现多变，依临床症状诊断较困难。借助于B型超声、CT或磁共振等影像学检查有助于诊断，确诊则需依靠病理学检查。一旦确诊肾细胞癌，则需进行肿瘤分期评估，其分期标准见表19-17-1。

表 19-17-1　肾细胞癌的 TNM 分期

分期	标准
原发肿瘤(T)	
TX	原发肿瘤无法评估
T_0	无原发肿瘤的证据
T_1	肿瘤局限于肾脏，最大径≤7cm
T_1a	肿瘤最大径≤4cm
T_1b	4cm＜肿瘤最大径≤7cm
T_2	肿瘤局限于肾脏，最大径＞7cm
T_2a	7cm＜肿瘤最大径≤10cm
T_2b	肿瘤局限于肾脏，最大径＞10cm
T_3	肿瘤侵及肾静脉或除同侧肾上腺外的肾周围组织，但未超过肾周围筋膜
T_3a	肿瘤侵及肾静脉或侵及肾静脉分支的肾段静脉(含肌层的静脉)或侵犯肾周围脂肪和(或)肾窦脂肪(肾盂旁脂肪)，但是未超过肾周围筋膜
T_3b	肿瘤侵及横膈膜下的下腔静脉
T_3c	肿瘤侵及横膈膜上的下腔静脉或侵及下腔静脉壁
T_4	肿瘤侵透肾周筋膜，包括侵及邻近肿瘤的同侧肾上腺
区域淋巴结(N)	
NX	区域淋巴结无法评估
N_0	没有区域淋巴结转移
N_1	单个区域淋巴结转移
N_2	一个以上的区域淋巴结转移
远处转移(M)	
MX	远处转移无法评估
M_0	无远处转移
M_1	有远处转移
分期	
Ⅰ期	T_1，N_0，M_0
Ⅱ期	T_2，N_0，M_0
Ⅲ期	T_1或T_2，N_1，M_0
	T_3，N_0或N_1，M_0
Ⅳ期	T_4，任何N，M_0
	任何T，任何N，M_1

外科手术是治疗原发性肾癌的最佳方法，对于有治疗指征的患者应进行手术治疗。可根据肿瘤大小、部位、分期以及肾功能情况决定手术方式。多进行肾癌根治术，但对于双侧肾或孤独肾肾细胞癌，可仅切除肿瘤而保留肾实质。对于转移性肾癌，目前多采用干扰素联合分子靶向药物进行治疗。单纯化疗药物因疗效差，多不推荐单独使用；放疗也仅用作缓解转移性肾癌的疼痛、改善其生存质量。

肾细胞癌的预后与肿瘤的病理分期和组织学分级、患者的行为状态评分、症状、肿瘤中是否有组织坏死等有关，而血乳酸脱氢酶升高、血红蛋白降低、血钙升高患者的预后则显著恶化。早期局限性肾癌根治术后的5年生存率可达60%～90%，而未能手术切除的肾癌患者5年生存率＜2%。

（二）肾盂癌(renal pelvic carcinoma)　相对少见，约占全部泌尿系统肿瘤的1%，尿路上皮肿瘤的5%，肾脏肿瘤的7%～8%。多发于50～70岁，男性为女性的3倍。病因不明，除了与年龄、性别、种族等因素有关外，最重要的危险因素为吸烟，其他危险因素还有接触芳香烃胺、长期服

用镇痛药物和饮咖啡、应用环磷酰胺、反复发作的肾盂肾炎、肾结石等。

肾盂癌病理上以移行细胞癌为主，占 90%以上，其次为鳞状细胞癌，腺癌少见，而罕见的还有肾髓质癌、肾盂未分化癌和肾盂癌肉瘤。

血尿是肾盂癌的最常见表现，临床上近 3/4 的病例以间歇性、无痛性肉眼血尿就诊。如血块堵塞输尿管可引起肾绞痛。晚期患者可出现体重减轻、厌食和骨痛等症状。多数病例是在体检时无特殊体征而被发现。

静脉肾盂造影是诊断肾盂癌的最常用方法，75%～100%的病例可表现异常，最常见的表现为肾盂内的充盈缺损，有时可发现肾盂积水或患肾不显影。如静脉肾盂造影显示不佳，可行逆行肾盂造影检查。B 型超声、CT 及磁共振检查对肾盂肿瘤的诊断及分期具有重要价值，尿液细胞学检查有助于确诊。

肾盂癌一经诊断即应积极治疗，可行肾输尿管全长加膀胱袖状切除，或称半尿路切除。外科治疗对于晚期肾盂肿瘤疗效不佳。有转移者可行放疗或全身化疗，但疗效不佳。

肾盂癌的预后与肿瘤的分期及分级有关，如 Tis 期（原位癌）患者术后 5 年生存率可达 75%，而 T_4 期（肿瘤侵犯邻近器官，或穿透肾组织进入肾周脂肪）的术后 5 年生存率不足 27%。

（三）肾母细胞瘤（nephroblastoma）　又称肾混合瘤、肾胚胎瘤或 Wilms 瘤。占肾脏肿瘤的 5%～6%，是小儿泌尿系最常见的恶性肿瘤，占小儿所有实体肿瘤的 8%，5 岁以下儿童中占泌尿生殖系恶性肿瘤的 80%。发病高峰为 3～4 岁，新生儿和成人少见，男女发病相似。

肾母细胞瘤发病原因未明，未分化形成小管和小球的后肾胚芽异常增生、肾母细胞瘤增生复合体形成、肿瘤抑制基因 *WT1* 和 *WT2* 缺失可能与肿瘤的发生有关。

约 12%～15%的肾母细胞瘤患者合并有其他先天性畸形，如虹膜阙如、偏身肥大、泌尿生殖系畸形和 Bekwith-Wiedemann 综合征等。临床上多数病例因无意中发现腹部肿块而诊断，部分患儿可有腰腿痛、腹痛及恶心、呕吐和食欲缺乏等消化道症状。约 20%的病例出现血尿，常为无痛性、间歇性全程肉眼血尿，部分病例可伴有高血压及不同程度的发热。静脉尿路造影、B 型超声、CT 或磁共振等影像学检查有助于诊断及了解疾病的扩散情况，确诊有赖于病理学检查。

肾母细胞瘤常采用手术、放疗和化疗的综合治疗方案。该病放疗敏感，对于Ⅱ、Ⅲ和Ⅳ期的肿瘤应行辅助性放射治疗。而化疗对控制局部复发和转移有重要作用，常用药物有放线菌素 D、长春新碱和阿霉素。目前经治疗，Ⅰ期和Ⅱ期良好组织类型的肾母细胞瘤患者 4 年生存率已达 90%以上。

二、肾脏良性肿瘤

（一）肾血管平滑肌脂肪瘤（angiomyolipoma）　又称错构瘤，是一种良性肿瘤。该病可以是单独疾病，也可是结节性硬化的一种表现。国外报道 50%的错构瘤患者存在结节性硬化，有家族发病倾向，并伴有大脑发育不良、癫痫和面颊部皮脂腺瘤。我国错构瘤合并结节性硬化相对少见。此外，该病也可发生在脑、眼、心、肺、骨等器官，常被误诊为转移病灶。

错构瘤多见于女性，占 80%，常于 40 岁后发病。病灶可呈双肾、多发。通常有结节性硬化者发病年龄相对较小，病灶多呈双侧、体积也较小；不合并结节硬化者发病年龄相对较大，多呈单侧，病灶体积相对较大。临床上多数病例是体检时偶然发现，症状不明显。如肿瘤体积较大，亦可压迫周围脏器引起腰痛及消化道症状。如突发腰痛或腹痛发作，应警惕肿瘤破裂出血，此时可出现腹内大出血和休克，需紧急处理，包括手术切除或介入性肾动脉栓塞，多见于肿瘤体积过大者。

错构瘤的诊断一般不困难，借助 B 型超声、CT 或磁共振等影像学检查技术多能明确。治疗上通常认为体积较小（<4cm）者无须治疗；体积较大者（>4cm）应定期随访，如体积有增大趋势则考虑处理，包括手术局部切除或介入性动脉栓塞等。此外，如肿瘤引起的症状较重，或肿瘤有出血或破裂，应进行手术或介入性动脉栓塞治疗。

（二）肾嗜酸细胞瘤（renal oncocytoma）　临床相对少见，占肾脏肿瘤的 3%～5%。目前认为是一种良性肿瘤。肿瘤特点是大的嗜酸细胞，胞浆有颗粒，细胞核分化良好并均匀抑制，罕见细胞分裂相。目前多认为其来源于远曲小管，特别是与集合管相连处细胞。需注意的是，该病应与嗜酸细胞性肾细胞癌鉴别，一般嗜酸细胞瘤仅限于高度分化的嗜伊红颗粒细胞肿瘤。

病理形态上该病多表现为浅棕色，圆形，边界清晰，有包膜，中央有致密纤维带，卫星状向外伸展。临床上多为单发，少数可为双侧病变，有家族性发病倾向。

B 型超声、CT 等影像学检查有助于该病诊断，但确诊仍依赖于病理学检查。处理多采用手术治疗。一般如为单侧病变，对侧肾功能又较好者建议行根治性肾切除，但如为年轻人、肿瘤直径<4cm 且位于肾的一极，也可考虑部分肾切除术。对于高龄体衰有手术危险患者则以随访观察为主。

（三）肾腺瘤（renal adenoma）　为良性肿瘤。肿瘤病理特征为由嗜酸性粒细胞或嗜碱性粒细胞组成，细胞核大小一致，细胞排列整齐。如肿瘤内有透明细胞、核分裂象、多型性核、细胞分层、坏死等现象，则应考虑为肾细胞癌。

临床上多数无症状，于体检中发现。因影像学技术等检查手段难以与肾细胞癌鉴别，临床上多积极手术探查，术

中行病理检查以确诊。

（四）肾脂肪瘤（renal lipoma）　罕见，多见于中年女性。起源于脂肪细胞，可发生在肾实质和肾包膜。临床上多无症状，少数可出现血尿。采用B型超声、CT等影像学检查多可确诊。常无须处理，对于体积较大且有症状者也可手术治疗。

（五）肾纤维瘤（renal fibroma）　少见，可发生于肾实质、肾周组织及肾包膜。其中髓质纤维瘤多见于女性，可出现血尿。多数纤维瘤无症状，常在体检时偶然发现。位于肾周组织的纤维瘤有时与腹膜后纤维肉瘤较难鉴别，临床应注意。该病为良性疾病，多数无须特殊处理，但是临床上难以与恶性肿瘤鉴别，肿瘤体积较大并引起较重症状时可考虑行手术治疗。

（六）肾球旁细胞瘤（renal juxtaglomerular cell tumor）　又称肾素瘤、血管外皮细胞瘤。为分泌肾素的良性肿瘤。多见于年轻人，尤其好发于女性。临床常表现为高血压、高肾素血症、高醛固酮血症和低血钾。需与原发性醛固酮增多症、肾动脉狭窄等疾病鉴别，血肾素水平增高有助于鉴别。

肾素瘤一般体积较小，多<2cm，可采用手术治疗，疗效较好。

参考文献

1. 陈孝平. 外科学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2010.

2. 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学. 山东：山东科学技术出版社，2004.

3. 肾细胞癌诊断治疗指南编写组. 肾细胞癌诊断治疗指南. 中华泌尿外科杂志，2009，30(1)：63-69.

4. Goldman L，Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24th ed. Elsevier saunders，2011.

5. Ljungberg B，Hanbury DC，Kuczyk MA，et al. Guidelines on Renal Cell Carcinoma. European Association of Urology，2008：1-26.

6. Edge SB，Byrd DR，Compton CC，et al. AJCC Cancer Staging Manual. 7th ed. New York：Springer Verlag，2009：547-560.

19

第十八章　妊娠与肾脏疾病

鲍晓荣　丁小强　廖履坦

一、妊娠期肾脏结构与生理功能变化

（一）形态和结构变化　由于妊娠期肾血流量增加和肾间质间隙增加，肾脏长径可增加1cm左右，产后6个月内逐渐恢复正常。妊娠期肾脏体积和重量的增加是由于肾脏内水分增加所致。显微镜下可见肾脏血管和间质容积增加，肾小球体积增大，但肾脏组织结构并无变化。从妊娠3个月开始，肾盏、肾盂和输尿管就可发生扩张，骨盆入口以上部位扩张更为明显，扩张可持续至分娩后12周，其发生原因认为与输尿管受到机械性压迫以及内分泌激素改变等有关。早期雌激素和黄体酮水平升高，引起尿路平滑肌松弛，晚期由于增大的子宫在骨盆入口处压迫输尿管引起输尿管部分阻塞。由于增大的子宫右倾，所以右侧扩张较左侧更为明显。输尿管扩张和尿潴留易致使妊娠期无症状菌尿，亦为肾盂肾炎易于复发的原因。

（二）生理功能变化

1. 肾血流量及肾小球滤过率改变　妊娠早期肾血浆流量就已开始增加，其增加来源于肾血管扩张引起的肾脏血管阻力下降和心排血量的增加，尤以前者更为重要。妊娠引起肾血管扩张的机制尚未明确，可能与妊娠期PGE_2和PGI_2合成增加、催乳素分泌增加等因素有关。

肾小球滤过率（GFR）在妊娠第4周时即明显升高，9～11周达到高峰并维持到36周，之后又下降约20%，产后3个月恢复到妊娠前水平。由于GFR增加，血尿素氮和肌酐水平降低。

2. 妊娠期尿蛋白改变　妊娠期可发生生理性蛋白尿，这主要与肾小球毛细血管通透性和肾血流量增加、孕期脊柱前凸使下腔静脉受压、增大的子宫压迫肾静脉导致肾静脉压升高有关，取左侧卧位往往可使尿蛋白减少。妊娠妇女每日排泄尿蛋白量在250～300mg，如增加超过500mg/d应考虑病理性。

3. 肾小管功能改变

(1) 酸碱平衡：孕妇常有轻度呼吸性碱中毒，妊娠期肾小管重吸收碳酸氢盐减少，血浆碳酸氢钠约20～24mmol/L，足以代偿呼吸性碱中毒以维持酸碱平衡，但当孕妇突然发生先兆子痫、糖尿病酮症或急性肾衰竭等情况时，更容易出现严重代谢性酸中毒。

(2) 肾性糖尿和氨基酸尿：糖尿发生率约为5%～40%，但血糖及糖耐量试验正常。尿糖排出高峰在妊娠8～11周，分娩后1周尿糖逐渐恢复正常。妊娠时常出现糖尿是由于GFR增加致使葡萄糖滤过负荷增加超过小管对葡萄糖的重吸收能力，或肾糖阈降低、血容量增加抑制近曲小管对葡萄糖的重吸收等有关。由于肾小管重吸收减少也常会出现氨基酸尿，一般为轻度氨基酸尿，氨基酸排泄过多会导致营养不良。

4. 血压变化　妊娠期常出现生理性低血压。血压在妊娠早期即开始下降，至16～22周达高峰，比孕前平均降低10～15mmHg，妊娠后期血压逐渐上升，但仍低于孕前水平，直至分娩后1周又恢复至孕前水平。妊娠中期舒张压在10kPa(75mmHg)，妊娠后期舒张压超过11.3kPa(85mmHg)，均被认为是正常血压上限。由于妊娠期生理性低血压，高血压患者在妊娠期血压较非妊娠期低。妊娠期生理性低血压的原因主要是周围血管阻力下降，其原因主要有：①子宫胎盘血流增加30～40倍，血管阻力降低，其他器官(肾脏和皮肤)亦有广泛的血管扩张；②雌激素、黄体酮和前列腺素含量增加，均使血管扩张；③孕期血管壁AT-Ⅱ受体减少，尽管此时血中AT-Ⅱ含量增加，血管壁对AT-Ⅱ的敏感性仍明显下降。

二、妊娠与原有肾脏疾病的相互影响

慢性肾脏病的女性患者妊娠有两方面的问题：一是本身的肾脏病是否会加重，包括高血压、蛋白尿和肾功能的恶化；二是妊娠对胎儿的影响，如流产、宫内胎儿发育延缓、早产和围产期婴儿病死率是否会增高。

(一) 妊娠对原有肾脏疾病的影响　妊娠会影响肾脏病的自然病程，对原有肾脏疾病产生很大影响。肾脏疾病患者应根据疾病类型、程度和肾功能状态决定是否应绝育或人工流产。妊娠对原有肾脏疾病的影响主要取决于有无高血压和肾功能损害程度，目前认为，血肌酐>132μmol/L及高血压是加剧或造成原有肾脏病发展的两个主要危险因素。

(二) 原有肾脏疾病患者的妊娠问题

1. 原发性肾小球肾炎　研究发现慢性肾小球肾炎的病理类型与妊娠预后有关。其中微小病变型最好，膜性肾病患者妊娠后胎儿预后也相对较好，局灶节段硬化性肾小球肾炎患者妊娠后胎儿的风险大小与受孕后血压、肾功能及尿蛋白量有关，膜增生性肾小球肾炎患者妊娠后胎儿的早期流产率、围产期死亡率及早产率均较高，一般认为，对于肾功能正常的IgA肾病患者，怀孕对患者长期预后并无明显影响，但孕期若有明显高血压或轻度肾功能不全者，胎儿死亡率高，有明显肾血管损害者，胎儿存活机会更小。肾病综合征患者原则上不宜妊娠，若已怀孕，孕早中期应及时终止妊娠，晚期需定期监测血浆白蛋白、血压、肾功能、24小时尿蛋白定量等。蛋白和钠盐摄入原则上不作严格限制，可应用中小剂量激素治疗，禁用免疫抑制剂，可适当支持疗法。

慢性肾小球肾炎患者允许妊娠条件为：①血压正常；②肾功能正常；③病情稳定；④肾活检病理类型属于微小病变、早期膜性肾病或轻度系膜增生性肾炎，无明显的小管间质病变和血管病变。患者具备的条件数目越多，妊娠后母儿的安全性、成功妊娠的可能性越大。应注意的是即使上述4个条件都具备，妊娠后慢性肾小球肾炎仍可加重。大量蛋白尿、未控制的高血压、肾功能不全者不宜妊娠。以往有慢性肾炎的年轻妇女，若希望怀孕者，最好在孕前进行肾脏病理和全面检查(包括24小时尿蛋白定量、血压、血肌酐、血尿素氮、血尿酸等)。孕期如发现有肾功能下降，首先要注意有无可逆因素如尿路感染、电解质紊乱、脱水等，不可逆的肾功能下降是终止妊娠的指征。

2. 狼疮性肾小球肾炎　系统性红斑狼疮(SLE)多见于育龄期妇女，妊娠可诱发SLE，50%以上患者妊娠后病情加重，尤其妊娠前病情未很好控制或已有肾功能损害的患者，其自然流产率及死胎的可能性大大增加。SLE妊娠妇女尤其合并狼疮性肾炎(LN)患者易并发先兆子痫。研究表明，相对于狼疮性肾炎Ⅱ型和Ⅴ型来讲，Ⅲ型和Ⅳ型更易发生高血压和先兆子痫。

SLE患者的妊娠问题除应遵循上述慢性肾小球肾炎妊娠的原则外，尚应注意：①妊娠前半年内应无狼疮活动，最好2年以上；②抗磷脂抗体应阴性；③妊娠期及产前应密切进行有关血清学检查，病情有变化应立即加强治疗，尽快分娩；④由于产后有复发和恶化倾向，应严密监测病情，加强随访。有狼疮活动者应用或加用肾上腺皮质激素。需注意的是，狼疮性肾炎患者母体的抗核抗体可以通过胎盘造成新生儿狼疮综合征，其特征为先天性心脏传导阻滞和(或)一过性皮肤损害。

妊娠期SLE的治疗应权衡SLE活动度及药物对母子不良的影响，避免使用引起胎儿畸形的药物，密切监测血清学指标。妊娠期SLE活动者，糖皮质激素用法一般为：孕前已停用者，孕期5～10mg/d；孕前5～15mg者，孕期适当加量；严重恶化者，加强治疗，及时终止妊娠。积极降压治疗，应避免使用环磷酰胺和硫唑嘌呤，MMF、环孢素A尚无大组临床验证，必要时可行血浆置换。有研究表明应用

阿司匹林可以减少先兆子痫的发生，增加新生儿体重。

3. 糖尿病肾病　糖尿病无明显并发症者并非妊娠禁忌证，但需严格控制血糖。糖尿病肾病是糖尿病严重的并发症之一，常呈慢性进展，预后不良。临床诊断为糖尿病肾病者不宜妊娠，对于伴有重度妊娠高血压综合征、子痫、酮症酸中毒、严重肝肾损害、恶性进展性增殖性视网膜症、动脉硬化性心脏病、严重感染的妊娠患者应及时终止妊娠。

4. 多囊肾　常染色体显性遗传型（成人型）多囊肾病程较长，一般至50岁以后才出现肾衰竭，大多数处于生育年龄的本病妇女，血压和肾功能基本正常，妊娠转归良好，伴高血压的患者先兆子痫的发生率增高。多囊肾妊娠妇女发生无症状性菌尿及尿路感染的概率和严重程度较高。

5. 小管间质疾病　大部分患者妊娠预后情况与肾小球疾病者类似，如患者无高血压，肾功能正常，一般妊娠预后良好。如有高血压和肾功能不全则预后不良。

6. 终末期肾衰竭（ESRD）及维持性血液透析或腹膜透析者　ESRD患者受孕机会减少，但若受孕，需增加透析时间。可应用促红素纠正贫血，控制血压，为预防出血需给予低剂量肝素透析。对于透析方式的选择，腹透与血透无明显的差异。尽管如此，妊娠期死胎、早产、母体发生高血压危险性仍很高，故此类患者不宜妊娠，并应避孕。

7. 肾移植　育龄期妇女肾移植后随着肾功能、月经和排卵功能的恢复，较易妊娠。肾移植妇女妊娠时，自然流产、高血压、先兆子痫、早产和胎儿发育延缓的概率都较正常妇女多。有人提出肾移植妇女妊娠的条件有：①活体供肾移植后至少1年，尸体供肾肾移植后至少2年，患者一般健康状况良好，免疫抑制剂的应用已处于维持量阶段；②血肌酐<132.6μmol/L（1.5mg/dl）；③无高血压或有高血压但容易控制；④蛋白尿阴性或微量；⑤移植肾无活动排斥表现；⑥近期超声或静脉肾盂造影无肾盂肾盏扩张；⑦泼尼松维持用量为15mg/d或更少，硫唑嘌呤维持用量为2mg/(kg·d)或更少；环孢素尽可能不用，如必须用则剂量应在2～4mg/(kg·d)。妊娠期间易并发尿路细菌感染、阴道真菌感染、弓形虫感染、巨细胞病毒感染及疱疹病毒感染等。产后应避免母乳喂养。

三、妊娠相关的肾脏疾病损害（pregnancy associated renal disease）

（一）尿路感染　妊娠期妇女易发生菌尿，发生率约4%～7%，可能与妊娠期增大的子宫压迫输尿管致肾盂输尿管扩张积水、膀胱输尿管反流和膀胱、下输尿管受增大的胎头压迫致尿流不畅及尿液中氨基酸、葡萄糖和某些维生素含量增多有利于细菌繁殖有关。孕期无症状菌尿约30%～40%可发展为急性肾盂肾炎，因此对于所有妊娠妇女需定期进行清洁中段尿培养，及时发现并给予恰当治疗。妊娠期抗菌药物选择应考虑母体的安全和对胎儿的影响。

（二）妊娠期肾病综合征　发生于孕期的肾病综合征有三种类型：①伴发于妊娠中毒症，是妊娠后期肾病综合征的最常见原因。②孕期发病、产后自发缓解、未孕期间肾脏正常、再次妊娠又复发，称为周期性妊娠肾病综合征。其发病机制被认为是肾脏对妊娠产物包括胎儿或胎盘释放的异常蛋白或其他产物的反应所致。患者早期出现蛋白尿，多无高血压，用皮质激素治疗有效，但在妊娠初3个月内不宜使用。③妊娠期合并膜性肾病，用激素治疗亦有效。

（三）妊娠高血压综合征（pregnancy induced hypertension syndrome）　妊娠高血压综合征（简称妊高征）是妊娠期特有的疾病，发生于妊娠20周以后，临床表现为高血压、蛋白尿、水肿，严重时出现抽搐、昏迷，甚至母婴死亡，是围产期妇女和围生儿死亡的主要原因。初产妇、孕妇年龄<18岁或>40岁、多胎妊娠、妊娠期高血压疾病及家族史、高血压、慢性肾炎、糖尿病、营养不良、低社会经济状况均是其发生的高危因素。

1. 病因和发病机制　目前认为妊高征可能发病机制主要有：①免疫机制；②子宫胎盘缺血；③血管内皮细胞受损；④弥散性血管内凝血（DIC）；⑤营养缺乏；⑥胰岛素抵抗。

2. 病理生理　基本病理生理变化为全身小血管痉挛，全身各系统各脏器（脑、肾、肝、心血管、血液、内分泌及代谢、子宫胎盘等）血流灌注减少。肾脏病理的主要表现有：光镜下肾小球缺血，内皮细胞肿胀、空泡变性，部分毛细血管管腔狭窄甚至闭塞，又称为“肾小球毛细血管内皮细胞病”。肾小球系膜细胞也增生，严重时可见血栓、纤维素样物质和泡沫细胞，偶见新月体形成。免疫荧光肾小球内皮细胞有纤维蛋白样物质沉积，有无免疫球蛋白沉积尚有争论。电镜下可见毛细血管基底膜内皮下间隙增宽，电子致密物颗粒状沉积，内皮细胞空泡变性。这些改变在分娩后2～4周迅速消退并恢复正常。

3. 诊断与鉴别诊断　临床上主要表现为20周以后出现高血压、蛋白尿、水肿，可伴有头痛、视物模糊、腹痛等症状，也可发生溶血、血小板减少和肝酶升高，即HELLP综合征。妊高征分为以下五种类型：

（1）妊娠期高血压：BP≥140/90mmHg，妊娠期首次出现，并于产后12周恢复正常；尿蛋白（－）；患者可伴有上腹部不适或血小板减少，产后方可确诊。

（2）子痫前期：①轻度：BP≥140/90mmHg，孕20周以后出现；尿蛋白≥300mg/24h或（＋）。可伴有上腹不适、头痛等症状。②重度：合并下列症状或体征之一考虑为重度子痫前期：a. 收缩压≥160mmHg或舒张压≥

110mmHg；b. 尿蛋白≥5.0g/24h；c. 肺水肿；d. 少尿（24小时尿量<400ml）；e. 持续性头痛；f. 上腹部疼痛和（或）肝功能损害；g. 血小板减少；h. 胎儿宫内发育迟缓。

（3）子痫：孕妇抽搐不能用其他原因解释。

（4）慢性高血压并发子痫前期：高血压孕妇妊娠20周前无尿蛋白，出现尿蛋白≥300mg/24h；高血压孕妇20周前突然尿蛋白增加，血压进一步升高或血小板<100×10^9/L。

（5）妊娠合并慢性高血压：BP≥140/90mmHg，孕前或孕20周以前或孕20周后首次诊断高血压，并持续到产后12周后。

4. 治疗　关键在于预防和及时诊断，避免并发症，给予左侧卧位并监护母体及胎儿情况。终止妊娠是唯一绝对有效的方法，对于血压轻中度升高，肝肾功能稳定，无凝血异常及胎儿宫内窘迫者可给予保守治疗。治疗应考虑母婴两方面的因素，如果均相对稳定，尽量延长胎儿在母体内的时间，促进其肺成熟，如有先兆子痫预兆，应及时终止妊娠。硫酸镁是预防、治疗子痫最有效的药物，25%硫酸镁20ml肌注或溶于5%葡萄糖溶液250ml中静滴，应注意严密监测血镁浓度。

降压药的应用应兼顾母子双方，有慢性高血压孕妇，如孕前血压仅轻度升高且无并发症，孕早期应停用任何降压药，因为妊娠期血压可出现生理性降低，且降压药有可能会影响胎儿，血压下降过快、过低影响胎盘灌注，使胎儿缺血、缺氧。目前多认为，若BP>150/100mmHg，并且高血压有造成脑出血和其他严重并发症可能时，需给予治疗。药物首选硝苯地平、肼屈嗪、拉贝洛尔。甲基多巴是中枢性突触前α_2受体激动药，妊娠时口服甲基多巴是安全的；血压升高明显时可静脉给予肼屈嗪和拉贝洛尔；钙拮抗药由于可以和镁制剂产生协同作用，应用需非常谨慎；利尿药可加重孕妇血容量不足及电解质紊乱，还可引起婴儿新生儿黄疸，故孕期应慎用；β受体阻断药可通过胎盘，降低子宫胎盘供血，同时可以减慢胎儿心率，引起宫内发育迟缓，因此只建议在妊娠晚期使用；血管紧张素转换酶抑制剂及血管紧张素受体拮抗药可致子宫缺血、引起胎儿生长迟缓、羊水过少、先天畸形、新生儿肾衰竭等，妊娠期禁用。

终止妊娠的指征有：①子痫前期患者经积极治疗24～28小时仍无明显好转者；②子痫前期患者孕周已超过34周；③子痫前期患者孕龄不足34周，胎盘功能减退，胎儿已成熟者；④子痫前期患者，孕龄不足34周，胎盘功能减退，胎儿尚未成熟者，可用地塞米松促胎肺成熟后终止妊娠；⑤子痫控制后2小时可考虑终止妊娠。

（四）妊娠期急性肾衰竭　急性肾衰竭（ARF）是妊娠妇女的严重并发症之一，其发病率约0.02%～0.05%，在发达国家约在0.01%以下，但常常是导致母婴死亡的重要原因。妊娠期ARF的常见病因有：严重感染、妊娠高血压综合征、产科失血性休克、胎盘早剥、弥散性血管内凝血、妊娠期急性脂肪肝、特发性产后肾衰竭（又称产后溶血性尿毒症性综合征）、原发性和继发性肾小球疾病。

妊娠期急性肾衰竭治疗原则与其他病因引起者相同，患者有可能导致ARF的疾病如重度妊高征、胎盘早剥、失血、感染性休克等时，应及早进行治疗；血容量不足引起尿少时，应及时补充血容量，纠正循环功能不全；若已发生ARF，则治疗诱因、维持血容量、保持液体出入量平衡、纠正电解质和酸碱平衡紊乱，必要时透析治疗。

孕期和分娩期发生的ARF应特别注意：①因妊娠后期子宫出血可能隐蔽，出血量难以确切估算，必须早期输血以避免发展成肾小管坏死和肾皮质坏死；②血透和腹透均可应用，后者对血流动力学影响小，较少引起低血压和血液期前收缩，如果采用血透，上述问题可通过缩短每次透析时间、增加透析次数、并注意避免高流量来解决；③由于尿毒症蓄积的尿素、肌酐及其他代谢产物可以通过胎盘影响胎儿，应该早做透析，在透析中应注意水的平衡，以免影响子宫胎盘灌注。血透孕妇早产发生率可高达75%，这可能是透析能降低黄体酮之故，因此主张每次透析前肌内注射100mg黄体酮。

参考文献

1. Sanders CL, Lucas MJ. Renal disease in pregnancy. Obstet Gynecol Clin North Am, 2001, 28(3): 593-600.

2. Hachim K, Badahi K, Benghanem M, et al. Obstetrical acute renal failure. Nephrologie, 2001, 22(1): 29-31.

3. Karen Rosene-Montella. Common medical problems in pregnancy//Goldman L and Schafer AI. Cecil Medicine. 24th ed. Elsevier Saunders, 2011: 1555-1564.

4. Castellano G, Losappio V, Gesualdo L. Update on pregnancy in chronic kidney disease. Kidney Blood Press Res, 2011, 34(4): 253-260.

第十九章　肾功能不全患者的用药

张敏敏　顾勇

19

多数药物及其代谢产物主要或部分经肾脏排泄，肾功能减退会影响药物及其代谢产物的排泄，而透析又会增加药物的清除。因此，肾功能不全患者在给药时，应考虑药物的吸收、分布、代谢、排泄及活性或毒性产物的影响。临床用药种类繁多，各种药物作用部位不同、毒性不同，因此如何正确合理的用药，既避免肾功能受损者因药物蓄积和毒性作用而受到进一步影响，又使药物达到治疗目的至关重要。

一、肾功能不全对药代动力学的影响

药物的作用主要取决于药物及其代谢产物在组织或靶器官中的浓度。药物在体内分布和转运的过程非常复杂，药代动力学主要研究药物在体内的代谢过程，包括吸收、分布、代谢、清除等，以及药物剂量、浓度与时间变化之间的关系，受多种因素的影响和制约。

1. 对吸收过程的影响　药物的吸收是指药物从给药部位进入循环的过程。药物所通过的生物膜的性质、吸收部位血流量、吸收面积及药物的理化性质(等电点、分子量、脂溶性等)都影响药物的吸收。慢性肾功能不全时，胃肠道发生一系列病理生理改变，如恶心、呕吐、糖尿病肾病合并自主神经病变等；腹透患者并发腹膜炎时肠蠕动减弱，药物的吸收均可有所下降。但在肾功能减退早期时，对吸收过程没有明显影响。此外，慢性肾脏病患者胃内高浓度尿素经胃内脲酶转化导致氨的含量增加，使胃液 pH 值升高，从而改变某些药物(抗酸药、组胺 H_2 受体拮抗药和质子泵抑制药)的溶解性和电离度，导致生物利用度改变。

2. 对分布过程的影响　药物吸收后主要分布于作用部位和储存药物的组织内。药物作用的强弱取决于作用部位的靶细胞接受药物的浓度，而药物的储存程度则影响药物作用所能维持的时间。

血浆蛋白结合率是影响药物分布的重要因素。营养不良时常有血清蛋白水平降低，因而低蛋白血症使药物与蛋白结合减少；某些尿毒症毒素可降低白蛋白与多种药物的亲和力，因而也可使药物 蛋白结合减少。由于慢性肾功能不全时常伴有代谢性酸中毒，而有机酸可与酸性药物竞争蛋白结合位点，所以酸性药物与蛋白的结合可能减少，其血浆游离药物水平升高。因此慢性肾功能不全时，在药物总浓度相对降低或不变的情况下，常可有药物的血浆游离浓度升高。

肾衰竭还可引起某些药物分布容积的改变。高蛋白结合率的药物分布容积增加，而低蛋白结合率的药物分布容积没有明显改变。此外，水肿、腹水也能增加药物的表观分布容积，而脱水则减少药物分布容积。

3. 对药物代谢的影响　药物代谢的主要器官是肝脏，但近年来研究发现，肾皮质内有活性的微粒体氧化酶系统。药物经肾小管分泌或肝脏代谢后大多极性增高，成为易溶的代谢物自肾排泄。肾功能减退时，此类代谢产物可在体内积聚。但尚有许多药物的体内代谢在肾功能减退时发生的变化还不清楚，有待于进一步研究。

4. 对药物清除的影响　绝大多数的药物主要以原形或代谢产物的形式经肾脏从尿中排出体外。肾脏排泄药物有两种方式即肾小球滤过和肾小管排泌。肾小球滤过属于膜孔扩散，药物滤过排泄速度与药物分子量大小、蛋白结合率及血中药物浓度有关，且与肾小球滤过率成正比。药物经肾小球滤过后，可以不同程度地被肾小管重吸收，这种重吸收与药物的极性、尿流率、尿 pH 有关。肾小管排泌药物属于主动转运过程，需耗能的载体，受肾血流量影响，有竞争性抑制或阻断现象。因此，经肾清除率=(肾小球滤过量+肾小管分泌量-肾小管重吸收) 药物血浆浓度。

在肾功能减退时，有效肾单位减少，药物的清除半衰期($t_{1/2}$)延长，血药浓度升高。除了经肾排泄之外，主要经肝胆系统清除的药物，肾功能减退对其清除过程影响不大。

因此，肾脏病患者应用药物必须慎重，根据具体药物及其代谢产物的毒性大小及性质、肾功能损害的程度与用药目的等仔细斟酌，根据个体情况制订有效的个体化的治疗剂量。

二、透析与药物

1. 药物本身的性质　药物的分子量、分子大小及蛋白结合率是影响其透析清除率的主要因素。一般而言，分子量≤1000Da的药物大多可通过弥散经透析清除。药物的蛋白结合率是另一个影响透析清除率的参数，肾功能不全时血浆蛋白结合率的下降使游离状态的药物浓度升高而易为透析清除。药物分布容积小者多分布于血管内，而分布容积大者多在血管外，因此分布容积小者易通过透析膜。总而言之，分布容积（Vd）＜1L/kg的药物透析清除率相对较大；分布容积1~2L/kg者居中，而Vd＞2L/kg者通过透析清除的量则较少。

在使用短时高效/高通量透析时，细胞内药物与细胞外液缓慢地进行平衡，特别是中、大分子药物，如万古霉素，分子量＞1000Da。虽然透析后血浆万古霉素浓度明显下降，但细胞内浓度仅下降1%～2%，此后，细胞内、外液之间存在的浓度差梯度将使细胞外液浓度有10%～25%的回升。此外，一些药物如普鲁卡因、乙胺丁醇可进入红细胞内，超滤过程可使血细胞容积升高，导致药物的透析清除率下降。

总之，分子量小、分布容积小和水溶性的药物易经透析清除，如果药物的透析清除率＞30%，则必须考虑在透析中给予补给剂量以保证其有效的药理学效应。

2. 透析因素　透析对药物清除的影响包括两大部分，即透析器（透析膜通透性、孔径、表面积、血流量）和透析液因素（流量、溶质、浓度、pH值和温度）。透析器的特性如透析膜的性质、面积、药物-透析膜的电荷作用和膜结合影响药物的清除。各种膜对药物的清除不同，透析膜面积大者清除多，带阴电荷的膜对带阴电荷的药物有相斥作用，药物被膜吸收后其清除下降。

药物的清除还受透析液流量、血流量、溶质浓度、pH、温度以及透析对流等因素的影响。药物的清除过程包括弥散与对流。弥散过程中，药物沿浓度梯度而清除，药物的分子量越小，膜的表面积越大，跨膜弥散就越多。随着药物分子量的增大，其清除效应更依赖于对流过程。该过程与浓度梯度无关，而与跨膜压有关。透析膜的孔径、膜面积和压力差是决定超滤率和对流的关键因素。腹膜透析时，腹膜的清除率与药物分子量之间呈半对数反比关系。影响腹透药物清除的主要因素包括腹膜本身因素（表面积、血流量、孔径、血管疾病等）和透析液因素（流量、容量、化学成分、分布、温度等）。肠系膜血流量减少、血管疾病和低血压都会影响溶质的腹透清除。

三、肾功能不全患者用药调整方法

肾功能不全患者体内药物的代谢和排泄过程与正常人不同，透析患者还需考虑透析对药物清除的影响，因此在临床上根据：①肾功能损害程度；②药物对肾毒性的大小；③药物的体内过程，即药物动力学特点；④药物的主要排出途径；⑤药物经血液透析或腹膜透析后可清除的程度等因素来决定药物的剂量和用法。

（一）根据肾功能损害程度粗略估计药物用量　血肌酐是肾功能的粗略指标，仅在一定范围内与肾小球滤过率（GFR）呈平行关系；内生肌酐清除率（Ccr）与GFR呈平行，在一定范围内可反映患者肾功能的损害程度；Cockcroft-Gault公式和MDRD公式是估算GFR的常用计算公式。表19-19-1列出肾功能损害不同程度下药物的估计用量。严重急性肾衰竭时GFR较难测定，可按Ccr＜10ml/min计算，以避免药物过量。需要说明的是，目前临床上没有一个确定的方法能适用于所有药物，常需根据具体情况而变化。

表19-19-1　按肾功能损害程度估计药物用量

肾功能	Ccr	40～60ml/min	10～40ml/min	＜10ml/min
	Scr	＜177μmol/L	177～880μmol/L	＞880μmol/L
药物用量	正常量的	75%～100%	50%～75%	25%～50%

（二）负荷剂量　负荷剂量的目的是使药物很快达到治疗浓度。如果患者细胞外液的容量正常，其负荷量与肾功能正常者相同。

（三）维持剂量　在给予负荷量后，为维持一定的血药浓度，需间歇追加维持剂量的药物，其计算公式为：肾衰竭时的剂量＝正常剂量×Df［Df＝正常的半衰期（$t_{1/2}$）÷肾衰竭时的半衰期（$t_{1/2}$）］。

肾功能不全时药物的调整方法包括：①延长间期法：即药物剂量不变，但延长用药间期；②减量法：即药物的初始量不变，用药间期不变，但维持剂量减少。前者是一种简便方法，特别适合于那些治疗浓度范围广和血浆半衰期长的药物，其计算公式为：间歇时间＝正常间歇时间÷Df。后一种减少每次剂量的方法适用于需保持稳定血清浓度的药物，其优点是药物浓度稳定，便于计算和实施，达到治疗浓度的时间较快；缺点是易导致医源性不良反应。临床上常把两种方法结合起来使用。

对血透或腹透清除显著的药物，则在透析后需补充剂量。可根据透析清除的多少确定每天或每次透析后应补充的剂量。药物补充剂量＝（药物理想血浆水平－目前血浆水平）×分布容积×体重（kg）。

（四）治疗药物监测（therapeutic drug monitoring，TDM） 治疗药物监测是指通过测定患者治疗用药的血浓度或其他体液浓度，根据药物动力学原理和计算方法拟定最佳的个体化给药方案，包括给药剂量、周期和途径，使药物的血药高峰浓度（峰浓度）和低峰浓度（谷浓度）调整至治疗浓度范围内，达到有效而安全用药的目的。

个体化给药方案的拟订有两种方法：①峰-谷浓度法：测定药物达稳态后的峰、谷浓度，如峰浓度过高，则减少每日总量，如谷浓度过高，则延长给药间期，使血药浓度调整在治疗浓度范围内；②根据药物动力学参数计算其给药剂量和间期：测定血药浓度，按一室模型计算药物的清除速率、清除半衰期、表观分布容积等，据此制订患者的给药剂量和间期，按此方案给药可达预期的峰、谷浓度。

但是，在治疗药物监测的同时需密切观察其药理反应，因为即使在治疗浓度范围内仍可发生不良反应和毒性作用。

四、各种常见药物在肾功能不全时的使用

（一）抗生素 尿毒症引起的病理生理改变将影响到多数抗生素的药代动力学。许多抗感染药物排泄的途径主要经肾小球滤过、肾小管分泌而排出体外，且一些抗感染药物本身具有肾毒性，因此肾功能减退时必须调整给药方案。

抗菌药物的应用原则是：①尽量避免使用肾毒性药物，确有应用指征时必须调整给药方案；②需根据患者感染的严重程度、病原菌对药物的敏感度等选用肾毒性低或无肾毒性的药物；③根据肾功能减退程度调整给药剂量和方法。

根据抗感染药物的体内过程特点及其肾毒性的大小，其在肾功能减退患者感染时选用有以下4种情况：

1. 维持原剂量或剂量略减　此类主要包括由肝脏代谢或主要由肝胆系统排泄的大环内酯类，如红霉素、螺旋霉素等；利福平、多西环素等；青霉素类和头孢菌素类中肾和肝均为重要排泄途径的部分品种亦属此类，如氨苄西林、美洛西林、头孢哌酮、头孢曲松等。但在肾功能中度以上损害时则需减量使用。

2. 剂量需适当调整　此类药物无明显肾毒性，或仅有轻度肾毒性，但由于排泄途径主要为肾脏，肾功能减退时血半衰期明显延长，药物可在体内积聚，因此在肾功能轻、中、重度减退时均需适当调整药物剂量。如青霉素、头孢菌素的大多数品种，如头孢他啶、头孢噻肟、头孢唑啉、头孢孟多等。氟喹诺酮类中的氧氟沙星、依诺沙星、诺美沙星亦属此类。肾衰竭患者如按原剂量应用上述药物时，可因血液浓度或组织体液浓度过高而导致不良反应，例如青霉素血浓度>100mg/L或脑脊液浓度>8mg/L时则可能导致“青霉素脑病”，在青霉素应用每日1000万U以上，而Ccr<20ml/min时尤易发生。

3. 避免使用或确有应用指征时需在血药浓度监测下减量应用　此类药物均有明显肾毒性，且主要经肾排泄。氨基糖苷类、万古霉素、多黏菌素等均属此种情况。

4. 不宜应用　此类药物主要为四环素类（除多西环素外）、呋喃妥因和萘啶酸。

（二）抗高血压药和心血管药物 心血管事件是终末期肾衰竭患者的首位死因。为了控制高血压、心律失常、冠心病、充血性心衰等心脏并发症，抗高血压及心血管药广泛应用于这些患者。由于患者常同时应用两种或两种以上的心血管药物，因此，应考虑药物的协同作用。

β受体阻断药在肾功能不全时半衰期延长，需适当减量以避免低血压。近来大量动物实验及循证医学研究均显示，血管转换酶抑制药/血管紧张素2受体拮抗药（ACEI/ARB）可延缓慢性肾功能不全的进展，在一定程度上可降低蛋白尿、保护肾功能，其应用前景很有吸引力，但其高钾血症的副作用需要特别引起重视。在肾功能不全时一般不必减量，仅需要避免用量过大。ACEI/ARB的治疗通常以低剂量开始，再根据肾功能、血生化和血压调整剂量。

抗心律失常药物也在一定程度上经肾排泄，也应从小剂量开始应用，逐渐调整剂量，至心律失常消失和副作用出现。普罗帕酮及其活性代谢产物——5-羟普罗帕酮的分布不受肾功能不全影响，肾功能不全时不必调整剂量。硝酸甘油、钙拮抗药和肾上腺素能调节剂的使用也无须调整剂量。

（三）镇痛镇静药 大部分麻醉药是经肝脏代谢的，一般慢性肾功能不全时不用调整剂量。但是慢性肾功能不全时此类药物的疗效和毒性作用的敏感性增加，这可能是由于多种因素的影响，主要和药代动力学的变化及尿毒症毒素的作用有关，因此应减量使用，根据临床反应调整剂量。

长期应用盐酸哌替啶可引起其代谢产物去甲盐酸哌替啶蓄积，该产物可兴奋中枢神经系统，慢性肾功能不全患者长期应用易诱发癫痫，所以应避免长期应用。许多神经肌肉阻断药在一定程度上经肾排泄，由于拮抗物作用消失，其作用可延长和再箭毒化，因此，在肾功能不全时以应用不经肾脏排泄的神经肌肉阻断药较好。

除锂制剂外，大部分镇静药是脂溶性、高蛋白结合的，主要经肝转化为无活性代谢产物。肾衰竭时对镇静药副作用的敏感性增强，且因尿毒症患者常伴反应迟钝、嗜睡，难以观察副作用。地西泮、氟西泮和氯氮䓬的活性代谢产物在肾衰竭时常蓄积，使其作用延长，应避免长期应用。咪唑达仑是一种短效的苯二氮䓬类镇静催眠药，其主要代谢产物α-羟咪唑达仑在肾衰竭时蓄积，可使镇静作用延长。

抗抑郁药一般无须减量，但三环抗抑郁药的副作用增加，首剂量应小，然后再逐渐增加至有效剂量。吩噻嗪类锥体外系症状和精神状态改变在肾衰竭时可能增加，需给予最小剂量。虽然锂是水溶性的，经肾排泄，但其治疗/毒性作用范围窄，在肾功能不全时应减量使用。

（四）**抗癌药**　临床上最常见的与肾衰竭有关的药物有：顺铂、卡铂、丝裂霉素、普卡霉素、异环磷酰胺等。导致肾衰竭的原因为尿路梗阻、溶瘤综合征、肿瘤相关的肾小球肾炎及药物肾毒性。在肾功能不全时，一些主要由肾排泄的药物，如博来霉素、顺铂、环磷酰胺、羟基脲、甲氨蝶呤等需减量调整，而其他主要经肾外途径排泄的药物多无须调整。

（五）**内分泌及代谢药物**　2型糖尿病常用饮食控制和口服降糖药，在肾功能不全患者应用口服降糖药应慎重，因为这些药物或其代谢产物在肾衰竭时可蓄积，引起低血糖或乳酸性酸中毒等严重并发症。磺酰脲类药物在肝代谢为活性或非活性代谢产物，这些代谢产物经主要经肾排泄，并且不同数量的原型药物也取决于肾脏清除。肾衰竭时磺酰脲类药物极少引起低血糖，因其代谢产物是非活性代谢产物或降血糖作用很弱。二甲双胍主要在肾脏清除，代谢甚少，在肾衰竭时可蓄积引起乳酸性酸中毒，在肾功能不全时必须慎用。阿卡波糖是一种α-葡糖酐酶抑制药，在肾功能不全的患者应用比较安全。

肾衰竭患者应用降脂药应相当谨慎。许多降脂药如洛伐他汀、辛伐他汀、阿托伐他汀等可使横纹肌溶解增加，这类药物如与环孢素或烟酸合并使用时肌肉溶解更易发生。抗甲状腺或甲状腺替代治疗一般无须调整剂量。

肾功能不全者应根据肾功能调整抗痛风药物的剂量，使副作用最小。别嘌呤醇的代谢产物氧化嘌呤醇增多可能引起表皮剥脱性皮炎；肾衰竭时应用秋水仙碱常引起肌痛和多神经病变。故应用上述药物时，除减量外，长期应用者应密切观察肌肉症状。此外，在GFR显著下降后应用排尿酸药无效。

（六）**胃肠道用药**　H_2受体阻断药主要经肾排泄，西咪替丁可使血肌酐假性升高，肾衰竭时则需调整剂量。硫糖铝及其他含铝、镁、钙的制剂应避免使用，因为肾功能不全时它们的清除减弱，过多使用会造成铝蓄积，铝的毒性主要表现在骨病、贫血和神经损害。大部分止吐和胃动力药肾衰竭时无须调整剂量。由于甲氧氯普胺主要经肾清除，肾衰竭时易引起锥体外系症状，应减量使用。其他肠道性疾病用药，如前列腺素类似物、质子泵抑制药，肾衰竭时不必调整剂量。

（七）**神经系统用药**　失衡综合征及尿毒症脑病时往往伴有癫痫的发生，苯妥英钠是常用的抗癫痫药物。肾功能不全时，苯妥英钠半衰期延长、分布容积增大、游离浓度增高，因此必须调整剂量后使用。在临床用药过程中，应对患者作详尽的临床评估，尽可能地进行个体化治疗以充分发挥药物的作用。

参考文献

1. Hirsch S. Are renin-angiotensin system inhibitors optimally prescribed? Kidney Int, 2007, 71(5): 469.

2. Hou FF, Zhang X, Zhang GH, et al. Efficacy and safety of benazepril for advanced chronic renal insufficiency. N Engl J Med, 2006, 354(2): 131-140.

3. Mancia G, Schumacher H, Redon J, Verdecchia P, et al. Blood pressure targets recommended by guidelines and incidence of cardiovascular and renal events in the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET). Circulation, 2011, 124(16): 1727-1736.

4. Yuan R, Venitz J. Effect of chronic renal failure on the disposition of highly hepatically metabolized drugs. Int J Clin Pharmacol Ther, 2000, 38(5): 245-253.

5. Randinitis EJ, Posvar EL, Alvey CW, et al. Pharmacokinetics of pregabalin in subjects with various degrees of renal function. J Clin Pharmacol, 2003, 43(3): 277-283.

第二十篇　血液系统疾病

第一章　总　　论

20

林果为

由于分子生物学、细胞遗传学和免疫学的理论和研究方法日益渗入血液系统疾病的研究，使传统的血液病学有了迅猛的发展，已从过去的形态血液病学进入了以形态学、免疫学、细胞遗传学和分子生物学相结合的现代血液病学。血液病的诊断也从单纯依靠形态学，进入了以形态为基础，结合免疫表型、细胞遗传学和分子生物学进行诊断的新时代，使得对血液病的认识更深入，对血液病的诊断更精确。

【造血器官】

造血器官是指生成血细胞的器官，包括骨髓（bone marrow）、胸腺、脾、淋巴结，以及胚胎和胎儿的造血组织。

（一）骨髓　人体的造血过程分为：①胚胎及胎儿造血期，其中包括卵黄囊造血期、肝造血期和骨髓造血期，后者从胚胎3个月开始；②出生后造血期，出生后骨髓承担全部的造血任务，主要是粒、红、巨核三系血细胞的生成和发育。出生后在某些病理情况下，肝、脾、淋巴结等骨髓外器官也会出现粒、红、巨核细胞的增生，这种现象称为髓外化生或髓外造血（extramedullary hematopoiesis）。骨髓组织是一种海绵状、胶状或脂肪性组织，正常成人骨髓总量为2600～4000ml，其中红骨髓为1200～1500g，小儿（15kg体重）骨髓总量达1600ml，红骨髓为1000～1400g。成人造血组织平均占骨髓总量的40%，脂肪组织占28%，造血组织和脂肪组织比值为1.4。骨髓的供血丰富，进入骨髓腔的小动脉分支形成毛细血管，连接于血窦，形成网状结构，血窦逐渐汇合成小静脉，小动脉和小静脉伴行离开骨髓腔。血窦壁由内皮细胞、基底膜和外膜细胞组成，由于后两者常是断续的，所以窦壁的厚薄不一。平时窦壁是无孔的，仅在血细胞通过时暂时形成小孔，以后又复闭合。血窦壁具有阻挡未成熟细胞进入周围血液的作用，称为骨髓的髓血屏障。血窦间充满骨髓的实质，称为造血索。

造血细胞新生于窦间隙造血索内，不同类型的细胞均有其特定部位。幼红细胞常围绕着巨噬细胞靠近血窦旁成堆分布，形成红系造血岛。当幼红细胞成熟后即离开巨噬细胞而贴近血窦壁，脱核后通过内皮细胞进入血窦。幼稚粒系细胞常散在定位于骨小梁旁生长，随着粒系细胞成熟，然后向窦壁移动，以其阿米巴样动作而钻入窦内。巨核细胞紧贴在窦壁上，将其周边的胞质突起深入至窦壁内皮细胞空隙处。从巨核细胞分离的血小板可根据需要直接进入血窦。位于造血索中央的单核细胞多集中在动脉周围。此外，在骨髓切片中尚可见由淋巴细胞、浆细胞和巨噬细胞组成的淋巴小结，少数具有生发中心。血细胞不是连续地，而是分批地从骨髓进入血液。

在骨髓内增殖分化的淋巴系祖细胞再进一步增殖分化为前体细胞，其中T淋巴系前体细胞转入胸腺内增殖，发育成长为T淋巴细胞各亚群，B淋巴系前体细胞则留在骨髓内增殖成长为B细胞。

（二）淋巴结和脾　淋巴结（lymph nodes）和脾（spleen）是人体的主要免疫器官。淋巴结主要分布在非黏膜部位，存在于黏膜部位的淋巴组织是淋巴小结，称结外淋巴组织或黏膜相关淋巴样组织（mucosa associated lymphoid tissue，MALT）。淋巴结外包结缔组织被膜，被膜上有淋巴输入管，直通被膜下周边窦。被膜下为皮质浅区，是B细胞居住地，由B细胞聚集形成初级淋巴滤泡，主要含静止的初始B细胞。在抗原刺激下增殖发展成为生发中心，又称次级淋巴滤泡，由增殖分化的B淋巴母细胞组成。后者可转移至淋巴结中心部髓质的髓索上转化成浆细胞，产生抗体。在滤泡边缘有一层密集的小淋巴细胞，称为套区，这种小淋巴细胞称为套细胞。其外围还有一层淋巴细胞，称为边缘区。皮质浅区与髓质之间是皮质深区，为T细胞居住地。淋巴结中心部是髓质，由髓索围成髓窦。淋巴结内T、

B淋巴细胞免疫应答生成的致敏T淋巴细胞及特异性抗体都汇集于髓窦内，由淋巴输出管输出。

脾外包结缔组织被膜，被膜向下伸展成若干小梁。脾实质由白髓、红髓和边缘区构成。大部分为红髓，白髓为灰白色小点，稀疏分布红髓中，边缘区围绕着白髓。入脾的动脉分支贯穿于白髓的小梁中，成为中央小动脉，小动脉周围为T细胞包围构成淋巴鞘，为T细胞居住区。鞘内还有淋巴小结，为初级淋巴滤泡，它受抗原刺激后可生成生发中心，内含大量B细胞，此为B细胞居住区。红髓由脾索围成无数脾窦，窦内充满循环血液，窦壁由内皮细胞、基底膜及外膜细胞组成，细胞之间有基膜小孔，易为血细胞穿过。中央动脉终端进入红髓，分为很多互不相通的细小笔毛样分支。大多数笔毛样分支直接开放入脾索，笔毛样分支中血液较浓缩，血黏滞度高，所以脾索内血细胞行动迟缓，在索内潴留时间较长，加上脾特殊的血液循环结构，血细胞不易迅速通过基膜小孔而达脾血窦。因此脾对血细胞有阻留作用，衰老的红细胞在弯曲的脾索内缓慢行进，尤其在低葡萄糖及酸性环境下，红细胞逐渐形成球形，渗透性脆性增加，无法通过基膜小孔进入脾血窦，最终在脾索中心为巨噬细胞所吞噬。正常血小板在脾索内黏性增加，容易被脾内网状纤维阻滞，约30%被阻留在脾。正常脾对粒细胞的阻留作用不明显。脾是人体最大的淋巴组织，因此具有免疫作用，机体产生的抗体一部分来源于脾，脾是IgM产生的主要场所。脾被膜具有平滑肌纤维，经小梁而深入实质间，脾具有血液贮存功能，对全身血流量起调节作用，急性失血后脾可以收缩。但当脾显著肿大时，其贮血量增大。在胚胎时期脾可以生成各种血细胞，出生后则仅产生单核及淋巴细胞，实验研究证明多能干细胞可出现在脾循环内。所以，在病理情况下可发生髓外造血。正常脾尚具有控制血细胞成熟及自骨髓释放入血的功能，脾切除后，周围血中白细胞和血小板可在几小时内迅速上升，并分别在2～3天及1周内达高峰，血片中可出现靶形红细胞、幼红细胞、铁粒幼细胞及含豪-胶（Howell-Jolly）小体的红细胞。

（三）胸腺　胸腺是一种淋巴器官，其大小和结构随年龄增长而逐渐退化。主要由淋巴细胞和上皮细胞构成，后者分泌胸腺素。胸腺是培育T淋巴细胞的中枢淋巴器官。骨髓内的淋巴系共同祖细胞经血流进入胸腺后，在胸腺素的诱导下经过分裂、增殖，分化为成熟的T细胞，然后随血流送到脾、淋巴结等淋巴器官，参与免疫反应。

（四）单核-巨噬细胞系统　单核-巨噬细胞系统包括：骨髓内幼单核细胞，血液单核细胞，淋巴结、脾和结缔组织的固定和游走巨噬细胞，肺泡巨噬细胞，肝的Kupffer细胞以及神经系统的小神经胶质细胞等。它们都有共同的结构、活跃的吞噬功能、体外黏附玻璃能力，以及细胞膜上具有免疫球蛋白和补体受体。单核-巨噬细胞系统相当于以往Aschoff所称的网状内皮系统。单核-巨噬细胞来源于骨髓的祖细胞，在血中成为单核细胞，游走至组织即成为巨噬细胞。除吞噬外来的胶状及颗粒状物外（包括各种微生物），单核-巨噬细胞尚参与免疫反应以及铁、脂肪和蛋白质代谢，并可清除被激活的凝血因子。

树突状细胞（dendritic cell，DC）是专职抗原提呈细胞，从髓系干细胞分化而来的称髓系DC，包括朗格汉斯细胞（Langerhans DC）、并指树突状细胞（interdigitating DC）、浆细胞样树突状细胞（plasmacytoid DC）。滤泡树突状细胞（follicular DC）是从间质干细胞分化而来。

【造血与造血调控】

传统将干细胞分为胚胎干细胞（embryonic stem cell）和成体干细胞（somatic stem cell）。胚胎干细胞来源于胚胎胚泡的内细胞团，它具有无限的自我更新能力，能分化成包括生殖细胞在内的各种类型的细胞。成体干细胞存在于分化的组织中，仅能分化成它们所在组织的特定类型细胞，如骨髓中多潜能造血干细胞及间充质干细胞，前者可分化形成各种血细胞，后者可分化为多种类型的结缔组织支持造血。成体干细胞具有可塑性，一旦处于特定微环境中，它们将有可能分化为其他类型的细胞。

造血（hemopoiesis）过程是指造血干细胞（hemopoietic stem cell）分化为多向祖细胞（progenitor cells），再不断增殖逐步分化为各系祖细胞，然后成为各系前体细胞（precursor cells），最后发育成为具有生理功能的各系成熟细胞。造血过程可参见图20-1-1。骨髓中最早的造血干细胞有分化为髓系和淋系共同祖细胞的潜能，可称为全能干细胞。造血干细胞具有自我更新和自我维持能力。正常造血干细胞只进行不对称性有丝分裂，即每次有丝分裂产生两个子细胞，只有一个分化为早期祖细胞，而另一个仍然保持为干细胞，一旦干细胞分化为早期祖细胞时，就可以进行对称性有丝分裂，因而能大量扩增祖细胞。因此在干细胞的不断有丝分裂中，所增加的仅仅是祖细胞，而干细胞自身数量与特性不变。体内造血干细胞绝大多数处于静止状态（G_0期）。具有长期自我更新能力的造血干细胞称为long-term hematopoietic stem cells（LT-HSC），随着细胞发育，自我更新能力逐渐减退，可称为short-term hematopoietic stem cells（ST-HSC）。人类造血干细胞缺乏特异性标志，至今尚无法直接检测，用多参数流式细胞术方法，分选出$CD34^+CD33^-DR^-$、$CD34^+CD38^-Lin^-$或$CD34^+Thy1^+$等细胞群，应认为是富集了干细胞和早期祖细胞。

祖细胞是一个功能性名称，从形态无法识别，须从体外培养形成集落加以识别。体外培养能形成集落的祖细胞，称集落形成细胞（colony forming cell，CFC）；集落内部都是一个CFC的后代细胞，在集落计数时，称集落形成单位（colony forming unit，CFU）。CFU-GEMM表示髓系共同祖细胞（common myeloid progenitors，CMP），具有向粒系（G）、红系（E）、单核系（M）、巨核系（Meg）分化的潜能；淋系共同祖细胞（common lymphoid progenitors，CLP），具有向

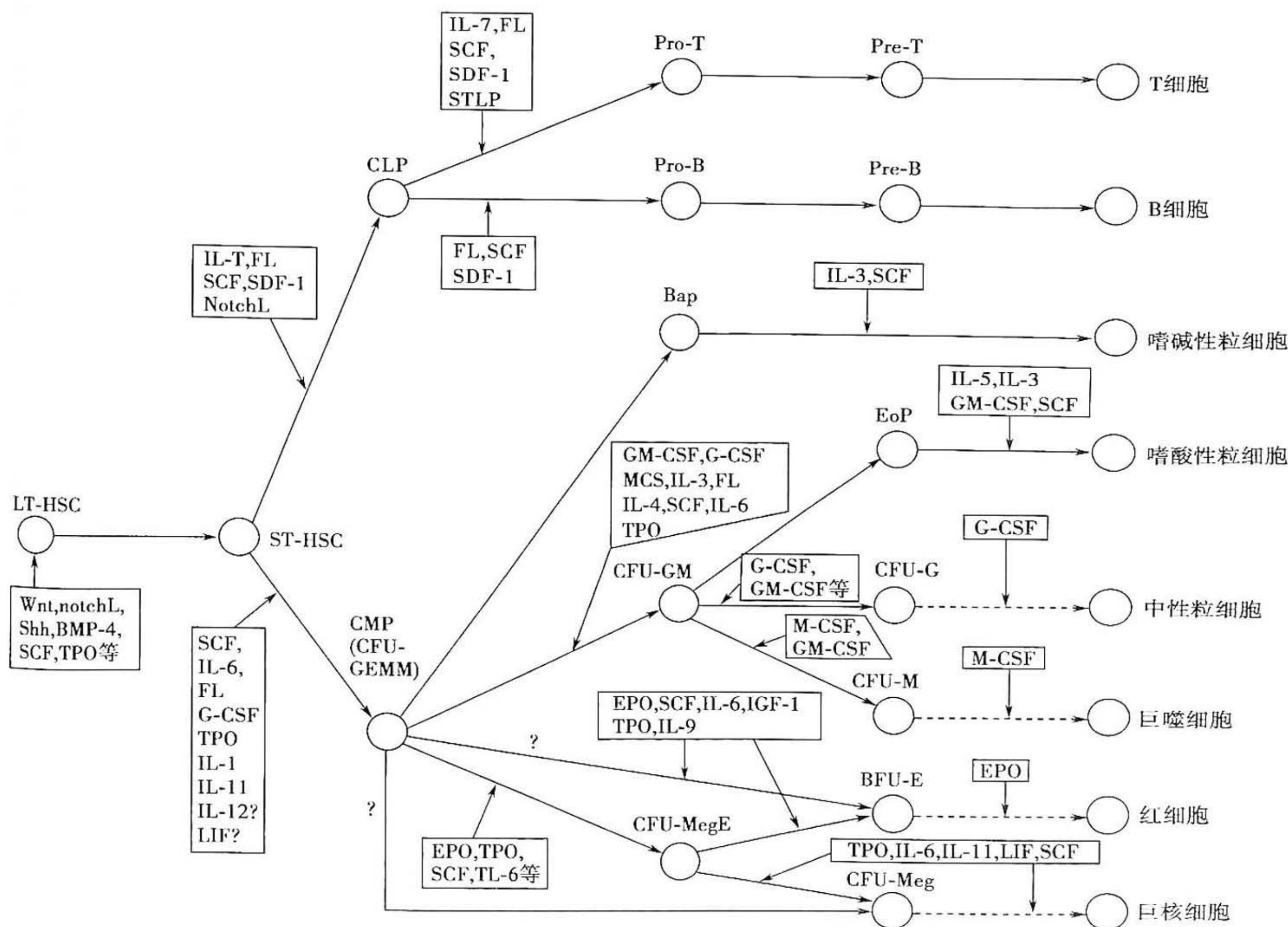


图 20-1-1 造血过程和造血调控示意

B祖细胞(pro-B)和T祖细胞(pro-T)分化的潜能。然后从多向性祖细胞向定向性祖细胞分化。CFU-GM代表粒、单核系祖细胞,CFU-MegE代表巨核及红系祖细胞,CFU-G代表粒系祖细胞,CFU-M代表单核系祖细胞,BFU-E代表红系祖细胞,CFU-Meg代表巨核系祖细胞,此外尚有嗜酸性粒细胞祖细胞(EoP)和嗜碱性粒细胞祖细胞(BaP)。定向祖细胞经过若干次有丝分裂后,就分化出形态可以辨认的各类前体细胞(precursor cells,pre-)。粒、红系的前体细胞自原始、早幼到中幼阶段,再进行3~5次有丝分裂便成熟进入晚幼阶段,不再合成DNA,停止增殖,继续进行终末分化。巨核系造血只在祖细胞(CFU-Meg)阶段进行增殖,巨核系细胞分化为前体细胞时,即失去了增殖能力。

人类每天都有大量血细胞衰老凋亡和消耗,同时每天都产生大量新生血细胞。为保持各阶段细胞增殖与分化,生长和消亡之间的平衡,必须要有造血调控机制。现发现在造血干、祖细胞周围有一个造血微环境,这是由各类调控细胞及细胞因子组成的空间,这个调控造血细胞增殖分化的空间称为造血微环境(hemopoietic microenvironment),又称龛位。造血调控细胞包括巨噬细胞、内皮细胞、含脂细胞、成纤维细胞及肥大细胞等间质细胞(或称基质细胞),以及成熟的血细胞。在造血微环境中,细胞与细胞间近距离调控可通过细胞旁分泌或自分泌的细胞因子,远距离调控可通过体内其他器官分泌的细胞因子,经血液循环运送到造血组织起调控作用。造血细胞因子对造血的调控是造血细胞外的调控,即通过造血细胞因子和造血细胞表面受体结合而发挥调控作用,细胞因子种类繁多,形成了复杂的调控网络。参与血细胞生成的正调控细胞因子有:①集落刺激因子,包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、白细胞介素-3(IL-3)、促红细胞生成素(EPO)、促血小板生成素(TPO)、白细胞介素-5(IL-5);②协同作用的细胞因子,包括干细胞因子(SCF)、Flt-3配体(FL)、白细胞介素-6家族(IL-6、IL-11、LIF、OSM)等。此外参与干细胞调控的细胞因子尚有Wnt家族、Notch配体、Shh、骨形态发生蛋白-4(BMP-4)等。

造血干/祖细胞的增殖和分化尚受基因水平的调控,主要通过转录因子和微小RNA(MicroRNA,MiR)的方式进行造血细胞内部的调控。已知有许多转录因子可对造血干

细胞的数量和分化进行调控，包括 GATA2、SCL、LMO2、Notch、MyB、HOXB4、HOXA9、RUNX1、RBTN2、EKLF、PAX5、IKaros、PU.1 和 C/EBP 等。微小 RNA 的调控是通过表观遗传学原理进行造血调控。已知 miR-181a 与 T 淋巴细胞生成有关；miR-223 在粒细胞分化、成熟和功能中发挥作用，并且在红细胞生成过程也有一定作用；在红细胞生成过程中，miR-144 和 miR-451 也是必需的；miR-155 在巨核细胞生成过程中发挥某种作用。

【血液系统疾病分类与常见的症状和体征】

（一）血液系统疾病的分类　血液系统疾病俗称血液病，系指原发于血液系统（如白血病等）和主要累及血液系统的疾病（如缺铁性贫血等）。许多其他系统疾病有血液方面改变者，只能称为系统疾病的血液学表现。

血液系统疾病一般可分为：①红细胞疾病；②白细胞疾病；③出血性疾病，近年来由于血栓性疾病引起临床的广泛重视，已扩大为“止血与血栓”的范畴。随着造血干细胞研究的深入，发现不少血液系统疾病的发病和造血干细胞质和量的异常有关。因此，近年来在上述分类基础上再进一步细分：造血干细胞疾病，红细胞疾病，粒细胞疾病，淋巴、组织细胞疾病，血小板疾病，凝血因子疾病等。2008 年 WHO 发表的造血和淋巴组织肿瘤的 WHO 分型，将造血系统肿瘤进一步分为骨髓增殖性肿瘤，髓系和淋系肿瘤伴嗜酸性粒细胞增多和血小板衍生生长因子 α（platelet-derived growth factor receptor α，PDGFRA）、血小板衍生生长因子 β（platelet-derived growth factor receptor β，PDGFRB）或成纤维细胞生长因子受体 1（fibroblast growth factor receptor 1，FGFR1）异常，骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤，骨髓增生异常综合征，急性髓系白血病和相关前体细胞肿瘤，系列不明急性白血病，淋系前体细胞肿瘤，成熟 B 细胞肿瘤，成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤，霍奇金淋巴瘤，组织细胞和树突状细胞肿瘤，免疫缺陷相关淋巴增殖性疾病。该分类将为国际上造血系统肿瘤的统一分型起重要作用。

（二）血液系统疾病常见的症状和体征

1. 贫血　贫血是血液系统疾病的一种常见症状。各种贫血综合征如缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血、再生障碍性贫血、铁粒幼细胞性贫血、溶血性贫血等都以贫血为共同表现。血液系统肿瘤如白血病、骨髓瘤、恶性组织细胞病等都可以贫血为首起表现，出血性疾病也可引起贫血。各系统疾病均可引起贫血，如慢性肾病、慢性肝病、各种病原所致的慢性感染、结缔组织病、恶性肿瘤、各种原因的失血等。贫血引起的症状，与红细胞减少引起组织和器官慢性缺氧及由缺氧所致的代偿表现有关。皮肤、黏膜苍白是贫血患者共同的体征，但皮肤、黏膜苍白也见于末梢毛细血管充盈不足或痉挛，如受寒、休克、虚脱及主动脉瓣关闭不全等。贫血的苍白在口唇、甲床、手心最为明显。急性失血性贫血可引起血容量减少；急性血管内溶血可致急性肾衰竭；慢性严重贫血，血红蛋白低于 30g/L 常导致贫血性心脏病，发生心力衰竭可致死。

2. 出血　由于机体正常止血功能障碍所引起的自发性出血，或受伤后出血难止，有出血倾向的疾病称出血性疾病。皮肤、黏膜出血是出血性疾病共同的首起表现，如皮肤瘀点（直径＜2mm）、紫癜（3～5mm）、瘀斑（直径＞5mm）、血肿（片状出血伴皮肤显著隆起），亦可表现为鼻出血、齿龈渗血和月经过多等。一般皮下的点状出血多为毛细血管性出血；皮下瘀斑或月经量增多常为血小板量和质的异常；深部肌肉血肿及关节腔出血多为凝血机制障碍。手术中出血较重，局部压迫止血效果较持久者多为血管或血小板异常；手术中出血不太严重但术后却有严重渗血，局部压迫止血效果不持久者多为凝血机制异常所致。皮肤紫癜的特点也有助于鉴别，以四肢为主、大小不等的点状出血，稍凸出皮肤，对称分布为过敏性紫癜的特征；皮下点状出血或较大瘀斑，全身散在分布，多为血小板减少性紫癜；在舌、唇、额面部或在出血处有毛细血管扩张，为遗传性出血性毛细血管扩张的特征；反复固定部位的点状出血常提示血管性血友病的可能。内脏出血，如血尿、消化道出血、颅内出血等常是出血性疾病的严重表现，颅内出血可致死。出血倾向不仅是出血性疾病的主要表现，造血系统肿瘤、骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性疾病及某些类型的贫血等，凡影响止血和凝血功能者均可引起出血倾向的临床表现。

3. 发热　发热是血液系统疾病的常见症状。发热尚系淋巴瘤、白血病、恶性组织细胞病、朗格汉斯细胞组织细胞增生症、噬血细胞综合征及粒细胞缺乏症等的首起表现。血液系统疾病发热的机制主要包括两方面：其一是因粒细胞减少、免疫功能减退引起的各种病原体感染，为感染性发热；其二是血液系统疾病本身引起的发热，大多系肿瘤性发热，如淋巴瘤、白血病、恶性组织细胞病等引起的非感染性发热，由于肿瘤组织核蛋白代谢亢进，与肿瘤细胞坏死、人体白细胞对组织坏死的反应以及肿瘤组织本身释放的内源性致热原等有关。其中淋巴瘤和恶性组织细胞病等可引起不明原因的长期发热，有时成为临床上的“发热待查”，一时难以明确诊断。淋巴瘤尤其是霍奇金淋巴瘤常可引起特征性周期性发热，亦称 Pel-Ebstein 热。

4. 淋巴结、肝、脾大　是血液系统疾病的常见体征。主要见于造血系统肿瘤浸润或因骨髓病变引起的髓外造血。可见于淋巴瘤、淋巴细胞白血病（急性和慢性）、粒细胞白血病（急性和慢性）、浆细胞病、朗格汉斯细胞组织细胞增生症和恶性组织细胞病、原发性骨髓纤维化、类脂质沉积症等。溶血性贫血尤其是血管外因素引起的，以及脾功能亢进等都可致脾大。

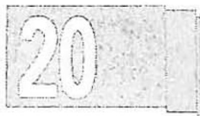
【血液系统疾病的诊断方法】

（一）基本方法　血液系统疾病诊断的基本方法和内科其他系统疾病一样，主要还是依靠详细的病史询问，全面

的体格检查，结合有针对性的实验室检查，用正确的临床思维进行分析，一般都能获得正确的诊断。根据临床经验，许多病例误诊的原因并不是缺乏什么高深的新技术，而是在于询问病史有遗留，重要的体征未发现，临床思维方法不得当。由于许多其他系统疾病都可以有血液学的表现，如贫血、白细胞增多和减少、血小板减少、高球蛋白血症等；而血液系统疾病的某些临床表现，如发热，淋巴结、肝、脾大，又常见于其他系统疾病，缺乏特异性。因此，对血液科的临床医师来讲，必须具有扎实的内科基础才能对血液系统疾病进行正确的诊断。

（二）血细胞计数和白细胞分类计数 血细胞计数包括红细胞、白细胞和血小板计数以及白细胞分类计数，是血液系统疾病诊断最基础的工作。目前各医院普遍采用自动血细胞分析仪，常用的是电阻法血细胞分析仪。以白细胞五分类仪为代表，该仪器有四种关键结构，即红细胞、白细胞、血小板计数池，流式细胞池，激光散射光测定装置及血红蛋白测定系统。由于血细胞是一种不良导体颗粒，所以产生了电脉冲信号，信号数目与流过小孔的细胞数成正比，由于血细胞大小可产生不同大小的脉冲，仪器预先对红细胞、白细胞及血小板分别设定不同的脉冲大小阈值。经计算从而获得血小板数（PLT）、平均血小板体积（MPV）、血小板比积（PCT）、血小板分布宽度（PDW）、红细胞平均体积（MCV）、血红蛋白量（Hb）、血细胞比容（HCT）、红细胞平均血红蛋白浓度（MCHC）、红细胞平均血红蛋白量（MCH）、红细胞分布宽度（RDW）及白细胞计数（WBC）等参数。采用流式细胞池及激光法，各个白细胞按照其大小及内部结构不同而产生强度不同及角度不同的散射光，并用计算机进行处理，绘制白细胞分类直方图，获得各类白细胞的百分比和绝对值。这些常规检查的质量直接影响血液系统疾病诊断的正确性，从采血部位到仪器、试剂的标准化，如何减少测量误差是临床诊断中非常重要的关键问题，目前临床工作的实际情况还有许多不尽如人意的地方，并且迄今尚无一台血细胞分析仪可以完全替代显微镜进行白细胞分类计数。因此，为了血液系统疾病的正确诊断，还必须强调制作一张高质量的周围血片进行人工分类计数和观察红细胞、白细胞和血小板的形态改变。此外，正确的诊断还须制定统一的诊断标准，如我国贫血的诊断标准就和国际统一的 WHO 标准不一致。这就需要我国血液工作者进行高质量的人群调查，像美国第二次全国卫生与营养调查（NHANESⅡ）那样，我国尚缺乏类似的普查资料。

（三）骨髓检查 临床上骨髓检查习惯上指骨髓细胞形态学检查。实际上骨髓检查的含义更广，它不仅包括细胞形态学检查，而且包括骨髓活组织检查即骨髓病理学检查、骨髓细胞电镜检查、骨髓细胞遗传学检查、骨髓细胞分子生物学检查及骨髓造血祖细胞培养等。虽然目前分子生物学发展迅猛，但迄今骨髓细胞形态学仍然是血液系统疾病最基本的诊断方法。在一般基层医院里，凭着一张制作很好的骨髓涂片和一架好的显微镜就能解决临床上大多数血液病的诊断问题，即使在教学医院有了许多先进的诊断方法，但有些问题最终还得依靠细胞形态学检查来进行分析。血液病的专科医师必须要亲自看过骨髓涂片，才能对经治的病例有一个全面的认识。分析骨髓涂片细胞形态学检查结果必须有两方面的认识，一是骨髓穿刺涂片检查代表穿刺点的骨髓造血情况，这里要考虑抽样误差的问题；其二是骨髓液来自血窦血，因此混入周围血是很自然的，骨髓小粒才是真正的造血组织，因此千万不要忽视骨髓小粒检查在估计骨髓增生情况中的意义。如将骨髓小粒放在盖玻片上，不加压力把它拉开，亦即所谓"渣拉片"，用它来估计骨髓增生情况就比较真实。骨髓涂片细胞形态学检查所获得的结果称为骨髓象。



（四）流式细胞术 使用流式细胞仪（flow cytometer，FCM）进行疾病的诊断，称流式细胞术。流式细胞仪包括液流系统、光学系统、分选系统和数据处理系统。待测样本中的细胞或其他生物学颗粒性物质，经液流系统单个地流过流式细胞仪中激光照射的区域，细胞上标记的荧光染料受激光的激发产生荧光信号，被仪器中的信号接收器接受并放大，这些放大了的信号并转换成电子信号经计算机分析并以图形的形式直观地显示出来。通过分选系统，还可以将某些类型的细胞群筛选出来。流式细胞仪产生并分析的信号主要有光散射信号（FSC/SSC）和荧光信号。光散射信号的强弱可以反映细胞的大小、形态及胞质颗粒化的程度等。依荧光素的不同，用不同波长的激光激发可反映不同的细胞生物学特性。如用荧光染料标记的单克隆抗体特异地与细胞表面的抗原、受体或膜糖蛋白结合，在激光的激发下可发出一定波长的荧光。荧光信号的强度反映膜抗原、受体或糖蛋白的相对数量，对荧光信号进行收集分析，就可以分析细胞亚群和功能。用 DNA 染料对 DNA 进行染色，在激光的激发下发出荧光，测定荧光的强度，就可以得出相对 DNA 含量，进而对细胞周期时相进行分析。用特定的荧光染料，还可以对细胞钙离子浓度、细胞内 pH 值及细胞膜电位等进行测定。"设门"即选择特殊的细胞群分析其各种参数，如分析细胞免疫表型时常用 CD45/SSC 设门，可以将幼稚细胞与成熟细胞区分开，对幼稚细胞进行免疫表型分析。FCM 分析目前临床上主要用于白血病和淋巴增殖性疾病的免疫分型；利用免疫表型检测白血病的微小残留病（MRD）；FCM 检测肿瘤细胞表达 P-糖蛋白（P170 蛋白）用于多药耐药的检测，要比免疫组化染色和 PCR 检测 mdr1 mRNA 更具有优越性；应用 FCM 检测外周血红细胞、中性粒细胞或骨髓单个核细胞 CD55、CD59，可以直接检测 GPI 锚连接蛋白的缺失情况，是目前诊断阵发性睡眠性血红蛋白尿（paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH）最灵敏、最特异的方法；FCM 尚能检测红细胞、中性粒细胞和血小板抗体，用于免疫血液病的诊断其灵敏度高于血清试验。FCM 可用于造血干细胞移植后造血、免疫重

建监测。FCM在血液系统疾病诊断上的应用，是血液病诊断史上的一个重要发展。

（五）分子生物学技术　分子生物学技术包括聚合酶链反应（PCR）、Southern印迹杂交、限制性片段长度多态性（RFLP）、等位基因特异性寡核苷酸探针（ASO）、单链构象多态性（SSCP）等在血液系统疾病诊断中的应用，使血液病的诊断有了质的飞跃，对过去认识不清的疾病有了新的认识。目前，分子生物学技术已深入到白血病和淋巴增殖性疾病的基因诊断和分型。慢性粒细胞白血病Ph染色体，t（9；22），形成*BCR/ABL*融合基因；急性早幼粒细胞白血病，t（15；17），形成*PML/RARα*融合基因；以及免疫球蛋白重链（IgH）和T细胞受体（TCR）基因的重排，有助于识别恶性淋巴增殖性疾病的T、B细胞起源等，都已在临床上广泛应用。*WT1*基因与肾母细胞瘤（Wilms tumor，WT）相关，应用反转录PCR（RT-PCR）方法测定白血病细胞WT1 mRNA水平，对白血病的预后估计及微量残留病的检测都有重要意义。应用定量PCR（qPCR）或RT-PCR方法检测mdr1 mRNA，已在临床上广泛用于多药耐药的诊断。基因芯片技术已用来筛选致病基因。分子生物学技术也已广泛用于遗传性血液病的诊断和产前诊断。对α珠蛋白生成障碍性贫血国内已普遍采用了PCR技术，由于α1和α2珠蛋白基因3′端序列存在差别，可设计相应的特异引物进行PCR分析，可以鉴别α1和α2基因的缺失；对β珠蛋白生成障碍性贫血分子突变类型的鉴定，国内也已采用PCR/ASO探针杂交、PCR/反向点杂交及多重等位基因特异性PCR等技术。基因诊断具有较高的灵敏度和特异度，已广泛应用于珠蛋白生成障碍性贫血的分型和产前诊断。几种主要的凝血因子、抗凝因子及纤溶因子近10余年来都已被克隆化，促进了对上述因子相关疾病发病机制等的研究。血友病A的基本缺陷为因子Ⅷ的量和（或）质的异常。因子Ⅷ的基因全长186kb，有26个外显子和25个内含子。近年来应用DNA印迹分析、聚合酶链反应等技术，发现血友病A基因突变300多种，包括倒位、点突变、缺失或插入，这些突变的识别也为因子Ⅷ的基因诊断提供了可能性。由于导致血友病A的因子Ⅷ基因突变主要为内含子22倒位和异质性极强的点突变，国内已开始应用LD-PCR（long distance polymerase chain reaction）进行内含子22倒位的检测，用于血友病A的产前诊断，对于不存在内含子22倒位的家系可利用基因多态性进行遗传连锁分析。

（六）影像学诊断　影像学诊断在血液系统疾病诊断中的应用，近年来也有很大的进展。影像学对淋巴瘤的诊断，尤其是浅表淋巴结不肿大的淋巴瘤，以及淋巴瘤的临床分期，具有重要价值。影像学诊断对多发性骨髓瘤及朗格汉斯细胞组织细胞增生症等的诊断也有重要价值。X线淋巴造影、^{99m}Tc-Dextran（右旋糖酐）淋巴显像的应用，使对淋巴瘤深部病灶的诊断成为可能，还能应用于放、化疗效果的评价以及复发的诊断。^{67}Ga扫描对淋巴瘤的纵隔病变有高度灵敏性，可达85%～95%，而对腹膜后淋巴结病变的灵敏性为10%～60%。正电子发射计算机断层显像（PET）系定量代谢显像技术，应用PET/CT检测淋巴瘤病灶尤其是深部病灶其诊断价值优于CT。^{99m}Tc-Dextran全身骨显像对多发性骨髓瘤骨病变的灵敏度要高于X线检查。磁共振成像（MRI）在检出骨髓疾病方面比其他影像学检查更具有优越性，补充了骨髓涂片和骨髓活检的不足，后者常存在抽样误差。MRI能检出局灶性骨髓浸润，增加骨髓活检的成功率，能帮助判断恶性血液病脊柱压缩性骨折的病因，能确定骨外肿块的范围，明确脊髓压迫的位置，有助于选择适合自体骨髓移植的患者。MRI $T_2{}^*$值可用于血色病的诊断。硫化^{99m}锝或氯化^{111}铟全身骨髓γ照相可反映全身功能性骨髓的分布，间接反映再生障碍性贫血造血组织减少的程度。

【血液系统疾病的治疗方法】

（一）补充治疗　采用缺什么补什么、缺多少补多少的原则用于造血因子缺乏的血液病的治疗，如缺铁性贫血的铁剂治疗、缺乏叶酸或维生素B_{12}引起的巨幼细胞性贫血，应补充叶酸或维生素B_{12}。遗传性或获得性凝血因子缺乏患者主要也采用补充治疗原则，目前能提供的补充治疗凝血因子制剂有新鲜冷冻血浆、冷沉淀物、纤维蛋白原、因子Ⅷ浓缩物、vWF浓缩物、因子Ⅸ浓缩物、凝血酶原复合物浓缩剂及基因重组凝血因子等。成分输血实质上也是补充治疗。肾性贫血补充红细胞生成素，也可以看成内分泌激素的替代治疗。

（二）免疫治疗　免疫抑制治疗适用免疫机制介导的血液病，如原发性再生障碍性贫血、纯红细胞再生障碍性贫血、自身免疫性溶血性贫血、免疫性血小板减少症等，均可选用免疫抑制治疗，包括肾上腺皮质激素、抗胸腺细胞球蛋白（ATG）和抗淋巴细胞球蛋白（ALG）、环孢素、大剂量静脉应用丙种球蛋白等。免疫失调在许多血液病的发生发展中起重要作用，适用免疫调节剂治疗。树突状细胞可以"细胞疫苗"形式用于抗肿瘤治疗。

（三）抗肿瘤化学治疗　目前，对造血系统恶性肿瘤的主要治疗方法是抗肿瘤化学治疗。近代肿瘤化学治疗（化疗）始于20世纪40年代，到60年代末，大部分目前常用的化疗药物都已出现，并且开始认识到肿瘤细胞动力学及化疗药物药代动力学的重要性，依据肿瘤细胞动力学设计了联合化疗方案。到了70年代，已有不少成熟的联合化疗方案，例如治疗急性髓细胞白血病的柔红霉素＋阿糖胞苷（DA方案）、治疗急性淋巴细胞白血病的长春新碱＋柔红霉素＋门冬酰胺酶＋泼尼松（VDLP方案）、治疗霍奇金淋巴瘤的氮芥＋长春新碱＋丙卡巴肼＋泼尼松（MOPP方案）、治疗多发性骨髓瘤的美法仑＋泼尼松（MP方案）等。80年代起由于支持疗法的发展，特别是细胞因子的应用，使抗肿瘤化学治疗的剂量有可能加大，实验证明，化疗剂量

增加1倍，其杀伤力可达10倍，出现了以中剂量/大剂量阿糖胞苷为主的联合化疗方案，以及大剂量甲氨蝶呤治疗白血病及缓解后巩固强化治疗，使抗肿瘤化学治疗在造血系统恶性肿瘤的治疗中取得了很大成绩，使得儿童急性淋巴细胞白血病的5年持续完全缓解率达70%，急性髓细胞白血病的5年无病存活率达40%～50%；成人急性淋巴细胞白血病的5年无病存活率可达30%～50%，急性髓细胞白血病为30%，霍奇金淋巴瘤Ⅰ、Ⅱ期患者的5年生存率达85%～90%，并且不少患者被认为已治愈。但80年代后化疗的疗效未能取得进一步提高，其主要原因是肿瘤细胞的多药耐药，对后者的逆转治疗至今尚未在临床上取得突破性进展。

（四）造血细胞因子（hematopoietic cytokine）的应用 20世纪80年代中期由于DNA重组技术的发展，可以生产大量高纯度的造血细胞因子，为其临床应用开辟了广阔的前景，这是临床治疗学上划时代的成就。近年来由重组技术生产的干扰素、红细胞生成素、血小板生成素和集落刺激因子已在临床上广泛使用，积累了不少经验。干扰素-α对毛细胞白血病显效，对慢性粒细胞性白血病具有使Ph染色体阴转的效能，对低恶度非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤与化疗合用可提高疗效，对骨髓增殖症也有一定疗效。红细胞生成素对肾性贫血取得了显著疗效，和血液透析联合应用大大改善了慢性肾衰竭患者的生存质量，红细胞生成素还对内源性红细胞生成素分泌减少性贫血，以及伴有继发性铁负荷过多的贫血患者纠正贫血提供了有效的措施。集落刺激因子的应用使造血系统恶性肿瘤的大剂量化疗得以保证，可使粒细胞缺乏时间缩短、程度减轻、并发感染的机会减少、住院天数缩短，从而大大提高了恶性血液病的治疗效果。

（五）造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT） 造血干细胞移植包括异基因HSCT、同基因HSCT、自身HSCT和周围造血干细胞移植及脐血移植。异基因HSCT又可根据预处理方案分为骨髓清除和非骨髓清除两种。造血干细胞移植在20世纪80年代开始发展迅速，其适应证已从造血系统肿瘤扩展到实体瘤及某些遗传性疾病。近年来我国造血干细胞移植也有显著发展，每年进行异基因HSCT的例数已达到1000例以上，而且疗效接近国际水平。异基因HSCT现已成为一种常规治疗方法，其疗效好，但系一种高风险的治疗手段，目前主要用于初次完全缓解（first complete remission，CR1）急性白血病的根治性治疗，特别适于高危病例，并且异基因HSCT的适应证也已扩展到难治和致命性其他血液病。由于我国独生子女多，解决造血干细胞的来源更为迫切，中华骨髓库成立于2001年，仍不能满足移植的需要，且寻找匹配供体的过程常需要时间。我国开展非亲缘的单倍体造血干细胞移植也已取得满意的疗效，有助于解决上述困难。自体HSCT因其来源不受限制、患者年龄可以相对较大、移植相关死亡率较低，国内已广泛开展，但其主要缺点是复发率较高，AML CR1患者做自体HSCT，至今尚无足够的资料认为优于强化疗，因此目前主要用于侵袭性非霍奇金淋巴瘤、霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤的治疗，也可作为AML患者缓解后治疗的组成部分。

（六）基因治疗（gene therapy）和分子靶向治疗（molecular target therapy） 血液系统疾病的基因治疗，总地说来尚处于临床前实验研究阶段。上海复旦大学遗传学研究所以成纤维细胞为受体细胞，经有正常凝血因子Ⅸ的反转录病毒重组体转染，用胶原包埋，注入血友病B患者背部皮下，血中因子Ⅸ表达维持1年多，取得了初步成功。分子靶向治疗直接作用于靶基因或其表达产物而达到治疗目的，使治疗恶性血液病具有高度选择性。甲磺酸伊马替尼（STI571或格列卫）是一种高度特异的酪氨酸激酶抑制剂，是针对Ph^-白血病基因产物的分子靶向药物。基于单克隆抗体的靶向治疗也在临床上广泛应用，如针对B淋巴细胞的抗CD20[利妥昔单抗注射液（美罗华）]。采用表观遗传学原理的药物，如干扰DNA甲基化（5-氮杂胞苷）和DNA甲基转移酶抑制剂（地西他滨）用于骨髓增生异常综合征（MDS）的治疗，都是分子靶向治疗。其他分子靶向治疗方法有反义核酸、核酶、小干扰RNA（small interfering RNA，siRNAs）等，尚处于实验研究阶段。

参考文献

1. 陆道培. 我国造血细胞移植现状——中国骨髓移植登记处1998年登记结果分析. 中华血液学杂志，2000，21(2)：8.

2. 林君，战榕. miRNA在造血调控和骨髓增殖性肿瘤中作用的研究进展. 中国实验血液学杂志，2011，19(4)：1071-1074.

3. 刘艳荣. 实用流式细胞术——血液病篇. 北京：北京大学医学出版社，2010：1-51.

4. Hoffman R，Benz Jr EJ，Shattil SJ，et al. Hematology：Basic Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia：Churchill Livingstone Elsevier，2009：253-275.

5. Goldman L，Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：Elsevier Saunders，2012：1021-1024.

第二章　贫　　血

20

第一节　贫 血 概 述

林果为　仇霞芬

【贫血的定义与诊断标准】

贫血(anemia)是指人体循环红细胞容量减少而言。临床上常以外周血单位容积内血红蛋白(Hb)量、红细胞(RBC)数及(或)血细胞比容(Hct)代替红细胞容量来反映贫血程度,一般都以Hb量低于正常参考值95%的下限作为贫血的诊断标准。血红蛋白浓度的降低一般都伴有相应红细胞数量或血细胞比容的减少,但也有不一致。个别轻型缺铁性贫血或珠蛋白生成障碍性贫血可仅有血红蛋白减少,而红细胞数量和血细胞比容都在正常范围内。单位容积血液中血红蛋白量因地区、年龄、性别以及生理性血浆容量的变化而异。婴儿和儿童的血红蛋白量约比成人低15%。男女之间的差异在青春期后才逐渐明显。妊娠时血容量增加,血红蛋白和红细胞数可因被稀释而相对减少。男性65岁以后Hb测定值较65岁以前为低,但女性无差异。为制定贫血合理的诊断标准,首先需要建立有代表性的健康人群,包括不同性别、年龄、民族和地区血红蛋白浓度的正常参考值。按照WHO规定,所测定的代表人群应当除外有营养缺乏症的患者。美国第二次全国卫生与营养调查(NHANESⅡ)就是采用标准方法获得的血红蛋白的正常参考值,我国尚缺乏类似的普查资料。国外掌握贫血诊断的Hb标准较统一,都以1972年WHO制定的诊断标准为依据。在海平面地区Hb低于以下水平可诊断为贫血:6个月到6岁儿童110g/L,6~14岁儿童120g/L,成年男性130g/L,成年女性(非妊娠)120g/L,妊娠女性110g/L。而国内诊断贫血的标准都参照下述标准:在海平面地区,成人男性Hb低于120g/L,成年女性低于110g/L,孕妇低于100g/L。选用某一血红蛋白值来划分有无贫血,要做到非常合理是相当困难的。因为正常人群血红蛋白分布曲线和贫血人群血红蛋白分布曲线之间互有重叠。事实上Hb正常值的个体差异较大,如某患者一周前Hb 155g/L,现Hb降低为140g/L,虽然在正常范围,但应认为是有意义的。决定患者是否有贫血时尚须注意Hb测定的标准化,以及采血的部位,指端血、耳垂血、静脉血其测定值可略有不同。WHO规定的标准方法为静脉血氰化高铁Hb法。此外,血浆容量的生理和病理变化,如妊娠后3个月、全身水肿、充血性心力衰竭、低蛋白血症以及某些细胞因子的作用,因血浆容量增加血液被稀释,Hb量下降,可误认为贫血,也称为稀释性假性贫血;血浆容量的丢失如失水、腹泻、呕吐、重度烧伤或大量使用利尿剂后血液浓缩,Hb量可上升,即使有贫血检测值也可正常。急性大量失血,红细胞和血浆同时丢失,虽然红细胞丢失过多,但贫血可不明显。贫血按严重程度可分为:极重度贫血,Hb量≤30g/L;重度贫血,Hb量在31~60g/L;中度贫血,Hb量在61~90g/L;轻度贫血,Hb量在>90g/L与低于正常参考值的下限之间。

贫血是一种症状,而不是具体的疾病。各种疾病都可伴有贫血。如果许多原因不同的贫血具有类似的临床表现和血液学特征,则可归纳为一种综合病征,如再生障碍性贫血、缺铁性贫血等。贫血在世界各地属常见病,在发展中国家以及血红蛋白病或葡萄糖-6-磷酸脱氢酶变异的多民族及地区,贫血问题尤为突出。

【发病机制】

(一)红细胞生成减少　骨髓造血活动与造血组织中造血干细胞的存在有密切的关系。造血干细胞在特定的微环境下分化成各系列祖细胞,经各系前体细胞发育成各系成熟细胞。当某些化学、物理、病毒感染和免疫因素损伤造血干细胞和(或)造血微环境,致使造血干细胞数量减少或质的异常致分化、增殖发生障碍,导致骨髓造血衰竭、周围血液全血细胞减少,称为再生障碍性贫血(aplastic anemia)。遗传因素也可引起骨髓造血衰竭。

造血干细胞在造血微环境诱导下分化为红系祖细胞,后者在红细胞生成素(EPO)的刺激下分化为各期幼红细胞。红系祖细胞或红细胞生成素的免疫性破坏,或红系祖细胞受病毒(人类微小病毒,HPV-B19)感染和溶解,均可导致选择性红系细胞生成障碍。贫血严重而白细胞和血小板大致正常,称为纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell

aplasia anemia)。EPO产生不足和红系祖细胞对EPO反应迟钝是肾性贫血(renal anemia)和慢性病贫血(anemia of chronic disease)的主要发病机制之一。

自红系祖细胞发育至中幼红细胞,细胞要经过多次分裂增殖,而DNA的合成倍增是细胞分裂期前所必需的。维生素B_{12}和叶酸则是DNA合成的主要辅酶。无论是维生素B_{12}或叶酸缺乏或由于其他因素影响DNA合成,都可导致核分裂延迟甚至停顿;形成核和胞质发育不平衡、核染色质疏松、形态巨大而畸形的巨幼红细胞。周围血液可见卵圆形的大红细胞,称为巨幼细胞性贫血(megaloblastic anemia)。

在幼红细胞不断增殖的过程中,细胞质也逐渐发育成熟。早在早幼红细胞质内就开始合成微量血红蛋白,至中幼红细胞阶段血红蛋白合成达到高峰,一直持续到网织红细胞。血红蛋白的合成需要铁。铁通过血浆中的运铁蛋白运输到幼红细胞表面,和幼红细胞表面的运铁蛋白受体结合,通过胞饮方式进入质内,输送到线粒体,和原卟啉合成正铁血红素。珠蛋白是在幼红细胞内的核糖体上合成的。正铁血红素与珠蛋白合成血红蛋白分子。所以任何原因引起的血红蛋白合成障碍,不论是缺铁(缺铁性贫血)或铁代谢紊乱(慢性病贫血)、珠蛋白合成障碍(血红蛋白病)以及血红素卟啉环合成障碍(铁粒幼细胞性贫血)等,都可以导致Hb合成障碍,出现大量细胞质不足(小红细胞)及血红蛋白含量减少(低色素)的成熟红细胞,统称为低色素性贫血,其中以缺铁性贫血最常见。

骨髓发生纤维化或骨髓被异常细胞所侵犯,可导致骨髓结构和功能的破坏,同时伴有骨髓外(主要在脾或肝脏,也可在淋巴结等)造血灶的建立。临床上出现贫血,周围血液出现幼粒和幼红细胞,称为幼粒-幼红细胞贫血或骨髓病性贫血(myelophthisic anemia)。

无效红细胞生成是指患者骨髓增生,幼红细胞增多,但由于幼红细胞本身有缺陷导致过早在骨髓凋亡,引起红细胞生成减少,网织红细胞减少,导致贫血。见于骨髓增生异常综合征难治性贫血、巨幼细胞性贫血及珠蛋白生成障碍性贫血等。

(二)红细胞破坏过多 红细胞破坏过多引起的贫血,称溶血性贫血(hemolytic anemia),是由于红细胞破坏增加(寿命缩短),超过骨髓造血代偿能力时而发生的贫血。骨髓造血具有产生红细胞6～8倍的造血代偿潜力,如果红细胞破坏速率在骨髓造血的代偿范围内,则虽然有溶血,红细胞破坏,但不出现贫血,称为溶血性疾患。正常红细胞的寿命约120天,只有在红细胞的寿命缩短至低于15～20天,红细胞破坏速度超过骨髓造血的代偿潜力时才会发生贫血。溶血性疾患有黄疸表现者称溶血性黄疸,黄疸的有无取决于溶血程度和肝脏处理胆红素的能力,因此溶血性贫血不一定都有黄疸。

溶血性贫血的根本原因是红细胞寿命缩短,易于破坏。造成红细胞破坏加速的机制可概括为红细胞本身的内在缺陷和红细胞外部因素异常。前者多为遗传性溶血,后者引起获得性溶血。红细胞内在缺陷包括红细胞膜缺陷、红细胞酶的缺陷和血红蛋白异常。红细胞膜缺陷多因基因突变致红细胞膜骨架蛋白异常,引起红细胞形态改变,这种形态异常红细胞容易在单核-巨噬细胞系统内破坏,如遗传性球形红细胞增多症,也可因造血干细胞克隆性病变引起获得性红细胞膜缺陷,受累红细胞对补体介导的溶血敏感性增高,造成血管内溶血称阵发性睡眠性血红蛋白尿。参与红细胞代谢的酶(糖代谢酶)由于基因突变使酶活性改变,导致无氧糖酵解途径酶缺陷可造成红细胞能量来源不足,使细胞膜功能异常,产生溶血,如丙酮酸激酶缺乏症。磷酸戊糖旁路代谢酶缺陷的结果造成还原型谷胱甘肽的减少,细胞易受氧化损伤而发生溶血,如葡糖糖-6-磷酸脱氢酶缺乏。因基因突变,使珠蛋白肽链结构异常(异常血红蛋白病)或肽链合成异常(珠蛋白生成障碍性贫血),导致红细胞硬度增加。或异常血红蛋白在红细胞内形成聚合体、结晶体或包涵体,造成红细胞变形性降低,通过单核-巨噬细胞系统特别是脾时破坏增加。

红细胞外在因素引起溶血性贫血都为获得性,有免疫性因素和非免疫性因素两种。免疫性溶血是抗原抗体介导的红细胞破坏。自身免疫性溶血性贫血患者产生抗红细胞抗体,温抗体型为不完全抗体,与红细胞结合后,致敏红细胞在单核-巨噬细胞系统内被破坏或清除,是免疫性溶血性贫血中最常见的类型。冷抗体型多为完全抗体,可使红细胞直接在血管内破坏。血型不合输血亦可造成血管内溶血。新生儿溶血病是因为母婴血型不合,母亲产生的抗胎儿血型IgG型抗体通过胎盘进入胎儿血液循环,造成溶血,最常见的是ABO血型不合,其次是Rh血型不合。非免疫因素包括各种感染(如疟疾等)。某些化学物质(包括药物)和毒物可以通过氧化或非氧化作用破坏红细胞。葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症患者对氧化性物质特别敏感。药物性溶血性贫血分为药物诱发免疫性和非免疫性溶血性贫血两种。物理和创伤性因素包括人工心脏瓣膜可以引起红细胞的机械性破坏;微血管病性溶血性贫血是因为微血管内皮损伤或纤维蛋白网络形成,红细胞在通过狭窄的血管腔时,造成红细胞破坏,见于弥散性血管内凝血、溶血性尿毒症综合征和血栓性血小板减少性紫癜;行军性血红蛋白尿症是敏感个体因行军和赛跑而造成的红细胞机械性破坏;烧伤可直接破坏红细胞。生物毒素引起溶血,以蛇毒最常见。

(三)红细胞丢失过多 不论急性或慢性失血都是临床上引起贫血最常见的原因。慢性失血性贫血实质上就是缺铁性贫血。

贫血的发病机制往往是多因素的。例如恶性肿瘤所致贫血的发生机制有失血(失血性贫血)、骨髓浸润(骨髓病性贫血)、肿瘤广泛转移在微血管形成瘤细胞栓(微血管病性

溶血性贫血)、营养障碍致造血物质缺乏(营养性贫血)、红细胞生成素减少(慢性病贫血)、化疗和放疗的应用(治疗相关性贫血)。此外,某些肿瘤如胸腺瘤患者体内可产生抗幼红细胞或抗 EPO 抗体,致单纯红细胞再生障碍性贫血,淋巴瘤等可导致自身免疫性溶血性贫血,多发性骨髓瘤等因血浆球蛋白异常增多,大量细胞外液进入血管内可致稀释性贫血。药物也能通过不同机制引起多种类型的贫血,许多药物可抑制骨髓造血引起再生障碍性贫血(如抗肿瘤药和氯霉素等),某些药物可影响红系细胞的 DNA 合成,引起巨幼细胞性贫血(如抗代谢药、抗癫痫药等),阿司匹林可引起胃肠道出血致缺铁性贫血,抗结核药可引起铁粒幼细胞性贫血,药物或其代谢产物可与红细胞膜发生作用,导致新抗原形成,引起药物免疫性溶血性贫血,如奎尼丁、非那西丁、磺胺药等,药物还能作用于有遗传性酶缺陷或异常血红蛋白的患者,引起溶血性贫血发作。同一类型的贫血也可有多种发病机制并存,如巨幼细胞性贫血既有 DNA 合成障碍,又有红细胞破坏过多和幼红细胞过早在髓内凋亡等因素。

【分类】

(一)贫血的形态学分类　贫血可按不同的发病机制和细胞形态学特征进行分类(表 20-2-1)。按发病机制可分为造血不良、红细胞过度破坏及急、慢性失血三类。按形态学分类,则可分为正常细胞型、大细胞型和小细胞低色素性三类。形态学分类不是固定不变的,例如再生障碍性贫血多数是正常细胞性贫血,但偶可呈大细胞性贫血;溶血性贫血和急性失血后贫血可呈正常细胞性贫血也可呈大细胞性贫血。贫血的形态学分类虽过于简单,但易于掌握,可提供诊断线索,如低色素性贫血多数是缺铁性贫血,大细胞性贫血很可能是由维生素 B_{12} 或叶酸缺乏所引起。

表 20-2-1　贫血的发病机制和形态学分类

发病机制分类			主要临床类型	形态学分类
造血不良	红细胞生成减少	1. 造血干细胞的数量减少	再生障碍性贫血	正常细胞型
		2. 红系祖细胞、幼红细胞或红细胞生成素免疫性破坏	单纯红细胞再生障碍性贫血	
		3. 骨髓被异常细胞或组织所浸润	骨髓病性贫血	
		4. 脱氧核糖核酸合成障碍	巨幼细胞性贫血(叶酸或维生素 B_{12} 缺乏)	大细胞型
		5. 红细胞生成素产生减少和作用迟钝	慢性病贫血,肾性贫血	正常细胞型
	血红蛋白减少	1. 正铁血红素合成障碍	缺铁性贫血 铁粒幼细胞性贫血 铅中毒贫血	小细胞低色素性
		2. 珠蛋白合成障碍	珠蛋白生成障碍性贫血等	
红细胞过度破坏	红细胞内异常	1. 膜结构缺陷	遗传性球形红细胞增多症、阵发性睡眠性血红蛋白尿等	正常细胞型
		2. 酶活性缺陷	葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺陷等	
		3. 珠蛋白肽链量改变及分子结构变异	血红蛋白病	小细胞低色素性
	红细胞外异常	1. 红细胞被血清中抗体或补体所影响	自身免疫性溶血性贫血等	正常细胞型
		2. 机械性损伤	微血管病性溶血性贫血等	
		3. 化学、物理及生物因素	砷化氢中毒、大面积烧伤及毒蛇咬伤等	
		4. 脾内阻留及脾功能亢进	脾功能亢进	
失血		1. 急性失血	急性失血后贫血	正常细胞型
		2. 慢性失血	缺铁性贫血	小细胞低色素性

（二）溶血性贫血的分类　溶血性贫血有多种临床分类方法。按发病和病情可分为急性和慢性溶血性贫血。按溶血的场所可分为血管内溶血和血管外溶血。按病因可分为遗传性和获得性溶血性贫血。按发病机制可分为红细胞内异常和红细胞外异常引起的溶血性贫血。

1. 按临床表现分类　①急性溶血：急性溶血性贫血起病急骤，短期大量溶血引起寒战、高热、头痛、呕吐、四肢腰背疼痛，紧接着出现血红蛋白尿，其后出现黄疸和其他严重贫血的症状和体征。由于红细胞大量破坏，其分解的产物对机体产生毒性作用，严重者可发生周围循环衰竭。红细胞破坏的产物可引起肾小管破坏坏死和管腔阻塞，导致急性肾衰竭。②慢性溶血：慢性溶血性贫血多为血管外溶血，发病缓慢，表现为贫血、黄疸和脾大三大特征。因病程较长，长期的高胆红素血症，患者可并发胆石症和肝功能损害。幼年起病可有骨骼异常等表现。

2. 按溶血场所分类　①血管内溶血：红细胞结构的完整性遭受破坏，在血液循环系统中就会被破坏。血管内溶血临床表现常较为明显，以急性溶血多见，多有腰背酸痛、高热并伴有血红蛋白血症、血红蛋白尿。也有慢性血管内溶血，可有含铁血黄素尿。见于阵发性睡眠性血红蛋白尿、红细胞破碎综合征、ABO 血型不合所致输血反应、阵发性冷性血红蛋白尿、部分感染（如恶性疟疾、梭状芽胞杆菌败血症）相关溶血性贫血、化学因子（砷、蛇毒、蜘蛛毒）引起的溶血性贫血、输注低渗溶液及热损伤引起的溶血性贫血。②血管外溶血：血管外溶血主要发生于脾，红细胞破坏可发生于单核-巨噬细胞系统，临床表现一般较轻，可有血清游离胆红素轻度升高，一般不出现血红蛋白尿，可有脾大。

【病理生理与临床表现】

贫血的病理生理学基础是血红蛋白减少，血液携氧能力减低，全身组织和器官发生缺氧变化等。首先体内相应的代偿机制发挥作用，例如脉率变快、心搏出量增加、呼吸加速、红细胞生成素分泌增多，以及血红蛋白与氧的亲和力降低等。有些脏器（如肾等）则发生血管收缩，使更多的血液流向缺氧较为敏感的器官如脑、心脏等。这些代偿作用加上氧供不足，引起一系列临床表现。红细胞内合成更多的2,3-二磷酸甘油酸（2,3-DPG），后者与脱氧血红蛋白的β链相结合，以降低血红蛋白对氧的亲和力，血红蛋白氧解离曲线右移，使组织获得更多的氧。轻、中度贫血患者持续一定时期后，可由于这种代偿机制而不表现明显的缺氧症状。

贫血症状的有无及轻重，除原发疾病的性质外，主要取决于贫血的程度及其发生的速度，同时也与患者年龄、有无其他心肺疾病以及心血管系统的代偿能力有关。贫血发生缓慢即慢性贫血，无心肺疾病基础，代偿机制可充分发挥，即使血红蛋白低达 80g/L 亦可无症状；有时低至 60g/L 以下才引起患者的注意。反之，如急性溶血和急性失血，虽然贫血不很严重，但由于发生较迅速来不及代偿，症状却很显著。儿童及年轻患者由于其心血管系统代偿功能良好，往往较年老患者容易耐受贫血的影响。

（一）一般表现　皮内毛细血管缺血所致的皮肤黏膜苍白，是贫血最常见的客观体征。但影响皮肤颜色的因素很多，除血红蛋白量外，还和皮内毛细血管分布和舒缩程度、皮肤色素和皮下组织含水量的多寡有关。因此单凭皮肤颜色判断贫血程度常有偏差，一般以观察指甲、手掌皮肤皱纹处，以及口唇黏膜和睑结膜等较为可靠。疲倦、乏力、头晕、耳鸣、记忆力衰退、思想不集中等都是贫血早期和常见的症状，可能由于神经系统及肌肉缺氧所致。贫血严重时可有低热和基础代谢率增高。

（二）呼吸系统　稍事活动或情绪激动即有气急。由于血红蛋白量减少，活动增加必然引起血氧含量进一步降低和二氧化碳含量增高，反射性地刺激呼吸中枢，发生呼吸急促。

（三）循环系统　轻度贫血时，循环系统变化不大。中度贫血患者常表现为窦性心动过速、心搏亢进、脉搏充实、脉压增宽、循环时间加速及心排出量增多等。肺动脉瓣或心尖区可听到中等响度的吹风样收缩期杂音，其产生原因与血液循环加速、血黏度以及缺氧后心肌张力降低有关。当心脏扩大时，杂音还可因二尖瓣和三尖瓣相对性关闭不全所致。当血红蛋白量低于 60g/L 时，约 30%的患者可有心电图改变，表现为低电压、ST 段压低、T 波平坦倒置，严重者甚至可有 QT 时间延长、心房颤动等。发生心律失常，要考虑是否合并有其他心脏疾患。严重贫血（血红蛋白低于 30g/L 以下）或贫血进展较速的病例，可有明显的全心扩大；以后由于心肌营养障碍，无法代偿日益增加的高输出量状态，最终导致充血性心力衰竭。当贫血被纠正后，上述心脏病变可获得一定程度的恢复。重度贫血患者即使无充血性心力衰竭，但由于血清白蛋白减少、毛细血管通透性增加以及肾血流量减少，引起水、钠潴留，可发生水肿。

（四）消化系统　贫血影响消化系统的功能和消化酶的分泌，出现食欲缺乏、恶心、呕吐、腹胀甚至腹泻。部分患者有明显的舌炎。消化系统表现除因贫血缺氧外，还与原发疾病有关。

（五）泌尿生殖系统　贫血时肾血管收缩和肾缺氧，可导致肾功能变化。早期有多尿、尿比重降低及血尿素氮增多，贫血严重时可出现蛋白尿。月经失调（闭经）和性欲减退也颇常见。除贫血的共同临床表现外，各种类型贫血的特殊表现分别在本节后各病中阐述。

【实验室检查】

实验室检查既是确立贫血的可靠方法，又是明确其类型的重要步骤。兹将贫血的常规实验室检查项目简述如下。各类贫血的特殊检查见本节后各病。

（一）红细胞参数　根据自动血细胞分析仪可获得血

红蛋白量、红细胞数、血细胞比容、红细胞平均体积(MCV)、红细胞平均血红蛋白量(MCH)、红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)及红细胞分布宽度(RDW)等参数，有助于贫血的形态学分类(表 20-2-2)。其中以 MCV 和 RDW 在贫血的分类中意义最大，MCV 是反映红细胞大小的参数，RDW 是反映红细胞大小不一程度的参数(参考值：RDW-CV 12%～14%；RDW-SD 37～47fl)，MCV 与 RDW 可用于 Bessman 贫血分类。

表 20-2-2　贫血的细胞形态学分类

类型	MCV(fl)	MCH(pg)	MCHC(g/L)	临床类型
大细胞性贫血	>100	>34	320～360	巨幼细胞性贫血、正常幼红细胞性大红细胞性贫血*
正常细胞性贫血	80～100	27～34	320～360	急性失血性贫血、溶血性贫血、再生障碍性贫血、骨髓病性贫血、慢性病贫血
小细胞、低色素性贫血	<80	<27	<320	缺铁性贫血、铁粒幼细胞性贫血、珠蛋白生成障碍性贫血、异常血红蛋白病和慢性病贫血

注：* 包括溶血性贫血、急性失血后贫血、肝病贫血、难治性贫血

（二）周围血液涂片　周围血液涂片检查对贫血的诊断具有重要价值，它不仅有助于贫血的形态学分类，而且能从中发现异形红细胞。红细胞有大小不均、小型红细胞增多且中央苍白区扩大，可诊断为低色素性贫血(hypochromic anemia)。球形红细胞增多，见于遗传性球形红细胞增多症(hereditary spherocytosis)和自身免疫性溶血性贫血(autoimmune hemolytic anemia，AIHA)，椭圆形红细胞增多见于遗传性椭圆形红细胞增多症(hereditary elliptocytosis)等，镰形红细胞见于镰状细胞贫血(sickle cell anemia)，口形红细胞见于遗传性口形红细胞增多症(hereditary stomatocytosis)等，棘形红细胞见于先天性无 β 脂蛋白血症和肝功能衰竭，靶形红细胞常见于珠蛋白生成障碍性贫血(thalassemia)。各种异形红细胞，如梨形、哑铃形、三角形甚至红细胞碎片，则提示微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia)的可能性。泪滴状红细胞可见于骨髓纤维化。出现幼粒幼红细胞是骨髓病性贫血(myelophthisic anemia)的重要依据。溶血性贫血周围血液可出现幼稚红细胞，但数量不多，1%左右，主要是晚幼红细胞，严重溶血时数量增多且可见豪-胶小体和幼粒细胞。由于网织红细胞和其他较不成熟红细胞自骨髓中大量释放到血液，故周围血液中大红细胞增多。

（三）网织红细胞计数　网织红细胞(reticulocyte)是晚幼红细胞脱核后的新生红细胞，系外周血刚出现 1～2 天的红细胞，在胞质内还残存核糖体等嗜碱性物质，应用煌焦油蓝或新亚甲蓝染色，镜检呈蓝色网状结构。应用荧光探针和残存的核糖核酸相结合，借仪器也能正确测定网织红细胞数，但外周血有幼红细胞出现时要影响测定值，此时仍应推荐手工测定。

网织红细胞计数是反映骨髓红系增生情况的重要指标，是临床上鉴别红系增生不良性贫血和溶血性贫血最简单的方法。溶血性贫血及急性失血性贫血，其贫血原因系外周性，骨髓代偿性增生功能良好，故网织红细胞数增高，溶血性贫血一般可达 5%～20%，除了溶血性贫血再障危象外，网织红细胞增高数和溶血程度相一致；在红细胞生成过程有障碍的贫血，网织红细胞数常不增多，甚至减少，再生障碍性贫血和纯红细胞再生障碍性贫血网织红细胞常有显著减少，骨髓幼红细胞无效增生即髓内过早凋亡，网织红细胞也减少，因此网织红细胞减少常提示贫血原因是骨髓性的。

由于网织红细胞的百分数受红细胞总数的影响，当外周血红细胞数减少时，可使网织红细胞百分数增高，但实际上从骨髓释放的网织红细胞并无增多，因此必须计算绝对值或纠正值才能反映真实情况。

网织红细胞绝对值($\times 10^9$/L)=[网织红细胞(%)×红细胞数($\times 10^{12}$/L)]/100，无贫血患者的正常参考值为(24～84)$\times 10^9$/L。

网织红细胞纠正值(%)=网织红细胞(%)×患者的血细胞比容/45。

临床上应用网织红细胞指标时都应报告绝对值，对有贫血的患者如网织红细胞<75$\times 10^9$/L 或更低，常提示贫血是低增生的或红系有成熟障碍；诊断纯红细胞再生障碍性贫血，网织红细胞绝对值要求低于 10$\times 10^9$/L；如网织红细胞绝对值>100$\times 10^9$/L 常提示贫血的性质为溶血性或出血性及营养性贫血补充治疗后红系的增生反应。应将网织红细胞绝对值、MCV 和 RDW 三项参数作为贫血患者的必检项目。

（四）骨髓象检查　根据骨髓增生与否，可将贫血分为增生性和增生不良性两大类。再生障碍性贫血属骨髓增生不良；缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血、溶血性贫血、急性失血性贫血骨髓增生良好，骨髓增生异常综合征贫血的骨髓增生多数也是良好的，幼红细胞比例增多；溶血性贫血骨髓幼红细胞增生常显著，粒红比例倒置，以中幼红和晚幼红细胞最多，形态多正常；单纯幼红细胞减少或阙如应疑及纯红细胞再生障碍性贫血或继发于肾脏及内分泌疾病的贫血。骨

髓涂片检查是确定巨幼细胞性贫血的重要方法，但出现幼红细胞巨幼样改变尚见于骨髓增生异常综合征贫血及红白血病等。骨髓涂片铁染色检查是诊断缺铁性贫血和铁粒幼细胞性贫血的重要依据，慢性病贫血有铁利用障碍（骨髓小粒可染铁增多，但铁粒幼细胞减少）。骨髓"干抽"常是诊断骨髓纤维化贫血的线索之一。

（五）溶血性贫血的一般实验室检查　溶血性贫血一般实验室检查的任务是确定患者是否存在溶血。临床常用的检查有：

1. 有关溶血性黄疸的检查　①血清非结合胆红素水平增加：大量溶血时，血清非结合胆红素增加，结合胆红素常少于总胆红素的 15%。由于肝脏清除胆红素的能力很强，黄疸仅轻度或中度，即使大量溶血时，一般也不超过 85.5μmol/L。血清胆红素浓度除了取决于血红蛋白分解的程度外，还与肝脏清除胆红素的能力密切相关。慢性溶血性贫血患者长期高胆红素血症，会引起肝功能损害，合并肝细胞性黄疸。②尿胆原增加：正常人每天从尿中排出的尿胆原为 0～5.9μmol。急性大量溶血时，尿胆原排出量明显增多。慢性溶血时，只有当肝功能减退时，尿胆原才会增加。③粪胆原排出增加：正常人每天从粪便中排出的粪胆原为 68～473μmol/L。当血红蛋白大量分解时，每日粪胆原排出量可多达 680～1700μmol/L，甚至可高达 2550μmol/L。

2. 有关血管内溶血的检查　①血红蛋白血症（hemoglobinemia）：正常血浆只有微量的游离血红蛋白，含量 1～10mg/L。当大量溶血时，主要是血管内溶血时可高达 1000mg/L 以上。由于血液标本在体外储存时容易造成溶血，游离血红蛋白检测的实际意义不大。②血红蛋白尿（hemoglobinuria）：血浆中的游离血红蛋白超过了结合珠蛋白所能结合的量时，多余的血红蛋白即可从肾小球滤出。当尿中没有红细胞而隐血阳性时，可认为有血管内溶血。血红蛋白尿需和大量肌肉损伤时出现的肌红蛋白尿进行鉴别，两者在常用的隐血试验中均呈阳性反应。肌红蛋白是小分子片段，极容易经肾过滤，不会在血浆中积蓄变成肉眼所见的红色，因此观察到血浆变成红色可有助于血红蛋白尿的确定。③含铁血黄素尿（hemosiderinuria）：被肾小管重吸收的游离血红蛋白，在近曲小管上皮细胞内被分解为卟啉、铁和珠蛋白。铁以含铁血黄素形式沉积在上皮细胞内，当细胞脱落随尿排出，即成为含铁血黄素尿。含铁血黄素尿主要见于慢性血管内溶血，急性血管内溶血时，含铁血黄素尿要几天后才阳性，并可持续一段时间。④血清结合珠蛋白降低：血清结合珠蛋白是血浆中的一组 α_2 糖蛋白，作用似血红蛋白的转运蛋白质，在肝内产生。正常血清含量为 500～1500mg/L。当血管内溶血后，1 分子的结合珠蛋白可结合 1 分子的游离血红蛋白。此种结合体很快地从血中被肝细胞清除。血清结合珠蛋白的降低可见于血管内溶血，亦可见于血管外溶血，特别是在微血管病性溶血性贫血时是最敏感的溶血指标，可出现在贫血或血红蛋白血症之前。血清结合珠蛋白降低也见于巨幼细胞性贫血、髓内溶血和肝病时，而在感染及恶性肿瘤中可升高。

3. 血清乳酸脱氢酶（LDH）　血清乳酸脱氢酶活性增加在其同工酶中以 LDH_2 增加为主，这与溶血性贫血时红细胞内酶（LDH_1、LDH_2、LDH_3）大量进入血浆有关。但很多原因可以引起 LDH 增高，因此 LDH 增高对溶血性贫血的诊断缺乏特异性。

4. 红细胞寿命缩短　红细胞寿命测定为诊断溶血的可靠指标，由于测定方法复杂，不作为常规检查。常用 ^{51}Cr、^{32}P-DFP 或 ^{3}H-DFP（二异丙基氟磷酸）标记红细胞。^{51}Cr 仅代表红细胞寿命指数。^{32}P-DFP 或 ^{3}H-DFP 测定比较接近红细胞的寿命，较 ^{51}Cr 为敏感，能检出轻微红细胞寿命缩短。红细胞肌酸是红细胞寿命的定量指标，因为年轻红细胞肌酸水平高于年老的红细胞，并且和红细胞年龄相一致，因此可作为溶血的指标，特别是血管内溶血。红细胞肌酸水平与网织红细胞数相关，持续时间比网织红细胞长，可达 20 天，且较敏感，在轻微溶血时网织红细胞还没有反应性升高而红细胞肌酸水平已经增加。

【诊断与鉴别诊断】

贫血的诊断一般分三个步骤：①贫血及其严重度的确立；②贫血的性质诊断，即属于何种贫血综合征；③贫血的病因诊断。

贫血及其严重度的确立依据外周血血红蛋白测定就能确立。贫血的性质诊断可以从贫血的形态学分类入手。小细胞低色素性贫血以缺铁性贫血最常见，因此可从铁代谢检查入手；如属铁利用障碍，要考虑慢性病贫血，如属体内铁过多，则可能是铁粒幼细胞性贫血或血红蛋白病，前者经骨髓涂片铁染色即可确诊，后者需要借助血红蛋白性质的检测。大细胞性贫血经骨髓检查可区分巨幼细胞性贫血和非巨幼细胞大细胞性贫血，后者见于急性失血性贫血、溶血性贫血、肝病贫血和内分泌功能减退性贫血，通过网织红细胞、血清维生素 B_{12}、叶酸及相关检查即可确定。正常细胞性贫血如有网织红细胞增高，除外急性出血性贫血后，主要是一组溶血性贫血综合征，由于后者最常见的是自身免疫性溶血性贫血，因此可从血清抗人球蛋白试验入手进行鉴别诊断；如网织红细胞不增多，多系骨髓造血过程有障碍所致的贫血，应仔细检查骨髓象。

伴有网织红细胞增高或伴有黄疸的贫血不一定都是溶血性贫血，需要注意鉴别诊断。贫血伴有网织红细胞增多尚可见于缺铁性贫血或巨幼细胞性贫血补充铁剂、维生素 B_{12} 或叶酸治疗有效时及失血性贫血时。无效造血（骨髓内溶血），周围血可出现幼红细胞，骨髓幼红细胞显著增生。体腔或组织内出血，也可出现贫血伴有无胆红素尿性黄疸、血清非结合胆红素增高。无胆红素尿性黄疸而无贫血，要和以非结合胆红素升高为主的家族性非溶血性黄疸（Gilbert 综合征和 Crigler-Najjar 综合征）、新生儿高胆红素

血症、药物诱发性高胆红素血症等鉴别。

贫血的病因诊断十分重要，目的是不要延误重要疾病特别是恶性肿瘤的诊断。贫血的病因诊断必须从详细询问病史、全面体格检查入手。短期内血红蛋白过速下降应疑及急性失血和急性溶血性贫血，许多遗传性贫血患者常自幼即有贫血史，月经期妇女以缺铁性贫血最常见，成年男性发生缺铁性贫血要高度怀疑胃肠道出血，老年人贫血特别是有有害物质暴露史者应高度怀疑骨髓增生异常综合征贫血。药物暴露史的询问也很重要，药物可致多种类型的贫血。不明原因的贫血患者大便潜血、肾功能检查、已婚妇女的妇科检查、农村来的患者的寄生虫检查等，均应视为常规检查。

【治疗】

1. 首先应强调病因治疗。尽快纠正出血的原因，才能彻底治愈出血性贫血。诊断为药物性贫血，应立即停药并绝对避免再次用药，则为最有效的措施。感染引起的贫血应积极控制感染。

2. 缺乏造血原料的贫血，如缺铁性贫血和营养性巨幼细胞性贫血等，应积极补充造血原料，如铁剂、维生素 B_{12} 或叶酸等，可获得良好效果。慢性血管内溶血增加铁丢失亦可补铁治疗。

3. 刺激红细胞生成的药物临床已肯定的有红细胞生成素(EPO)、司坦唑醇(康力龙)、十一酸睾酮、达那唑、丙酸睾酮等。重组人红细胞生成素(rHuEPO)治疗慢性肾衰竭贫血有显著疗效，对慢性病贫血也有一定效果。

4. 免疫抑制剂、肾上腺皮质激素或达那唑可用于温抗体型自身免疫性溶血性贫血，近期疗效较好。重型再生障碍性贫血，近年应用抗胸腺(淋巴)细胞球蛋白和环孢素治疗，疗效可与骨髓移植相比。免疫抑制剂亦可应用于其他免疫性贫血。

5. 异基因骨髓移植(allogenic bone marrow transplantation)对重型再障的疗效已公认，西雅图移植中心报告有效率已达 75%，中位生存期超过 5 年，为当前治疗重型再障最理想的方法。异基因骨髓移植也可用于先天性再障(Fanconi 贫血)、珠蛋白生成障碍性贫血及阵发性睡眠性血红蛋白尿，确切的疗效有待进一步总结。

6. 脾切除(splenectomy)可减少红细胞的破坏场所，用以治疗脾功能亢进所致的贫血和遗传性球形红细胞增多症有显著疗效，常为首选的治疗措施。温抗体型自身免疫性溶血性贫血用肾上腺皮质激素无效者，也可做脾切除术。部分血红蛋白病和红细胞酶缺陷所致溶血性贫血，也可考虑脾切除术。

7. 急性大量失血引起的贫血必须输血，以补充血容量。输血也可适用于严重和难治的贫血，但仅能取得暂时疗效。输血可引起各种不良反应，并有传播病毒性肝炎和艾滋病的危险，过多的输血又可发生含铁血黄素沉着症，所以输血治疗必须严格掌握适应证。缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血和某些溶血性贫血，经过适当治疗血红蛋白都能逐渐恢复，除非贫血极为严重或急需在短期内施行手术者，一般都不需输血。有些溶血性贫血，例如自身免疫性溶血性贫血或阵发性睡眠性血红蛋白尿，输血反可能加剧溶血反应，必须提高警惕。长期反复输血者必须重视去铁治疗。

8. 一般慢性贫血若代偿好、症状不多，仍可参加轻劳动。但当血红蛋白下降较速、贫血明显(一般低于 80g/L)、有症状或伴出血倾向者，应予适当休息。

参考文献

1. 张之南，沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 第 3 版. 北京：科学出版社，2007：1-4.

2. Hoffman R，Benz Jr EJ，Shattil SJ，et al. Hematology：Basic Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia：Churchill Livingstone，2009：439-446.

3. Goldman L，Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th. Philadelphia：Elsevier Saunders，2012：1031-1039.

第二节　再生障碍性贫血

林果为

再生障碍性贫血(aplastic anemia)简称再障，系由多种病因引起的骨髓造血功能衰竭症，导致骨髓有核细胞增生低下，红骨髓总容量减少，代以脂肪髓，但骨髓中无恶性细胞浸润，无广泛网硬蛋白纤维增生，临床上以全血细胞减少为主要表现的一组综合征。据国内 21 省(市)自治区的调查，年发病率为 0.74/10 万，慢性再障为 0.60/10 万，急性再障为 0.14/10 万。西方国家发病率低于我国，为 0.20/10 万。各年龄组均可发病，发病年龄有两个高峰：15～25 岁和 60～65 岁；男性发病率略高于女性。

【分类与分型】

分为先天性和获得性两大类，以获得性居绝大多数。先天性再障甚罕见。获得性再障可分为原发性和继发性两型，前者应称为自身免疫性再障，占大多数病例。又可按临床表现分型，国外按严重度不同分为严重型、极严重型和非严重型。重型再生障碍性贫血(severe aplastic anemia，SAA)的诊断标准(Camitta 标准)：①骨髓细胞增生程度＜正常的 25%；如≥正常的 25%但＜50%，则残存的造血细胞应＜30%。②血象须具备以下三项中的两项：中性粒细胞绝对值＜0.5×10^9/L；血小板数＜20×10^9/L；网织红细胞绝对值＜20×10^9/L。其中中性粒细胞＜0.2×10^9/L 者称极重型再生障碍性贫血(very severe aplastic anemia，VSAA)。我国早年以急性或慢性再生障碍性贫血(chronic aplastic anemia，CAA)分型。1987 年第四届全国再障学术会议上将急性再障称为重型再障Ⅰ型，慢性再障后期发生恶化者称为重型再障Ⅱ型。

【病因】

（一）药物 药物性再障有两种类型：①和剂量有关，系药物毒性作用，达到一定剂量就会引起骨髓抑制，一般是可逆的，如各种抗肿瘤药。其中细胞周期特异性药物主要作用于容易分裂的细胞，因此发生全血细胞减少时骨髓仍保留一定量的多能干细胞，停药后再障可以恢复；白消安和亚硝脲类不仅作用于进入增殖周期的细胞，而且也作用于非增殖周期的细胞，常导致长期骨髓抑制难以恢复。此外，无机砷、雌激素、苯妥英钠、吩噻嗪、硫尿嘧啶及氯霉素等也可以引起与剂量有关的骨髓抑制。②和剂量关系不大，仅个别患者发生造血障碍，多系药物的特异质反应，是自身免疫性的，常导致持续性再障。这类药物种类繁多，常见的有氯（合）霉素、有机砷、米帕林、三甲双酮、保泰松、金制剂、氨基比林、吡罗昔康（炎痛喜康）、磺胺、甲砜霉素、卡比马唑（甲亢平）、甲巯咪唑（他巴唑）、氯磺丙脲等。药物性再障最常见是由氯霉素引起的，据国内调查，半年内有服用氯霉素者发生再障的危险性为对照组的33倍，并且有剂量-反应关系。氯（合）霉素的化学结构含有一个硝基苯环，其骨髓毒性作用与亚硝基-氯霉素有关，它可抑制骨髓细胞内线粒体DNA聚合酶，导致DNA及蛋白质合成减少，也可抑制血红素的合成，幼红细胞质内可出现空泡及铁粒幼细胞增多。这种抑制作用是可逆性的，一旦药物停用血象即恢复。氯霉素也可引起和剂量关系不大的特异质反应，引起骨髓抑制多发生于服用氯霉素后数周或数月，也可在治疗过程中突然发生，这类作用往往不可逆。体外研究发现，氯霉素和甲砜霉素可抑制CFU-E和CFU-C的生长，因此很可能是通过对干细胞的毒性作用而引起再障。

（二）化学毒物 苯及其衍化物和再障的关系已为许多实验研究所肯定，苯进入人体易固定于富含脂肪的组织，慢性苯中毒时苯主要固定于骨髓，苯的骨髓毒性作用与其代谢产物（苯二酚、邻苯二酚）有关，酚类为原浆毒，可直接抑制细胞核分裂，所形成的半抗原可刺激免疫反应。改革开放以来，乡镇企业兴起，由于不注意劳动保护，苯中毒致再障的发病率有所上升。苯中毒再障可呈CAA，也可呈SAA，以后者居多。

（三）电离辐射 X线、γ线或中子可穿过或进入细胞，直接损害造血干细胞和骨髓微环境。长期超允许量放射线照射（如放射源事故）可致再障。全身照射超过700～1000cGy可致持久性再障，>4000cGy骨髓微环境被破坏，骨髓不能支持造血。

（四）病毒感染 病毒性肝炎和再障发病的关系已较肯定，称为病毒性肝炎相关性再生障碍性贫血（viral hepatitis associated aplastic anemia，VHAAA），是病毒性肝炎最严重的并发症之一，发生率不到1.0%，占再障患者的3.2%。80%的病例引起再障的病毒性肝炎亚型至今尚未明确（非甲、乙、丙、丁、戊），但20%的病例明确由乙型肝炎引起。肝炎相关性再障临床上有两种类型：急性型居多数，起病急，肝炎和再障发病间期平均10周左右，肝炎已处于恢复期，但再障病情重，生存期短，发病年龄轻，大多病毒性肝炎亚型不明确；慢性型属少数，大多在慢性乙型肝炎基础上发病，病情轻，肝炎和再障发病间期长，生存期也长。肝炎病毒对造血干细胞有直接抑制作用，还可致染色体畸变，也可通过病毒介导的自身免疫异常，病毒感染尚可破坏骨髓微循环。其他病毒如人类微小病毒B19、EB病毒等也有报道。

（五）免疫因素 原发性获得性再障已明确为自身免疫性再障。此外再障可继发于胸腺瘤、系统性红斑狼疮、嗜酸性筋膜炎和类风湿关节炎等，患者血清中可找到抑制造血干细胞的抗体。药物的特异质反应及病毒性肝炎相关性再障也是自身免疫性再障。

（六）遗传因素 先天性再障最常见的类型为Fanconi贫血（Fanconi anemia，FA），系常染色体隐性遗传性疾病，有家族性。贫血多发现于5～10岁，多数病例伴有先天性畸形，特别是骨骼系统，如拇指短小或阙如、多指、桡骨缩短、体格矮小、小头、眼裂小、斜视、耳聋、肾畸形及心血管畸形等，皮肤色素沉着也很常见。本病血红蛋白F（HbF）常增高。染色体异常发生率高，可见染色体断裂、缺失、染色单体互换、核内再复制、环形染色体畸变等；淋巴细胞培养加入DNA交联剂可显示大量染色体断裂，借此确诊患者中，37%的患者无先天性畸形，31%无贫血，7%两者皆无，故可诊断出不典型病例。34%的患者有克隆性染色体异常，依据累及基因的互补表型至少有13种亚型（分别为FANCA、FANCB、FANCC、……FANCN），其相应的累及基因也已全部被克隆出。患者DNA修复机制有缺陷，因此恶性肿瘤特别是白血病（MDS、AML）的发生率显著增高。10%的患儿双亲有近亲婚配史。

其他引起先天性再障的疾病有：先天性角化不良（dyskeratosis congenita），呈常染色体隐性遗传，多为10岁以下儿童发病，除全血细胞减少外，常具有指甲营养不良、皮肤色素沉着、口腔黏膜白斑三联症，其端粒长度变短；Shwachman-Diamond综合征（Shwachman-Diamond syndrome），呈常染色体隐性遗传，80%病例有*SBDS*基因突变，临床特征为胰腺外分泌功能不全和骨髓衰竭。这些先天性再障均具有发生MDS和AML高风险。

（七）阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH） PNH和再障的关系相当密切，甚至有称为再障-PNH综合征（参见本章第四节“阵发性睡眠性血红蛋白尿”）。

（八）妊娠 罕有病例报告，再障在妊娠期发病，分娩或人工流产后缓解，第二次妊娠时再发，似乎与妊娠激活了免疫反应有关。

【发病机制】

（一）造血干细胞减少或缺陷 大量实验研究证实，造

血干细胞缺乏或缺陷是再障的主要发病机制。再障患者不仅在骨髓涂片及活检中证实有形态可识别的造血细胞显著减少，且 $CD34^+$ 细胞也显著减少，骨髓祖细胞的体外培养显示 CFU-GM、BFU-E、CFU-E 与 CFU-GEMM 的集落形成均显著减少，并且有细胞丛/集落比值升高，长期培养起始细胞(LTC-IC)只有正常的 1%。临床和实验研究证实再障造血干细胞具有质的缺陷，其造血干细胞端粒长度缩短，再障与克隆性疾病之间的关系早已受到人们的关注，再障和 PNH 的关系密切，再障患者应用抗胸腺细胞球蛋白治疗后发展成克隆性疾病可高达 57%。

(二) 免疫异常 获得性再障应用抗淋巴细胞球蛋白和(或)环孢素等免疫抑制治疗后，至少有 50%～80%的患者获得缓解，患者骨髓祖细胞体外培养如去除 T 淋巴细胞可使集落生长恢复，说明造血干细胞量的减少很可能是免疫介导。再障骨髓中 T 淋巴细胞数量显著增多，活化 T 细胞的靶细胞可能是造血细胞。人类辅助性 T 细胞有 Th1 和 Th2 两种亚型，再障患者骨髓中 Th1 细胞增多，Th1 型效应细胞和效应因子增高，Th1/Th2 平衡向 Th1 偏移，导致 IFN-γ、IL-2 和 TNF-α 产生过多。通过对再障患者外周血及骨髓淋巴细胞造血抑制性克隆的研究，发现再障的发病仅与部分淋巴细胞克隆有关，很可能通过特定抗原刺激后而扩增的异常寡克隆淋巴细胞取代多克隆 T 淋巴细胞，能识别并杀伤表达该抗原的 $CD34^+$ 造血细胞，从而导致造血衰竭。再障骨髓寡克隆 T 细胞内及患者血清中均可检出含高浓度 IFN-γ 和 TNF-α。由于骨髓中 IFN-γ 和TNF-α 产生过多，诱导 $CD34^+$ 细胞上调 Fas 抗原的表达，通过 Fas/FasL(Fas 配体)启动凋亡，使骨髓 $CD34^+$ 细胞大量凋亡，从而引起造血干细胞减少。研究发现 SAA 发病存在遗传易感性，人白细胞(位点)DR 抗原(HLA-DR)某些基因型及细胞因子高产率多态性基因型，可能是 SAA 易感基因。近年来研究发现 SAA 患者免疫调节 T 细胞($CD4^+$ $CD25^+$ $Foxp^{3+}$)减少，Th1 细胞转录因子 T-bet 表达上调，并可激活 IFN-γ 基因转录，IFN γ 产生增多在 SAA 发病过程中起重要作用。

SAA 是以骨髓为靶器官，以细胞免疫异常为主的自身免疫性疾病，理论上引起这种异常细胞免疫的抗原应为造血干/祖细胞所特有，现已发现 Kinectin、PMS1、DRS1 及膜突蛋白是 SAA 潜在的靶抗原。

【病理】

(一) 再障的骨髓病变 主要是造血组织减少，红骨髓总容量减少，代以脂肪组织。正常成人骨髓造血组织与脂肪组织比例约为 1∶1，再障时多在 2∶3 以上。造血灶中造血细胞(指粒、红和巨核细胞系统)减少，而"非造血细胞"(指淋巴细胞、浆细胞、组织嗜碱细胞和网状细胞)增多。骨髓中有血浆渗出、出血、淋巴细胞增生及间质水肿。SAA 骨髓病变发展迅速而广泛；CAA 则呈渐进性"向心性萎缩"，先累及髂骨，然后是棘突与胸骨。CAA 尚存在代偿性增生灶，后者主要是幼红细胞增生伴成熟障碍。

(二) 骨髓以外脏器病变 尸检见皮肤、黏膜及内脏出血，脑出血的发生率为 52.6%。出血的主要原因是血小板减少和血管壁异常，血小板质也有异常，小型血小板占 50%。血中出现类肝素，蛋白 C 抗原含量及抗凝血酶Ⅲ活性增高。再障患者易并发各种感染，以革兰阴性杆菌包括大肠杆菌、铜绿假单胞菌及金黄色葡萄球菌为主。细菌入侵途径除皮肤、黏膜外，胃肠道屏障功能降低或因出血及黏膜溃疡也是重要的入侵部位。机体防御功能减退和粒细胞及单核细胞减少以及淋巴组织萎缩都有密切关系，后者以 SAA 为著，导致不同程度的细胞及体液免疫异常。反复输血者可见含铁血黄素沉着，甚至发生铁负荷过多。本病的死亡原因主要为颅内出血、心力衰竭、肺水肿及各种严重感染。

【临床表现】

(一) SAA 起病急，进展迅速，常以出血和感染、发热为首起及主要表现。病初贫血常不明显，但随着病程发展呈进行性进展。几乎均有出血倾向，60%以上有内脏出血，主要表现为消化道出血、血尿、眼底出血(常伴有视力障碍)和颅内出血。皮肤、黏膜出血广泛而严重，且不易控制。病程中几乎均有发热，系感染所致，常在口咽部和肛门周围发生坏死性溃疡，从而导致败血症。肺炎也很常见。感染和出血互为因果，使病情日益恶化，如仅采用一般性治疗多数在 1 年内死亡。

(二) CAA 起病缓慢，以贫血为首起和主要表现；出血多限于皮肤黏膜，且不严重；可并发感染，但常以呼吸道为主，容易控制。若治疗得当、坚持不懈，不少患者可获得长期缓解以至痊愈，但也有部分患者迁延多年不愈，甚至病程长达数十年，少数到后期出现 SAA 的临床表现。

【辅助检查】

(一) 血象 呈全血细胞减少，贫血属正常细胞型，亦可呈轻度大红细胞型。外周血片手工分类十分重要，红细胞形态应基本正常，仅见轻度大小不一，但无明显畸形及多染现象，无幼红细胞出现，绝对不会有幼粒细胞出现。网织红细胞显著减少。

(二) 骨髓象 应做多部位骨髓穿刺涂片检查并同时进行骨髓小粒分类计数。SAA 呈多部位增生减低或重度减低，三系造血细胞明显减少，尤其是巨核细胞和幼红细胞；非造血细胞增多，尤为淋巴细胞增多。CAA 不同部位穿刺所得的骨髓象很不一致，可从增生不良到增生象，但至少要有一个部位增生不良；如增生良好，晚幼红细胞(炭核)比例常增多，其核为不规则分叶状，呈现脱核障碍，但巨核细胞明显减少。CAA 可有轻度红系病态造血，但绝对不会出现粒系和巨核细胞病态造血。骨髓涂片肉眼观察油滴增多，骨髓小

粒镜检非造血细胞和脂肪细胞增多,一般在60%以上。

(三) 骨髓活组织检查和放射性核素 由于骨髓涂片易受周围血液稀释的影响,有时一两次涂片检查难以正确反映造血情况,而骨髓活组织检查(至少取2cm骨髓组织)估计增生情况优于涂片,可提高诊断的正确性,应作为诊断再障的必备条件。硫化^{99m}锝或氯化^{111}铟全身骨髓γ照相可反映全身功能性骨髓的分布,再障时在正常骨髓部位放射性摄取低下甚至消失,因此可以间接反映造血组织减少的程度和部位。

(四) 其他检查 流式细胞术检测骨髓$CD34^+$细胞数对鉴别再障和低增生MDS有重要意义,再障显著降低(<0.5%),低增生MDS则明显增高。造血祖细胞培养不仅有助于诊断,而且有助于检出有无抑制性淋巴细胞或血清中有无抑制因子。成熟中性粒细胞碱性磷酸酶活力增高,血清溶菌酶活力减低。抗碱血红蛋白量增多。染色体检查除Fanconi贫血染色体畸变较多外,一般再障属正常,如有核型异常须除外骨髓增生异常综合征。

【诊断与鉴别诊断】

参考1987年第四届全国再障学术会议修订的再障诊断标准如下:①全血细胞减少,网织红细胞绝对值减少,淋巴细胞相对增多。②一般无肝、脾大。③骨髓检查显示至少有一个部位增生减低或重度减低(如增生活跃,巨核细胞应明显减少及淋巴细胞相对增多,骨髓小粒成分中应见非造血细胞增多)。④能除外其他引起全血细胞减少的疾病,如阵发性睡眠性血红蛋白尿、骨髓增生异常综合征、自身抗体介导的全血细胞减少、急性造血功能停滞、骨髓纤维化、急性白血病、恶性组织细胞病等。

再障必须和下列疾病相鉴别:

(一) 阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria,PNH) 尤其是血红蛋白尿不发作者极易误诊为再障。本病出血和感染较少见,网织红细胞增高,骨髓幼红细胞增生,尿中含铁血黄素、糖水试验、Ham试验及蛇毒因子溶血试验呈阳性反应,成熟中性粒细胞碱性磷酸酶活力低于正常,外周血红细胞、中性粒细胞或淋巴细胞CD59和CD55标记率测定至少有二系血细胞CD59/CD55缺失率>10%等,均有助于鉴别。

(二) 骨髓增生异常综合征(myelodysplastic syndrome,MDS) 其中难治性贫血型极易和不典型再障相混淆,尤其是低增生MDS(骨髓活检骨髓细胞面积<20%)。MDS虽有全血细胞减少,但骨髓三系细胞均增生,巨核细胞也增多,三系中均可见有病态造血,染色体检查核型异常占31.2%,骨髓组织切片检查可见"幼稚前体细胞异常定位"(ALIP)现象。低增生MDS骨髓增生减低,但原始细胞数已>1%~20%,再障不应发现原始细胞。

(三) 低增生性急性白血病(hypoplastic acute leukemia) 多见于老年人,病程缓慢或急进,肝、脾、淋巴结一般不肿大,外周呈全血细胞减少,未见或偶见少量原始细胞。骨髓灶性增生减低,但原始细胞百分比已达白血病诊断标准。

(四) 纯红细胞再生障碍性贫血(pure red cell aplasia anemia) 溶血性贫血的再障危象和急性造血停滞,可呈全血细胞减少,起病急,有明确诱因,去除后可自行缓解,后者骨髓象中可出现巨原红细胞。慢性获得性纯红细胞再生障碍性贫血如有白细胞和血小板轻度减少,需注意和CAA作鉴别。

【治疗】

包括病因治疗、支持疗法和促进骨髓造血功能恢复的各种措施。以自身免疫性再障为例,非重型如不必依赖输血者治疗可以雄激素为主,辅以其他综合治疗,经过长期不懈的努力,能取得满意疗效,不少病例血红蛋白恢复正常,但血小板长期处于较低水平,临床无出血表现,可恢复轻工作。输血依赖的非重型再障首选环孢素(CsA)+雄激素治疗,6个月治疗无效者亦可选用ATG/ALG+CsA治疗。SAA预后差,一旦确诊宜及早(3周内)选用骨髓移植或抗胸腺球蛋白(ATG)/抗淋巴细胞球蛋白(ALG)+CsA治疗。治疗方案的选择可依据患者年龄及有无人类白细胞抗原(HLA)相配同胞供者(表20-2-3)。

表20-2-3 获得性原发性SAA治疗方案的选择

年龄 HLA相合同胞供者	<20岁		20~40岁		>40岁	
	有	无	有	无	有	无
一线治疗	MSBMT	IST	MSBMT	IST	IST	IST
二线治疗	IST或2次MSBMT	IST或MUDT或CBT	IST	IST或MUDT	MSBMT	IST,失败后才考虑MUDT

注:IST(immunosuppresive therapy):免疫抑制治疗;MSBMT(matched sibling bone marrow transplant):HLA相配同胞供者骨髓移植;MUDT(matched unrelated donor transplant):HLA相配非血缘供者移植;CBT(umbilical cord blood transplantation):脐血移植

(一) 免疫抑制剂治疗(immunosuppresive therapy,IST) 适用于年龄大于40岁或无HLA相配同胞供髓者的SAA。最常用的是抗胸腺球蛋白(ATG)和抗淋巴细胞球蛋白(ALG)。其机制可能主要通过去除抑制性T淋巴

细胞对骨髓造血的抑制。剂量因来源不同而异，马源 ALG/ATG 10～15mg/(kg·d)，兔源 ALG/ATG 2.5～3.75mg/(kg·d)，猪源 ATG 20～30mg/(kg·d)，共5天；用生理盐水稀释后先做过敏试验(单支 ATG/ALG 的 1/10 量置 100ml 生理盐水静脉滴注1小时)，如无反应然后缓慢从大静脉内滴注，全量在12～18小时内滴完；同时静脉滴注氢化可的松(100～200mg)，经另一静脉通道与 ATG/ALG 同步输注。患者最好给予保护性隔离。为预防血清病，宜在第5天后口服泼尼松 1mg/(kg·d)，第15天后减半，第30天停用。不宜应用大剂量肾上腺皮质激素，以免引起股骨头无菌性坏死。3～4个月以后评价疗效，无效确认后可进行第2次 ALG/ATG 治疗，须换用其他动物来源的制剂。单用治疗 SAA 的有效率可达 40%～60%，有效者 50%可获长期生存。不良反应有发热、寒战、皮疹等过敏反应，以及中性粒细胞和血小板减少引起的感染和出血，滴注静脉可发生静脉炎，血清病在治疗后7～10天出现。用药期间维持血小板＞10×10^9/L。因 ALG/ATG 具有抗血小板活性作用，故不能在输注 ALG/ATG 的同时输注血小板悬液。

环孢素(CsA)的作用机制主要通过阻断 IL-2 受体表达来阻止细胞毒性T淋巴细胞的激活和增殖，抑制产生 IL-2 和干扰素-γ。剂量为 3～5mg/(kg·d)，分两次口服。多数病例需要长期维持治疗，减量要缓慢，减量过快会增加复发风险。一般推荐疗效达平台期后持续服药至少12个月。对 SAA 的有效率也可达 40%～60%，出现疗效的时间也需要3个月。不良反应有消化道症状、肝肾毒性作用、多毛、牙龈肿胀、肌肉震颤，为安全用药宜采用血药浓度监测，安全有效谷浓度范围成人为 150～250μg/L，儿童为 100～150μg/L。

现代强烈免疫抑制治疗(指 ALG/ATG 和 CsA 联合治疗，CsA 口服可与 ALG/ATG 同时应用或 ALG/ATG 开始后4周用)已成为 SAA 的标准治疗，有效率可达 70%～80%，并且有效速度略快于单用 ATG，强烈免疫抑制治疗的疗效已可和骨髓移植相近，但前者不能根治，且有远期并发症，如出现克隆性疾病，包括 MDS、PNH 和白血病等。伴有明显 PNH 克隆(＞50%)的再障患者慎用 ALG/ATG 治疗；妊娠期不推荐使用 ALG/ATG，但可予 CsA 治疗；先天性再障对 IST 无效。

其他免疫抑制剂尚有单克隆抗T细胞抗体及吗替麦考酚酯(麦考酚酸酯，骁悉)等。大剂量静脉输注免疫球蛋白(HD-IVIG)，可封闭单核-巨噬细胞 Fc 受体，延长抗体包裹血小板的寿命，亦可封闭抑制性T淋巴细胞的作用，中和病毒和免疫调节效应，适用于 SAA 有致命出血表现伴血小板同种抗体阳性、血小板输注无效时，以及病毒相关性严重再障的治疗。国外有应用大剂量环磷酰胺[CTX 45mg/(kg·d)，连续4天]治疗 SAA，但治疗相关病死率高而未被推荐。但上述免疫抑制剂的疗效均不及 ALG/ATG 和 CsA。

(二) 骨髓移植(bone marrow transplantation, BMT) 是治疗 SAA 和 VSAA 的最佳方法，且能达到根治目的。移植后长期无病存活率可达 60%～80%，但移植需尽早进行，因初诊者常输红细胞和血小板，这样易使受者对献血员的次要组织相容性抗原致敏，导致移植排斥的发生率升高。一旦确诊 SAA 或 VSAA，具有 HLA 配型相合的同胞供者，年龄＜30岁，应首选异基因骨髓移植；如年龄在30岁以上的患者进行 BMT 并无优势。年龄在40～45岁的患者，应于2个疗程标准免疫抑制剂治疗失败后才考虑骨髓移植治疗。HLA 配型相合无关供者的骨髓移植适应证掌握必须严格，仅适用于无同胞供者且免疫抑制治疗失败的患者的二线治疗，并需要有采用高分辨技术配型Ⅰ类和Ⅱ类抗原完全相合的供者，要在有经验的骨髓移植中心进行治疗。外周造血干细胞移植不推荐用于 SAA 患者。Fanconi 贫血患者对放、化疗极为敏感，因此宜采用非清髓骨髓移植(BMT)。

(三) 雄激素 系治疗非重型再障不必依赖输血患者和先天性再障的首选药物。常用的雄激素有司坦唑醇(康力龙，stanozolol)，系 17α 烷基雄激素类；丙酸睾酮和十一酸睾酮(安雄)系睾丸素酯类。睾酮进入体内，在前列腺细胞内通过 5α-还原酶的作用，形成活力更强的 5α-双氢睾酮，促使肾分泌红细胞生成素，巨噬细胞产生粒-巨噬细胞集落刺激因子；在肝细胞内经 5β-还原酶作用生成 5β-双氢睾酮和本胆烷醇酮(etiocholanolone)，后两者对造血干细胞具有直接刺激作用，促使其增殖和分化。

因此雄激素必须在一定量残存的造血干细胞基础上才能发挥作用，对 SAA 常无效，对 CAA 有一定的疗效，但用药剂量要大，持续时间要长。丙酸睾酮 50～100mg/d 肌内注射；司坦唑醇 6～12mg/d 口服；十一酸睾酮(安雄)120～160mg/d 口服；十一酸睾酮注射液 0.25g 肌内注射，每周1次，首次 1.0g。疗程至少6个月以上。

国内报告的有效率为 34.9%～81%，缓解率为 19%～54%。红系疗效较好，一般治疗后1个月网织红细胞开始上升，随后血红蛋白上升，2个月后白细胞开始上升，但血小板多难以恢复。部分患者对雄激素有依赖性，停药后复发率达 25%～50%，复发后再用药仍可有效。丙酸睾酮的男性化副作用较大，出现痤疮、毛发增多、声音变粗、女性闭经、儿童骨成熟加速及骨骺早期融合，且有一定程度的水钠潴留。丙酸睾酮肌注多次后局部常发生硬块，宜多处轮换注射。17α-烷基类雄激素的男性化副作用较丙酸睾酮为轻，但肝毒性反应显著大于丙酸睾酮，多数患者服药后出现谷丙转氨酶升高，严重者发生肝内胆汁淤积性黄疸，少数甚至出现肝血管肉瘤和肝癌，但停药后可消散。

(四) 其他治疗 ①支持疗法：凡有可能引起骨髓损害的物质均应设法去除，禁用一切对骨髓有抑制作用的药物。积极做好个人卫生和护理工作。对粒细胞缺乏者宜保护性隔离，积极预防感染。输血要掌握指征，准备做骨髓移植

者，移植前输血会直接影响其成功率，尤其不能输家族成员的血。一般以输入浓缩红细胞为妥。严重出血者宜输入浓缩血小板，采用单产或HLA相合的血小板输注可提高疗效。拟行异基因造血干细胞移植者应输注辐照或过滤后的红细胞和血小板悬液。反复输血者宜应用去铁胺去铁治疗。重组人EPO无益于再障的治疗，尚无足够证据表明重组人TPO和IL-11治疗再障有效，G-CSF用于再障治疗的利弊一直存在争议，IST治疗方案中不宜常规加用G-CSF。②中医药：治宜补肾为本，兼益气活血。常用中药为鹿角胶、仙茅、仙灵脾、黄芪、生熟地、首乌、当归、苁蓉、巴戟、补骨脂、菟丝子、枸杞子、阿胶等。

【预防】

1. 对造血系统有损害的药物应严格掌握指征，防止滥用。在使用过程中要定期观察血象。

2. 对接触损害造血系统毒物或放射性物质的工作者应加强各种防护措施，定期进行血象检查。

3. 大力开展防治病毒性肝炎及其他病毒感染工作。

参考文献

1. 中华医学会血液学分会红细胞疾病（贫血）学组. 再生障碍性贫血诊断治疗专家共识. 中华血液学杂志，2010，31（11）：790-792.

2. 张凤奎，张莉，郑以州，等. 关于《再生障碍性贫血诊断治疗专家共识》的几点商榷. 中华血液学杂志，2011，32(5)：359-360.

3. Goldman L，Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：Elsevier Saunders，2012：1083-1089.

4. Matsui WH，Brodsky RA，Smith BD，et al. Quantitative analysis of bone marrow CD34 cells in aplastic anemia and hypoplastic myelodysplastic syndrome. Leukemia，2006，20：458-462.

第三节 纯红细胞再生障碍性贫血

林果为

纯红细胞再生障碍性贫血（pure red cell aplasia anemia，PRCA）简称纯红再障，系选择性影响骨髓红系前体细胞增殖和分化，引起单纯红系造血衰竭，而髓系、巨核系、淋系正常的一组少见贫血综合征。临床上可分为先天性和获得性两大类，后者又可分为急性自限型和慢性型两型。据国内综合报告共95例，其中先天性23例，合并胸腺瘤6例，继发性29例，原发性37例。

本症共同的临床表现是有严重进行性贫血，呈正常红细胞性或轻度大红细胞性贫血，伴网织红细胞显著减少（<1%，绝对值<10×10^9/L）或阙如，周围血白细胞和血小板数正常或接近正常；骨髓有核细胞并不减少，粒细胞和巨核细胞系列增生正常，但幼红细胞系列显著减少，甚至完全缺乏，应<5%。个别病例可见幼红细胞系列成熟停顿于早期阶段，出现原红细胞小簇且伴巨幼样变，但缺乏较成熟的幼红细胞。

（一）先天性纯红再障 Diamond-Blackfan贫血（Diamond-Blackfan anemia）90%于出生到1岁内起病。10%～20%的患者有家族史，为常染色体显性遗传，少数为隐性遗传。25%的患者有位于19q13.2染色体*DBA1*（RPS19）基因突变，其余35%病例发现位于8p23-22的*DBA2*基因突变。患儿生长发育迟缓，可有先天性畸形，如骨骼、心血管或泌尿生殖器畸形。患者红细胞腺苷脱氨酶和HbF升高，2%的患者最终发生急性白血病。80%的患儿对小剂量肾上腺皮质激素[泼尼松2mg/(kg·d)，口服]有效，白介素-3[5～10μg/(kg·d)，皮下注射]或甲氧氯普胺（10mg，每日3次口服，共4个月）亦有效。无效者可做HLA相合同胞供者异基因骨髓移植。

（二）急性自限型获得性纯红再障 多数以急性造血功能暂时停顿为主要表现。起病急，常在轻度感染后突然发生进行性全血细胞减少，网织红细胞剧度减少，其血象和骨髓象和再生障碍性贫血不能区别，有时在骨髓中可见巨大原始红细胞，经2～6周后自然恢复，恢复期网织红细胞上升，甚至出现反跳，髓象逐渐出现各期幼红细胞。称为急性造血停滞（acute arrest of hemopoiesis），如在原有慢性溶血性贫血基础上发生，原有溶血性黄疸亦可减轻，又称溶血性贫血的再生障碍危象（aplastic crisis）。其病因多数为病毒感染，特别是人类微小病毒（parvovirus）HPV-B19感染，可选择性感染和溶解红系祖细胞，溶血性贫血因骨髓红系增生，易为HPV-B19所侵犯，尤其是患者有免疫缺陷时。可测定血清HPV-B19的IgG、IgM抗体，两者均阳性表示有近期感染，最好测定病毒的DNA序列。再障危象亦可发生在EB病毒、肝炎病毒和腮腺炎病毒感染基础上。药物也能引起急性造血停滞，如磺胺类药物、氯霉素、苯妥英钠、异烟肼、硫唑嘌呤等，通过免疫机制或直接抑制造血细胞DNA合成引起。急性纯红再障尚可见于1～4岁小儿，数周后自愈，并无感染因素，称儿童暂时性幼红细胞减少症（transient erythroblastopenia of childhood，TEC）。病毒感染引起者应选用大剂量静脉用丙种球蛋白[400mg/(kg·d)，每3～4周1次]。药物引起应及时停药，停药后大多数病例会完全恢复。

（三）慢性获得性纯红再障 主要见于成人，系自身免疫机制导致PRCA，可通过T淋巴细胞或NK细胞介导，少数可通过自身抗体介导的红系抑制。可分原发性PRCA（原因不明，约占50%的病例）和继发性PRCA。后者可与许多疾病相关，包括：①胸腺瘤：10%～15%的患者伴有胸腺瘤（thymoma），仅5%的胸腺瘤患者有纯红再障；这些胸腺瘤多数系良性，少数为恶性；女性多见[女：男为(3～4.5)：1]。因此慢性型PRCA均应详细检查有无胸腺瘤，必须进行X线胸部后前位、侧位和20°斜位摄片，可检出

85%～90%的胸腺瘤，CT 扫描的检出率可达 100%。胸腺瘤诊断一旦确立应及早切除，术后贫血的缓解率仅 30%；如术后未获缓解者，应给予免疫抑制剂治疗。②淋巴增殖性疾病：PRCA 见于 6%的慢性淋巴细胞白血病，10%～15%的 T 细胞大颗粒淋巴细胞白血病，偶见于非霍奇金淋巴瘤和急性淋巴细胞白血病。③结缔组织病：PRCA 可见于系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、干燥综合征、混合结缔组织病、成人 Still 病。④重组人红细胞生成素诱发的纯红再障(epo-PRCA)：主要见于长期应用基因重组人红细胞生成素(epoietin-alpha)皮下注射后发生 PRCA，体内产生对 EPO 的中和抗体。诊断 epo-PRCA 应至少使用 EPO 三周以上，血清检出 EPO 抗体，并有中和 EPO 的能力，疑 epo-PRCA 应及时停药。⑤骨髓增生异常综合征(MDS)：PRCA 亦可是 MDS 首发表现，此系红系生成异常的克隆性疾病，并非免疫机制引起。

本病的治疗应及时选用免疫抑制剂。自身免疫因素引起的 PRCA，包括慢性淋巴细胞白血病或自身免疫性疾病，发现有抑制红系和中和 EPO 的抗体，可选用肾上腺皮质激素治疗。若为恶性肿瘤伴发者应积极治疗原发病。对 T 淋巴细胞介导的慢性获得性纯红再障应选用环孢素、抗淋巴细胞球蛋白或抗胸腺细胞球蛋白、环磷酰胺等免疫抑制剂，雷公藤总苷也可选用。环孢素的疗效高于再生障碍性贫血，应作为首选。应用免疫抑制剂治疗可使 66%以上的患者获得缓解，但复发率可达 80%。体内抗体滴度高者也可选用血浆置换术。达那唑(炔羟雄烯异噁唑，danazol)或 CD20 单克隆抗体(美罗华)亦可试用。为改善症状可输红细胞，长期反复输血者铁负荷过多发生率较高，宜及时选用去铁胺。

参考文献

1. 王天有. 急性造血功能停滞的研究进展. 小儿急救医学，2005，12(1)：75-76.

2. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：Elsevier Saunders，2012：1083-1089.

3. Hoffman R, Benz Jr EJ, Shattil SJ, et al. Hematology：Basic Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia：Churchill Livingstone，2009：395-400.

4. Casadevall N, Cournoyer D, Marsh J, et al. Recommendations on hematological criteria for the diagnosis of epoetin-induced pure red cell aplasia. Eur J Haematol，2004，73：389-396.

第四节　阵发性睡眠性血红蛋白尿

林果为　周建国

阵发性睡眠性血红蛋白尿(paroxysmal nocturnal hemoglobinuria，PNH)系获得性造血干细胞基因突变引起血细胞膜缺陷所致的慢性血管内溶血，常在睡眠时加重，可伴发作性血红蛋白尿、潜在的骨髓衰竭和血栓形成。

【病因与发病机制】

本病是一种获得性造血干细胞克隆性疾病。位于 X 染色体上的 *PIG-A* 基因发生突变，使造血干细胞及其分化成熟的各种血细胞生成糖化磷脂酰肌醇锚(GPI-Anchor)障碍，使得需要借助于 GPI 锚才能连接在细胞膜上的一组膜蛋白称为 GPI 锚连接蛋白(GPI-AP)缺失，其中包括一些补体调节蛋白，使异常血细胞对补体敏感而破溶。累及骨髓造血干细胞、红细胞、中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞、自然杀伤细胞和血小板都有共同缺陷。患者体内存在三种类型的红细胞：①Ⅰ型，对补体不敏感，即正常红细胞；②Ⅱ型：对补体轻度敏感，溶血敏感性是正常红细胞的 3～5 倍；③Ⅲ型，对补体高度敏感，溶血敏感性是正常红细胞的15～25 倍，红细胞寿命明显缩短，半衰期约 6 天。溶血程度的轻重与对补体敏感的红细胞所占比例密切相关。若Ⅲ型细胞占红细胞总量的半数以上，则经常有血红蛋白尿；若主要为Ⅱ型细胞，则可见间断的血红蛋白尿。PNH 红细胞的破坏是由补体在红细胞外激活形成 C5b-7，然后结合到红细胞膜上，再与 C8 及 C9 作用，产生 C5b-9(即膜攻击复合物，MAC)，破坏红细胞膜，导致溶血。许多因素如血液 pH 降低、离子强度减弱、蛇毒作用、抗 A 抗体、血镁浓度增加等均可使补体活化。正常红细胞有补体调节蛋白，能够保护红细胞免受自身补体的攻击，而 PNH 红细胞表面缺乏 18 种以上补体调节蛋白，故易受活化补体的攻击发生溶血。其中研究较清楚的补体调节蛋白有两种：①CD55 能下调 C3 转化酶的活力。当 PNH 血细胞缺乏 CD55，使 C3 转化酶活力增高，并引起 C3d 相关的血管外溶血。②CD59 可防止 C9 的聚合和膜攻击复合物的形成，PNH 血细胞缺乏 CD59，加速了 MAC 形成，引起血管内溶血。PNH 引起溶血的主要原因是 CD59 缺乏，而 CD55 的功能主要是防止补体的继续激活和放大。近来发现多数正常人群也有微量红细胞和中性粒细胞查出 *PIG-A* 基因突变和 CD55 及 CD59 缺失，不少血液病也可查出少量 CD55、CD59 缺失血细胞，但不发病，仅在造血功能衰竭时，才可能发病，这就是某些学者提出的 PNH 发病的双重打击学说。认为造血干细胞 *PIG-A* 基因突变是一种良性事件，PNH 患者体内具有病态血细胞和正常血细胞同时存在，PNH 异常克隆要经过扩增成为优势克隆才能发病。PNH 细胞的克隆扩增可能通过造血干细胞受到免疫攻击时 PNH 细胞存在逃逸机制或因二次突变获得抗凋亡机制。此外 PNH 血细胞还有其他 GPI 连接蛋白缺失，如 PNH 红细胞的乙酰胆碱酯酶活性显著降低，中性粒细胞碱性磷酸酶活力降低及缺乏中性粒细胞Ⅲ型 Fc 受体(FcRⅢb，CD16)，淋巴细胞缺乏 5′外核苷酸酶及相关抗原 3(LFA-3)，单核细胞 CD14 缺乏，PNH 细胞也缺乏尿激酶型纤溶酶原激活因子受体，从而导致纤溶

损害，易有血栓形成。

【临床表现】

本病虽少见，但近年发病有增多趋势。我国北方多于南方，半数以上发生于20～40岁的青壮年，个别发生于10岁以下及70岁以上（2～83岁）。男性患病多于女性。我国患者的临床表现与欧美病例有所不同，起病多隐匿缓慢，以贫血为首发症状较多，以血红蛋白尿起病者较少，血栓形成也比国外少。

（一）血红蛋白尿（hemoglobinuria） 约3/4患者在病程中可有血红蛋白尿发作，但以血红蛋白尿发作为首发症状仅占15.9%。可频发，每月1～4次，甚至连续发作数次；也可偶发，发作间隔在2个月，甚至半年以上；有的病例仅有尿隐血偶然阳性。以贫血为首发表现者，多在发病后半年至2年后进入血红蛋白尿发作期，最初较轻，发作次数少，以后逐渐加重，发作频繁。血红蛋白尿一般在晨起较重，呈红葡萄酒或红茶色、酱油样，轻者可无任何不适，重者有气短、面色苍白，腰腹部疼痛和发热等症状。睡眠后晨起较重。血红蛋白尿的诱发因素有药物（铁、氯化铵、阿司匹林、呋喃妥因、氯丙嗪、苯巴比妥、磺胺药、青霉素、有机碘造影剂等）、病毒感染、输血、过度疲劳、情绪波动、大量饮酒、摄入某些食物（如橘子、韭菜、食醋等）、月经或妊娠期、疫苗接种、手术等。一般血浆游离血红蛋白浓度超过300～400mg/L时，出现血红蛋白尿，因慢性血管内溶血，含铁血黄素尿阳性。血红蛋白尿和持续的含铁血黄素尿导致不同程度的铁丢失。

（二）贫血（anemia） 据北京协和医院资料，初诊时95%有贫血，54%呈全血细胞减少。PNH和再障关系相当密切，约25%～31%患者可以再生障碍性贫血起病，经过一定阶段出现PNH的表现；或患者以典型的PNH起病，以后在疾病过程中发生骨髓再生障碍；亦可PNH伴再障特征或再障伴PNH特征；都可称再障-PNH综合征，约占PNH病例的10%。

（三）感染 近半数患者易有继发感染，以支气管、肺部及泌尿生殖道感染较为常见，感染的原因与中性粒细胞减少及吞噬功能降低以及溶血导致单核巨噬细胞系统封闭有关。感染可诱发溶血或引起再障危象。

（四）血栓形成（thrombosis） 凡有严重溶血，具有较大PNH克隆的病例，易有血栓形成。欧美文献报道23.1%～49.7%患者在病程中可发生一次或一次以上血栓形成，而国内发生率（5.3%）较低，且血栓形成发生较晚，多为单发，主要在肢体表浅静脉，很少累及内脏血管，静脉比动脉多见，病情较轻，很少引起死亡。如病程中反复发生腹痛，可能与血栓形成有关，可见肠系膜血栓形成、脾栓塞、肝静脉血栓形成所致Budd-Chiari综合征；肺微血管血栓形成可致肺动脉高压；大脑静脉最易累及矢状窦血栓形成，见头痛、眼痛、眼乳头水肿、偏瘫等，皮肤静脉血栓形成可发生在身体任何部位，个别见附睾静脉血栓形成、周围肢体静脉血栓形成、肾静脉血栓形成等。血栓形成的原因与多种危险因素有关包括补体激活血小板功能异常，血管内反复溶血、红细胞释放ADP及一氧化氮（NO）的耗竭均可使血小板聚集增强、血浆凝血因子活性增高及纤溶受损。

（五）肾脏损害 多数患者有不同程度血尿、蛋白尿及肾功能减退，多在起病5年内发生。X线检查见肾脏外形单侧或双侧增大，密度较高，皮质梗死、增厚，肾乳头坏死。在严重血红蛋白尿发作期，可发生急性肾衰竭。

（六）其他 因溶血产生大量游离血红蛋白使NO耗竭致平滑肌功能障碍，引起吞咽困难、食管痉挛、腹痛及勃起障碍。脾常中度增大，肝轻度或中度肿大，少数病例由于长期大量溶血形成胆色素性结石。也有报告本病可合并肿瘤，包括淋巴瘤和白血病。伴有妊娠常可致流产、死胎，且妊娠可以诱发溶血发作，增加血栓形成的发生率，对母体有生命危险。

【实验室检查】

（一）血象 贫血程度轻重不一，重者血红蛋白低于50g/L，红细胞形态无特殊，伴溶血者可轻度大红细胞增多，大小不一，若伴缺铁，可见小细胞低色素改变。网织红细胞轻～中度增多，但不及其他类型溶血性贫血为高。中性粒细胞数常减少，感染时可升高，此与再障不同。白细胞碱性磷酸酶活力降低。血小板中～重度减少，约18%患者以出血为首发症状，约20%患者血小板数正常，血小板寿命多为正常。半数以上有全血细胞减少，以血红蛋白尿不发作组为著。

（二）骨髓象 呈增生象，幼红系增生；但也可增生在正常范围，甚至增生低下。骨髓象可存在二系或三系"病态造血"，故易误诊为骨髓增生异常综合征。

（三）尿 可有血红蛋白尿或尿潜血阳性，镜检无红细胞。含铁血黄素尿（Rous试验）常持续阳性。

（四）红细胞补体溶血试验

1. 酸溶血试验（Ham test） 其原理是PNH红细胞在酸化血清（pH 6.4）条件下易被替代途径激活的补体破溶，正常红细胞则否。如加入镁（一般加用250mmol/L氯化镁10μl）（即酸溶血改良试验），可提高试验的灵敏度。本试验特异性高，但灵敏度比糖水试验差，约10.4%PNH患者酸溶血试验始终阴性，个别患者常反复多次检查，才呈阳性反应。如使用血型不合的血清或酸化过度，或遗传性红细胞生成异常性贫血Ⅱ型时，可出现假阳性，宜加鉴别。

2. 糖水试验 PNH红细胞在等渗低离子强度的情况下易遭补体破坏引起溶血。本试验灵敏度高，但也可出现假阳性，特异性不及酸溶血试验。在PNH患者，溶血度一般自10%～80%，个别低达5%，某些白血病及骨髓纤维化患者，也可发生溶血，然溶血度一般<10%，故溶血度须超过30%才有诊断价值，在5%～10%为可疑。对酸溶血试

验阳性的遗传性红细胞生成异常性贫血患者，糖水溶血试验则呈阴性。

3. 蛇毒因子溶血试验　其原理是蛇毒因子能通过替代途径激活补体，对补体敏感的 PNH 红细胞发生溶血。本试验溶血度在一定程度上能反映 PNH Ⅲ型红细胞的多少，与临床上溶血程度成平行关系。其特异性强，敏感性优于酸溶血试验，但低于糖水试验。

4. 补体溶血敏感试验　检测使红细胞破溶所需的补体量，可直接测出三种类型 PNH 红细胞的量，诊断价值高，但方法烦琐。

（五）测定 GPI 锚连接蛋白　应用针对 GPI 锚连接蛋白包括 CD55、CD59、CD16、CD67、CD24 等的相应抗体做免疫荧光染色，以显微镜或流式细胞仪检测并计数缺乏这类膜蛋白的异常细胞比例，是诊断 PNH 最灵敏、特异的方法。PNH 患者不论外周血红细胞、中性粒细胞或骨髓单个核细胞 CD59 阴性细胞均＞10%，当 $CD55^-$ 或 $CD59^-$ 细胞占 3%～5%时即可检出，远较酸溶血试验敏感。在 PNH 患者的外周血中 $CD59^-$ 红细胞所占的比例较 $CD55^-$ 红细胞数高，故用 CD59 单抗测定比 CD55 单抗更敏感。测定中性粒细胞锚连接蛋白缺失要比红细胞检查更稳定，因后者 PNH 红细胞易被破坏而减少，前者不受输血影响。由于 PNH 异常源于造血干细胞，当外周血尚无 $CD59^-$ 细胞出现时，骨髓细胞中已可发现，故若检测骨髓细胞要比外周血更有价值。临床应用时宜同时分析多种锚连接蛋白缺失情况，因为单个锚连接蛋白缺乏亦见于遗传性 CD59 缺乏是 CD59 结构基因缺陷所致。

（六）嗜水气单胞菌毒素溶血试验　其原理是利用嗜水气单胞菌属的细菌产生的一种毒素（Aerolysin），它能与 GPI 锚连接，在细胞膜上形成通道，从而破溶正常细胞。而 PNH 细胞由于缺乏 GPI 锚，所以仍保持完好，细胞存留率与流式细胞仪测得的 CD59 阴性细胞数一致。技术的改进后制成了荧光素标记的前 aerolysin 变异体（FLAER），它可特异地结合 GPI 锚，但不形成通道，因此不会致细胞破溶，但可激发出荧光，通过流式细胞仪检测，该法有更高灵敏度和特异度，但不能用于红细胞的检测。

【诊断】

如临床表现符合 PNH，酸溶血、糖水、蛇毒因子或含铁血黄素尿试验中有任两项阳性；或仅一项阳性，但有 2 次以上阳性者即可诊断。本病漏诊、误诊率高，故须认真与遗传性球形红细胞增多症、自身免疫性溶血性贫血、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症所致的溶血、阵发性冷性血红蛋白尿、再生障碍性贫血、遗传性红细胞生成异常性贫血、骨髓增生异常综合征（MDS）等相鉴别。流式细胞术检测血细胞 CD55 和 CD59 正常对排除 PNH 有较高诊断价值。

经典型 PNH 指有明显血管内溶血而骨髓显著增生或增生正常者；而仅有小至中等量 PNH 细胞群，骨髓增生低下，无明显血管内溶血证据者属再障/PNH 综合征。

【治疗】

根治有赖于去除异常的克隆，适合者可作骨髓移植治疗，但不作为首选。治疗原则是促进正常造血功能的恢复，尽量避免诱发因素，控制急性溶血发作，防治并发症，希求在相当时间后发生缓解乃至痊愈。

（一）骨髓移植（bone marrow transplantation）　异基因骨髓移植是唯一可以治愈本病的方法，但 PNH 是种良性克隆性疾病，少数患者还可能自愈，而骨髓移植有一定风险，因此需谨慎考虑。目前认为仅适用于年轻、有重型再障或难以控制的重度溶血、反复血栓形成患者。移植成功率约 50%～70%，但移植早期病死率甚高，可达 33.3%。因此需寻找变通办法如采用非清髓预处理方法或从患者自体外周血分离出造血干细胞，用适当方法去除异常造血干/祖细胞，扩增正常造血干/祖细胞，然后回输，有望成为治疗本病的低风险方法。

（二）依库珠单抗（Eculizumab）　是一种人源化的单克隆抗体，可特异地与补体 C5 结合，阻止其活化，从而抑制膜攻击复合物的形成。对经典型 PNH 控制溶血，脱离输血依赖，防止血栓形成有明显疗效，已获得美国 FDA 和欧洲药物协会（EMEA）的批准应用于临床。具体用法：每周静脉输注 600mg，共 4 周，随后每两周输注 900mg，共 6 个月。但对再障/PNH 综合征疗效不明显。

（三）免疫抑制剂单独或联合应用　ATG、ALG、环孢素等免疫抑制剂治疗对伴有骨髓增生不良的再障/PNH 综合征有一定疗效，对经典型 PNH 无效。但必须注意 ATG/ALG 易诱发补体的激活。

（四）其他减轻溶血发作的方法

1. 糖皮质激素　作用机制可能与抑制替代途径的补体激活有关。剂量为泼尼松 20～60mg/d，溶血控制后可隔日口服 15～40mg 维持。急性溶血发作也可用氢化可的松 100～200mg/d 或地塞米松 10～15mg/d 静脉滴注，多数血红蛋白尿可在 1～3 天内消失，7 天内尿潜血转阴，为防止复发，改口服泼尼松维持。约 50%以上患者可能有效，若泼尼松应用 6 周后无效，可停用。

2. 小剂量化疗　有应用 6 巯嘌呤或苯丁酸氮芥加泼尼松或长春新碱、环磷酰胺和泼尼松联合或美法仑加泼尼松治疗以抑制 PNH 干细胞，但多数报告认为疗效不确定。

3. 维生素 E　每日 300mg，分 3 次口服，但效果并不肯定。

4. 尽量减少血红蛋白尿的诱发因素，并口服 $NaHCO_3$ 3g/d。

（五）贫血的治疗　PNH 贫血原因是多因素的，应视不同机制选择下列治疗。

1. 铁剂治疗　长期含铁血黄素尿和血红蛋白尿可导致缺铁，PNH 患者每日尿铁量约 0.1mg，是正常尿排铁量

的200倍，铁剂治疗后多有效，然给铁剂后，正常的与PNH红细胞均生成加速，这些新形成的大量PNH红细胞易诱发溶血，一般给铁剂治疗后5天左右会诱发溶血加重，为防止此不良反应，口服铁剂可从小剂量开始，为常规量的1/3，亦有人主张补充铁剂的同时，给泼尼松或酌情输注经生理盐水洗涤的红细胞，以抑制PNH红细胞的生成和释放，防止加重溶血。

2. 雄激素　雄激素治疗PNH有效，其作用是促进红系造血，并使红细胞生成素分泌增加。适用于红系中度生成不良的患者，约半数患者有效。常用有达那唑(Danazol) 200～600mg/d。

3. 输血　以纠正严重贫血，且通过输血可以抑制红细胞生成，减少PNH红细胞的产生。但宜注意输血会加重溶血。可输注去血浆的红细胞，或生理盐水洗涤后的红细胞悬液。

4. 补充叶酸。

(六) 血管栓塞的治疗可用肝素抗凝治疗　但须注意小剂量肝素可激活补体，加重溶血，血栓形成恶化，因此须尽快地转为双香豆素类药物抗凝治疗。也有应用链激酶及尿激酶溶栓治疗PNH伴血栓形成。右旋糖酐(大分子量142 000)疗效较好，在体外证实能抑制PNH溶血。也有报告应用阿司匹林、布洛芬等能抑制血小板环氧化酶，有效预防血栓形成。

(七) 基因治疗　有报告用反转录病毒载体将PIG-A基因转入PNH病态细胞，以修复GPI锚连接蛋白缺失的CD59，Hill等(2006年)用新合成的重组人CD59蛋白(rhCD59)黏附于细胞膜上，在体外实验中，成功修复了缺失CD59的PNH患者的红细胞，开辟了基因治疗新途径。

【病程与预后】

本病多呈慢性过程，中数生存期约10年，也有长达20年以上，个别至43年。极少数可呈急性病程，发病后数月即死亡。其预后与补体敏感的红细胞量、骨髓再生障碍程度及有无并发症相关。国内主要死因是出血和感染。国外是血栓形成。某些PNH患者随着年龄增长，病情可减轻，甚至达到完全缓解。约5%患者最终可演变为急性粒细胞白血病，个别患者可演变为骨髓增生异常综合征。

参考文献

1. 李秀，何明生. 阵发性睡眠性血红蛋白尿发病机制的研究进. 国际输血及血液学杂志，2010，33(3)：271-274.

2. 韩冰，赵永强. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症研究进展. 国际输血及血液学杂志，2009，32(6)：497-500.

3. Pu JJ，Brodsky RA. Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria from bench to bedside. Clin Trans Sci，2011，4(3)：219-224.

4. Brodsky RA. Advances in the diagnosis and therapy of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. Blood Rev，2008，22(2)：65-74.

第五节　铁缺乏症和缺铁性贫血

林果为

铁缺乏症(iron deficiency，ID)是体内长期铁负平衡的结果，最初引起体内贮存铁耗尽(iron depletion)，继之红系细胞内发生缺铁，称为缺铁性红细胞生成(iron deficient erythropoiesis，IDE)，最后才发生缺铁性贫血(iron deficiency anemia，IDA)。后者是体内贮存铁缺乏影响血红素合成所引起的贫血，其特点是骨髓、肝、脾等器官组织中缺乏可染铁，血清铁浓度、运铁蛋白饱和度和血清铁蛋白降低，典型的呈小细胞低色素性贫血。它是一种综合征，并非一种疾病。本症是最常见的营养素缺乏症，至今仍是世界各国普遍而重要的健康问题，尤其是发展中国家，其高危人群为妇女、婴幼儿和儿童。据复旦大学各附属医院流行病学调查，ID的患病率：6个月～2岁婴幼儿达75.0%～82.5%，育龄妇女为43.32%，妊娠3个月以上妇女为66.27%，10～17岁青少年为13.17%；以上人群IDA的患病率分别为33.8%～45.7%、11.39%、19.28%及9.84%。

【铁代谢】

(一) 铁稳态　铁是人体最丰富的必需微量元素之一，所有具有功能的细胞均含有铁，它广泛参与机体内的代谢过程，如氧的运输、细胞电子传递和能量代谢等。缺铁可引起血红素合成障碍导致IDA，缺铁也会影响含铁酶包括线粒体中细胞色素酶系统的活力以及肌红蛋白的合成。同时，机体还必须防止游离铁的毒害作用，后者可促发产生大量自由基。因此，人体存在严格的铁代谢调节机制，可以确保体内铁始终处于正常生理水平，称机体的铁稳态(iron homeostasis)。铁稳态关键依赖小肠铁吸收和机体铁需要之间的平衡。

(二) 铁的分布　正常成人含铁总量男性为50mg/kg体重，女性为40mg/kg体重。以成年男性为例，体内铁的62.1%组成血红蛋白，4%在肌红蛋白，31%以铁蛋白和含铁血黄素的形式储存，0.3%存在于参加细胞代谢的血红素酶类，0.1%为血液中的转运铁，2.5%为短暂结合于细胞膜或细胞间蛋白的易变池铁。成年女性的储存铁较男性显著减少，约1/3的人群储存铁阙如。

(三) 铁的吸收　国人每日普通饮食中所供给的铁量为15～30mg，其中5%～10%被吸收，吸收量约1mg/d，主要吸收部位在十二指肠和空肠上段。铁的吸收形式有两种：

1. 血红素铁　来自血红蛋白、肌红蛋白及动物食物的其他血红素蛋白。经胃酸和蛋白酶消化游离出血红素通过亚铁血红素携带蛋白，直接被肠黏膜细胞摄取，在细胞内经血红素加氧酶分解为原卟啉和铁。血红素铁的吸收一般不

受食物成分的影响，吸收率高。

2. 非血红素铁　来自铁盐、铁蛋白、含铁血黄素及植物性食物中的高铁化合物等。非血红素铁的吸收取决于铁原子的价数、可溶性及食物中螯合剂的存在。食物中的铁必须成为可溶性二价铁才易被吸收，胃酸可增加非血红素铁的溶解度，维生素 C 作为还原剂，动物蛋白质分解后的多肽或某些氨基酸都可与铁形成易于溶解的螯合物而利于吸收。植物性食物中的磷酸盐、植酸盐、茶叶中的鞣酸及咖啡中的一些多酚类化合物等，都可与铁形成难以溶解的盐类而抑制非血红素铁的吸收，蛋黄中的磷蛋白和卵黄高磷蛋白和铁结合后可溶性差而不易吸收。因此铁的吸收率因食物种类而异，动物性食物约为 20%～25%（蛋仅 3%），植物性食物的吸收率小于 5%（但大豆为 7%），人乳铁吸收率为 50%，牛乳仅 10%。

近年来研究表明在十二指肠上皮细胞内存在 4 种铁吸收相关蛋白：肠细胞色素 B（duodenal cytochrome b，Dcytb）、二价金属离子转运蛋白 1（divalent metal transporter 1，DMT1）、膜铁转运蛋白 1（ferroportin 1，Fp1）和膜铁转运辅助蛋白（hephaestin，Hp）（图 20-2-1）。十二指肠隐窝细胞（duodenal crypt cell）系感受人体铁变化信号的部位。当机体缺铁时隐窝细胞能接受这一信息，分化成熟为其子代细胞——肠上皮细胞，同时使后者 Dcytb、DMT1、Fp1 和 Hp 的表达增加，进而铁吸收量增加；相反，如体内铁过多时，十二指肠隐窝细胞也能感受这一信息，引起成熟肠上皮细胞上述 4 种铁吸收蛋白的表达减少，铁吸收量减少。Dcytb 和 DMT1 位于肠上皮细胞肠腔侧，而 Fp1 和 Hp 则位于肠上皮细胞的基底膜侧。Dcytb 系铁还原酶，可将食物中的三价铁还原成二价铁。DMT1 是细胞吸收二价铁的泵蛋白，在 DMT1 的介导下二价铁进入肠上皮细胞，以铁蛋白的形式储存在细胞内，或在 Fp1 和 Hp 的共同作用下穿过肠上皮细胞的基底膜进入血流。Fp1 参与肠上皮细胞的铁释放过程，Hp 蛋白质是一种铁氧化酶，将二价铁氧化成三价铁，因为进入血流运铁蛋白只能结合三价铁。

（四）铁的循环　人体铁代谢是在“封闭”系统内反复循环，铁重复被利用，除月经及上皮细胞脱落丢失铁外，人体无明显的生理性排泄铁，因此正常成年男性和绝经后妇女一般不会发生缺铁。

血浆铁有来自肠道吸收的外源性铁及由巨噬细胞和肝细胞释放的内源性铁，衰老红细胞及无效生成的红细胞被巨噬细胞吞噬后，所释放的铁约 80% 以上被重新利用，称巨噬细胞铁再循环。运铁蛋白是分子量为 79 500 的糖蛋白，属 β_1 球蛋白，主要由肝合成。1 分子运铁蛋白有 2 个结合三价铁的位点，可结合 1 个或 2 个铁离子。正常人运铁蛋白血浆浓度为 2.65～4.30g/L，应用间接法测定，即为总铁结合力，即血浆中能与铁结合的 β_1 球蛋白的总量。正常情况下仅以其总量的 1/3 与铁结合，这部分称血清铁，2/3 未与铁结合的运铁蛋白可称为未饱和的运铁蛋白（图 20-2-2）。运铁蛋白饱和度＝血清铁/总铁结合力×100%。

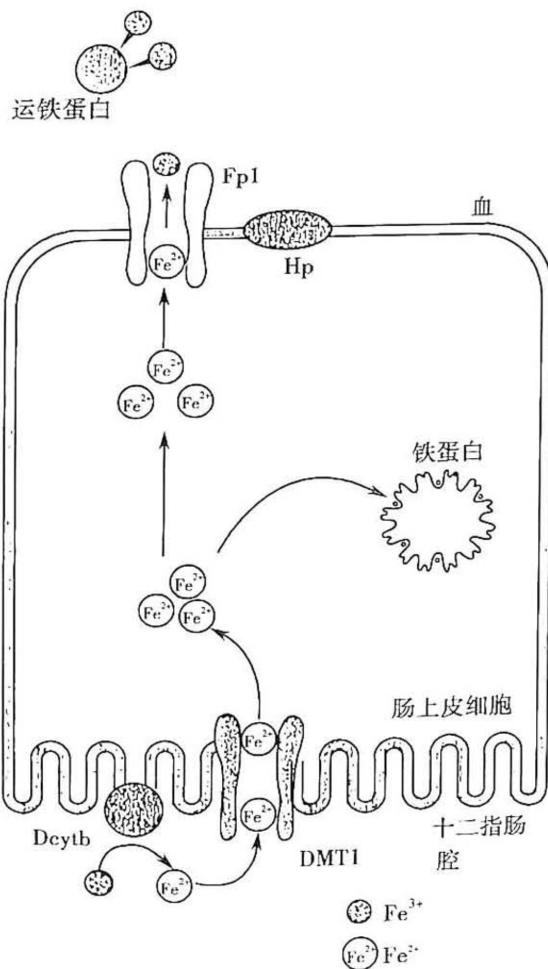


图 20-2-1　十二指肠上皮细胞铁吸收模式图

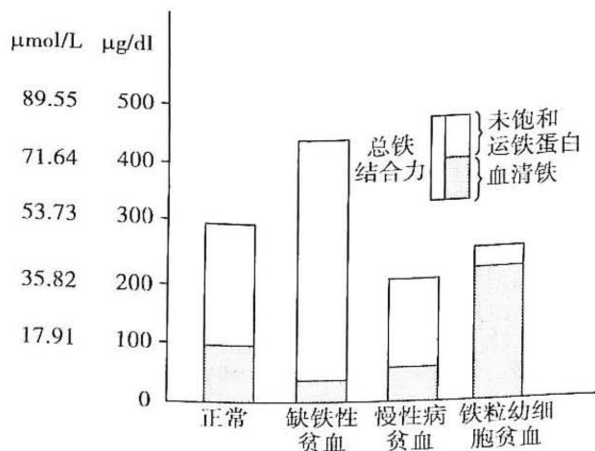


图 20-2-2　各种疾病血清铁和总铁结合力的比较

从肠道吸收的铁经与血液内运铁蛋白结合后，首先通过门脉系统到达肝，肝和单核-巨噬细胞系统是铁储存的主要部位。肝细胞膜上有两种运铁蛋白受体（transferrin receptor，TfR）：TfR1 和 TfR2，后者是最近才发现的。TfR1 和 TfR2 结构上最大的差别是后者无 3′端未翻译区的铁反应元件（iron responsive element，IRE）结构，TfR2 mRNA 的表达水平不受细胞内铁状况的调节，TfR2 介导的铁摄取

是肝细胞获得铁的主要途径，但 TfR2 的生物学功能可能主要在于铁稳态的调控。铁的贮存形式有铁蛋白和含铁血黄素两种。脱铁蛋白的分子量为 440 000，系由 24 个多肽亚单位组成的一个中空球形蛋白质，腔内可贮存 4300 个铁原子。异铁蛋白系由两种亚单位（L 和 H）按不同的比例构成，心型铁蛋白主要含 H 亚单位，是一种酸性铁蛋白；肝脾铁蛋白主要由 L 亚单位构成，是一种碱性铁蛋白。血清铁蛋白主要是碱性铁蛋白，由巨噬细胞释放出来；红细胞内铁蛋白则由酸性和碱性铁蛋白组成，且前者为后者的 10 倍。铁粒幼细胞中的铁颗粒即为聚合的铁蛋白。含铁血黄素是变性或部分去蛋白质的铁蛋白聚合形成的不溶性含铁复合物，骨髓中可染铁即分布于骨髓小粒的含铁血黄素。

幼红细胞摄取运铁蛋白铁也需具备运铁蛋白受体。红系的受体数以中期幼红细胞为最多，网织红细胞具有100 000受体/细胞，受体可随细胞成熟而丢失。运铁蛋白受体（transferrin receptor，TfR）是一种跨膜糖蛋白。单铁或双铁运铁蛋白和受体结合后，通过胞饮方式进入细胞内非溶酶体囊泡，在囊泡内通过质子泵使 pH 从 7.4 下降为 5.5，铁被离解，而运铁蛋白和受体重新被运送到细胞表面，运铁蛋白被释放而重新被利用，铁被细胞所摄取。进入幼红细胞的铁在线粒体上与原卟啉结合形成血红素，多余的铁以铁蛋白形式贮存于幼红细胞中。

（五）铁代谢的调节 近年来新发现的一种由肝产生的含 25 个氨基酸的多肽，称为 hepcidin，可调节小肠铁吸收、巨噬细胞铁再循环及肝铁的动用，是调节体内铁稳态的重要的铁调节激素。HFE 蛋白（系遗传性血色病基因编码的蛋白）与 β_2-微球蛋白（β_2-M）相结合后才能完成其跨膜过程，并与运铁蛋白受体紧密相连，形成 β_2-M/HFE/TfR1 复合物。当体内铁过多时，十二指肠隐窝细胞通过 TfR 摄取运铁蛋白结合铁，形成 β_2-M/HFE/TfR1 复合物，下调 DMT1 和 Fp1 表达，从而使肠上皮细胞铁吸收减少。Fp1 是肠上皮细胞、巨噬细胞和肝细胞膜的铁输出蛋白，hepcidin 与之结合后，通过内化在胞质内降解，使膜上 Fp1 表达量降低，从而将铁锁定在细胞内。因此，hepcidin 是一种小肠铁吸收和巨噬细胞、肝细胞铁释放的负调控因子。上调 hepcidin 产生的因素是铁和炎性细胞因子，下调因素是缺氧。

细胞内铁代谢的调节，系通过调节运铁蛋白受体和脱铁蛋白的合成来实现的。运铁蛋白受体和脱铁蛋白的 mRNA 存在一个特殊的干-环样结构，称为铁反应元件（IRE）。铁调节蛋白（iron regulatory proteins，IRPs）是调节细胞内铁稳态的调节蛋白。当细胞内缺铁时，IRPs 和 IRE 结合，可防止运铁蛋白受体 mRNA 被酶消化，达到稳定 TfR mRNA，同时使铁蛋白 mRNA 翻译铁蛋白受抑制，从而使 TfR 合成增加而脱铁蛋白合成减少。当细胞内铁过多时，IRPs 不与 IRE 结合，从而使 TfR mRNA 酶解，使 TfR 合成减少而脱铁蛋白合成增加（图 20-2-3）。

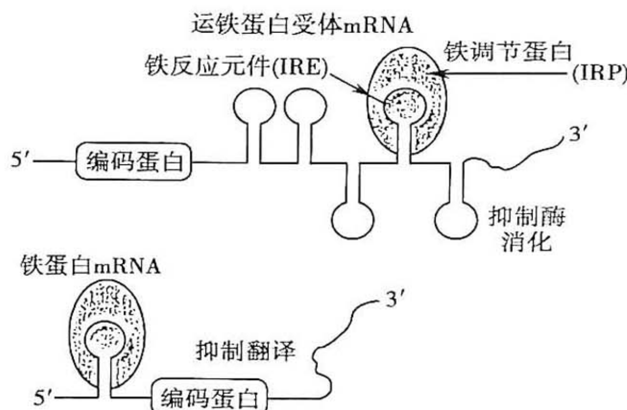


图 20-2-3 细胞内铁代谢调节图

【病因】

（一）营养因素 因饮食中缺乏足够量的铁或食物结构不合理，导致铁吸收和利用减低。国人食物结构中血红素铁含量较西方饮食为低，饮食中供铁量以非血红素铁为主，并且含有大量抑制非血红素铁吸收的物质。据调查国人膳食中供铁量并不少，甚至可超过推荐摄入量的 1 倍以上，但铁来源的食物构成不合理，仅 20% 的铁来源于动物食品。当生理性铁需要量增加时，如婴幼儿、青少年、月经期妇女、孕妇和哺乳期妇女，就容易发生营养性 IDA。婴幼儿尤为早产儿和孪生儿，如给牛乳喂养又不及时添加辅食品则极易发生缺铁。妇女一次月经平均失血量 40～60ml，相当于 20～30mg 铁，因此需铁量比男性多，为 2mg/d；妊娠期为供应胎儿所需及分娩时失血所丢失的铁，估计一次正常妊娠要额外增加 960mg 铁，妊娠中、后期需铁量达 4～6mg/d，单纯从饮食中是难以获得的。

（二）慢性失血 慢性失血是 IDA 最常见的病因之一。如按每毫升血含铁 0.5mg 计算，慢性长期失血即使每天失血量少至 3～4ml，也足以引起缺铁。胃肠道出血是成年男性引起缺铁最常见的原因，女性仅次于月经量过多，包括痔出血、消化性溃疡出血、食管裂孔疝、消化道憩室和息肉、食管或胃底曲张静脉破裂出血、阿司匹林引起的胃肠道出血。IDA 常是胃肠道肿瘤的首发表现。在农村，钩虫感染是引起慢性消化道失血的重要原因。特别要注意，即使粪隐血试验多次阴性，也不能除外潜在的消化道出血。妇女缺铁的常见原因是月经量过多，包括宫内置节育环、子宫肌瘤和月经失调引起的月经量过多。血尿、咯血和肺泡出血以及儿童期的反复鼻出血也是慢性失血的常见原因。多次发作的血红蛋白尿，见于阵发性睡眠性血红蛋白尿、心脏人工瓣膜和行军性血红蛋白尿，可致慢性缺铁。其他尚有反复献血以及慢性肾衰竭患者接受血液透析治疗等，都可导致缺铁。

（三）吸收障碍 常见于胃全切除和胃次全切除后数年发生缺铁，其原因和术后食物进入空肠过速特别是毕氏

Ⅱ式手术食物绕道十二指肠直接进入空肠，以及胃酸过低有关，消化性溃疡长期服用 H_2 受体拮抗药或质子泵抑制剂不致引起 IDA，但萎缩性胃炎可影响铁的吸收。慢性腹泻或小肠吸收不良综合征，特别是累及十二指肠和近端空肠的小肠疾病，不仅引起铁吸收不良，并且随着大量肠上皮细胞脱落而失铁。

（四）其他　流行病学调查证实幽门螺杆菌（Hp）感染可能是原因不明 IDA 的病因，且口服铁制剂常失效，Hp 根治后，口服铁剂疗效恢复。慢性病贫血常有功能性缺铁，这是指患者体内总铁量并不少，但铁被锁定在巨噬细胞，不能释放供幼红细胞合成 Hb 用，造成铁利用障碍。遗传性 IDA 甚为罕见，如编码 DMT1 基因发生突变；*TMPRSS6*（一种Ⅱ型穿膜丝氨酸蛋白酶，可抑制 hepcidin 的生成）突变，引起铁吸收和再循环障碍，导致铁剂治疗无效的 IDA（iron-refractory iron deficiency anemia，IRIDA）。

20

【临床表现】

IDA 的临床表现除因贫血引起组织器官缺氧导致贫血的一般性表现外，还有因组织缺铁导致的各种临床表现。因为许多影响细胞氧化还原过程的酶含有铁或为铁依赖酶，包括血红素蛋白类：细胞色素 C、细胞色素 C 氧化酶、过氧化氢酶、过氧化物酶等；以及铁-黄素蛋白类：细胞色素 C 还原酶、NADH 脱氢酶、黄嘌呤氧化酶、琥珀酸脱氢酶等。上述诸酶的活力降低可产生多方面的临床表现：①可引起患儿精神发育和行为改变，这可能和单胺氧化酶活力降低、儿茶酚胺代谢紊乱有关；②劳动耐力降低，可能和细胞色素 C 及线粒体中 α-甘油磷酸氧化酶活力降低、肌红蛋白量减少、影响骨骼肌氧代谢有关；③细胞免疫功能减弱，中性粒细胞杀菌能力减低；④抗寒能力降低，三碘甲腺原氨酸（T_3）水平减低。严重 IDA 可致黏膜组织变化和外胚叶营养障碍，出现口炎、舌炎、萎缩性胃炎和胃酸缺乏，皮肤干燥、毛发干枯脱落、指甲扁平、脆薄易裂和反甲，甚至出现吞咽困难及异食癖。缺铁和感染的关系有待澄清，缺铁患儿易发生感染，但也有认为缺铁患者补铁后感染反而增多。

【实验室检查】

（一）血象　本症早期无贫血。贫血轻时呈正常红细胞性，严重时呈典型的低色素小细胞性贫血。成熟红细胞大小不一，中心淡染区扩大。红细胞分布宽度（RDW）>0.14。网织红细胞计数大多正常，亦可减低或轻度升高。白细胞计数正常，如近期内有大量出血，中性粒细胞和血小板可增多，钩虫病患者嗜酸性粒细胞轻度增多，贫血严重的小儿患者血小板可减少。

（二）骨髓象　幼红细胞轻度或中度增生，中幼红细胞比例增多。贫血严重的患者幼红细胞体积偏小、核染色质致密，胞质减少、染色偏蓝、边缘不整齐，有血红蛋白形成不良的表现。骨髓铁染色显示骨髓小粒可染铁消失，铁粒幼红细胞低于 15%。富含骨髓小粒的涂片铁染色缺乏可染铁，是诊断缺铁的金标准。

（三）血清铁和总铁结合力测定　测定方法有双吡啶法和菲罗啉法两种，总铁结合力（total iron binding capacity，TIBC）用间接方法表示血清运铁蛋白浓度，后者也可用放射免疫法直接测定。IDA 时，血清铁<8.95μmol/L（50μg/dl），TIBC>64.44μmol/L（360μg/dl），运铁蛋白饱和度（transferrin saturation，TS）<0.15。血清铁并非是缺铁的灵敏指标，且有昼夜变化，早晨高而夜间低，标本易被铁污染，炎症性疾病、结缔组织病和恶性肿瘤都可使血清铁降低，肝细胞坏死可使血清铁升高。TIBC 测定值较稳定。运铁蛋白饱和度<0.15 是 IDE 的指标。

（四）血清和红细胞内碱性铁蛋白测定　常用放射免疫双抗体法测定，红细胞铁蛋白要先分离纯化红细胞制备悬液。实验证明血清铁蛋白（serum ferritin，SF）和体内贮铁相关性极好，1μg/L 的 SF 相当于 8～21mg 贮铁，可作为贮铁缺乏的指标。诊断单纯性缺铁一般认为 SF<20μg/L 表示贮铁减少，<12μg/L 为贮铁耗尽；红细胞碱性铁蛋白<6.5μg/细胞作为缺铁指标。SF 系反映缺铁较敏感的指标，可用于早期诊断和人群的筛检。但 SF 易受感染、炎症、结缔组织病、肿瘤和肝疾病的影响而升高，而红细胞碱性铁蛋白则较少受上述因素的影响，更能正确地反映贮铁状态，可用于合并上述因素非单纯性缺铁的诊断。

（五）红细胞游离原卟啉和血液锌原卟啉测定　缺铁时原卟啉Ⅸ在红细胞内堆积，在铁络合酶作用下形成锌原卟啉，采用全血锌原卟啉（ZPP）血液荧光计测定，正常参考值<0.96μmol/L（60μg/dl）全血，如采用加酸提取法，锌原卟啉即转变成游离原卟啉，应用荧光分光光度计测定即为红细胞游离原卟啉（FEP），正常参考值<0.9μmol/L（50μg/dl）全血。缺铁时 ZPP 和 FEP 均可升高，一般 FEP>1.78μmol/L（100μg/dl）全血可作为 IDE 的指标。有人认为应用 FEP/Hb 或 ZPP/血红素比值作为 IDE 的指标更为妥当。FEP 和 ZPP 升高尚见于铅中毒、慢性感染、炎症、恶性肿瘤和铁粒幼细胞性贫血等。

（六）血清运铁蛋白受体测定　可以直接测定骨髓幼红细胞受体的表达水平，亦可测定脱落入血浆的受体浓度。血清可溶性运铁蛋白受体（sTfR）测定是迄今反映 IDE 的最佳指标，sTfR 水平不受炎症、肝病和妊娠等因素的影响，可以较正确地反映缺铁，因此可用于妊娠期缺铁和慢性病贫血合并缺铁的诊断，其灵敏度和特异度均优于 SF。一般 sTfR 浓度>26.5nmol/L（2.25μg/ml）可诊断缺铁。sTfR 的水平也可反映贫血患者骨髓幼红细胞的生成情况。有认为采用复合参数如 sTfR/SF 和 sTfR/logSF，尤其是后者更有助于慢性病贫血伴缺铁的诊断。

（七）网织红细胞血红蛋白量（reticulocyte hemoglobin content，CHr 或 Ret-He）测定　采用 BAYER ADVIA 120 全自动血液分析仪可测定 CHr，诊断缺铁的标准为～

28pg。由于伴急性时相反应的 IDA，诊断较困难，传统的指标有缺点，采用联合试验（CHr、sTfR、SF）能较好地鉴别 IDA 和慢性病贫血的功能性缺铁。由于网织红细胞只存在几天就发育为红细胞，因此测定 CHr 可以很快确定治疗效果。

【诊断与鉴别诊断】

IDA 的诊断包括两个方面：确立是否系缺铁引起的贫血和明确引起缺铁的病因。典型的 IDA 诊断不难，可根据病史、典型的低色素性贫血形态学改变以及缺铁指标阳性而获得诊断。对早期缺铁的诊断需借助于实验室检查，常用的诊断标准为：单一 SF≤12～20μg/L 为贮铁缺乏，如加上下列三项指标[FEP＞1.78μmol/L（100μg/dl）全血，FEP/Hb＞4.5μg/gHb 和 TS＜0.15]中两项异常，即可诊断为 IDE。铁剂治疗试验也是确定本症的方法之一。

低色素性贫血（hypochromic anemia）尚可见于珠蛋白生成障碍性贫血、血红蛋白病和铁粒幼细胞性贫血等。功能性缺铁（functional iron deficiency）和肾衰长期血透患者，也可有小细胞低色素贫血，都需注意鉴别。珠蛋白生成障碍性贫血和血红蛋白病，血清铁、TS、SF 和骨髓可染铁均增多。铁粒幼细胞性贫血血清铁增高而 TIBC 降低，骨髓涂片铁染色可见典型的环形铁粒幼细胞。慢性病贫血（ACD）血清铁减低，TIBC 正常或减低，SF 正常或增高，骨髓小粒可染铁增多，铁粒幼细胞减少。MCV＜72fl 者 ACD 甚罕见，而 IDA 则常见。

【治疗】

（一）病因治疗 IDA 的治疗原则是补充足够的铁直到恢复正常铁贮存量，以及去除引起缺铁的病因。病因治疗相当重要，因为 IDA 是一种综合征，不能只顾补铁治疗而忽略其基础疾病的治疗，例如延误了胃肠道肿瘤的诊断和治疗，其后果是不堪设想的。

（二）口服铁剂 是治疗 IDA 的首选方法。口服铁剂的种类很多，如硫酸亚铁（每片 0.3g，含元素铁 60mg）、富马酸亚铁（每片 0.2g，含元素铁 66mg）、葡萄糖酸亚铁（每片 0.3g，含元素铁 34.5mg）、10%枸橼酸铁铵（每毫升含元素铁 20mg）、右旋糖酐铁（每片 25mg，含铁量 35%）、多糖铁复合物（力蜚能，每胶囊 150mg，含铁量 46%）和琥珀酸亚铁（每片 0.1g，含铁量 35%）等。至今仍认为硫酸亚铁是口服铁剂中的标准制剂，但它是无机铁剂，故胃肠反应大，主要和含有的游离铁离子有关；有机铁剂反应小，其中以多糖铁复合物最小；琥珀酸亚铁不仅含铁量高且吸收好，生物利用度高，不良反应又小。成人治疗剂量以每天 150～200mg 元素铁为宜，预防剂量每天 10～20mg 元素铁。为减少硫酸亚铁的胃部刺激反应，可改变剂型和投药时间；如硫酸亚铁控释片（福乃得，每片 0.5g，每日 1 次），铁在 1～2 小时内释放，在离开上段空肠前完全释放；硫酸亚铁可以在餐后服用，但餐后服用在一定程度上会影响铁剂的吸收，为减少胃部刺激反应也可从小剂量开始服用。较大剂量维生素 C（每 30mg 铁剂至少口服 200mg）或琥珀酸可增加铁剂的吸收，铁剂忌与茶同服，钙盐及镁盐亦可抑制铁吸收，应避免同时服用。口服铁剂有效者网织红细胞在治疗后 3～4 天即开始上升，第 10 天达高峰，随后血红蛋白上升，一般需要治疗 2 个月左右，血红蛋白恢复正常。贫血纠正后至少需要继续治疗 3 个月或使 SF 恢复到 50μg/L 以补足贮存铁，否则易复发。口服铁剂的不良反应有恶心、上腹痛、便秘和腹泻。如治疗 3 周无治疗反应，应检查诊断是否准确、是否按医嘱服药、有无活动性出血、有否铁吸收障碍、有否干扰铁吸收和利用的因素存在。

（三）注射铁剂 常用低分子右旋糖酐氢氧化铁复合物注射液、蔗糖铁注射液及葡萄糖酸铁钠注射液三种。注射铁剂推荐静脉注射。静脉注射铁剂不良反应率为13%～26%，静脉注射过快（＞100mg/min）可致局部静脉疼痛、发红及金属味，但时间很短，只要缓慢注射即可消失。全身反应包括即刻及延迟反应：即刻反应有低血压、头痛、恶心、荨麻疹，罕有过敏反应，但严重可致命；延迟反应包括淋巴结肿大、肌痛、关节痛、发热等。但严重过敏反应甚少见，主要见于右旋糖酐铁，发生率为 0.6%～0.7%，葡萄糖酸铁钠为 0.04%，蔗糖铁则更低。严重过敏反应主要与抗右旋糖酐抗体有关。静脉铁剂为胶质溶液，其氧化铁核心由碳水化合物外壳包绕，进入体内后被单核、巨噬细胞吞噬，极少释放游离铁，后者对机体有害，能增加氧化应激和感染的风险。剂量过大、疗程过长有此顾虑，特别是蔗糖铁，增加氧化应激和感染的风险比其他铁剂大。

因此注射铁剂应严格掌握指征，仅限于不能耐受口服铁剂，如有溃疡性结肠炎等消化道疾病，口服铁剂要加重症状者；胃肠道铁吸收障碍者及不易控制的慢性失血，失血速率快于口服铁剂的补偿率；长期血透不能维持铁平衡或有功能性缺铁患者（如慢性肾衰贫血及慢性病贫血）同时应用红细胞生成素治疗者。注射铁剂总量可按下列公式计算：

$$铁剂总量(mg)=体重(kg)\times[150-患者血红蛋白(g/L)]\times 0.24+500mg$$

静脉补铁后，4～5 天网织红细胞数量上升，1 周后 Hb 量上升，6 周可达正常水平。如治疗目标为 SF＞50μg/L，常须 4～6 个月。

静脉铁剂的具体用法如下：

低分子右旋糖酐氢氧化铁复合物注射液（Cosmofer，100mg/支），首次使用前先做过敏试验，25mg 溶于 50ml 生理盐水中，静脉滴注 5 分钟以上，如 60 分钟后无不良反应，即可静脉滴注。右旋糖酐铁 100mg（2ml）用 0.9% 氯化钠溶液稀释至 100ml，30 分钟内滴注完毕，开始要慢。1 周 2～3 次，可根据补铁总量决定。如采用一次性滴注给药方法，右旋糖酐铁 500mg（10ml）应稀释至 500ml，静脉滴注 1

小时。

蔗糖铁注射液(Venofer，100mg/支)：100mg 稀释于100ml 生理盐水中静脉滴注，如为首次使用，应先做过敏试验，即将上述溶液的 25ml 缓慢滴注，如无反应，即可将剩余剂量在 30 分钟内输完。

葡萄糖酸铁钠和蔗糖铁不能采用上述一次性滴注方法给药，因为美国 FDA 批准一次给药的最大剂量，葡萄糖酸铁钠为 125mg，蔗糖铁为 200mg。

【预防】

应加强妇幼保健，预防早产，做好喂养指导，提倡母乳喂养，及时添加含铁量及铁吸收率高的辅食品；对较大的儿童应纠正偏食；积极防治月经病，重视置节育环月经过多的问题，近年国外采用能释放左炔诺孕酮(levonorgestrel)的子宫内节育环(Levo Ng-IUD)，每天释放 20μg 黄体酮，可使月经量减少，保存体内铁贮备，显著减少贫血的发生率。防治寄生虫病，特别是钩虫病。积极治疗慢性出血病灶。对早产儿、孪生儿、妊娠期妇女、胃切除者及反复献血者，应预防性口服铁剂。在高危人群也可推行铁强化食品。

参考文献

1. 李强. 铁代谢研究进展. 国际输血及血液学杂志，2008，31(2)：111-116.

2. 许小平，周峰. 静脉铁剂的临床应用. 内科理论与实践，2010，5(4)：297-300.

3. Goldman L，Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：Elsevier Saunders，2012：1039-1042.

4. Hershko C，Haffbrand AV，Keret D，et al. Role of autoimmune gastritis，Helicobacter Pylori and celiac disease in refractory or unexplained iron deficiency anemia. Haematologica，2005，90(5)：585-595.

第六节　巨幼细胞性贫血

王小钦　林果为

巨幼细胞性贫血(megaloblastic anemia)是由于脱氧核糖核酸(DNA)合成障碍所致的一组贫血，主要系体内缺乏维生素 B_{12} 或叶酸所致，亦可因遗传性或药物等获得性DNA 合成障碍而引起。本症的特点是呈大红细胞性贫血，骨髓内出现巨幼红细胞系列，并且细胞形态的巨型改变也见于粒细胞、巨核细胞系列，甚至某些增殖体细胞。该巨幼细胞易在骨髓内破坏，出现无效性红细胞生成。缺乏维生素 B_{12} 或叶酸所致巨幼细胞性贫血是一个逐渐发展的过程，最初是体内叶酸或维生素 B_{12} 储备减少，继之引起叶酸或维生素 B_{12} 缺乏症，最后才引起形态学呈典型表现的巨幼细胞贫血。据人群中流行病学调查，叶酸或维生素 B_{12} 缺乏症是全世界最常见的维生素缺乏症。北京大学于 2001 年在我国河北、无锡、太原地区城乡进行 35～64 岁健康人群抽样调查，发现叶酸缺乏症患病率南方人为 6.2%，北方人为 38%；维生素 B_{12} 缺乏症(血浆维生素 B_{12}＜185pmol/L)患病率南方人为 11%，北方人为 39%。维生素 B_{12} 缺乏症的患病率老年人群尤高，并随年龄而增加。我国营养性巨幼细胞贫血以叶酸缺乏为主，并具有地区性，以山西和陕西省等西北地区较多见，早年调查患病率可达 5.3%。恶性贫血要比西方国家少。

【维生素 B_{12} 与叶酸代谢】

(一) 维生素 B_{12} 代谢　维生素 B_{12} 为含钴的维生素，化学名钴胺(cobalamin，Cbl)，仅由某些微生物合成，人体所需的维生素 B_{12} 主要从动物性食物如肉类、肝、鱼、蛋和乳制品等中摄取。成人推荐每天的摄入量为 2.4μg，妊娠妇女 2.6μg，哺乳期妇女为 2.8μg。一般饮食中的供给量已远超过需要量。正常成人体内含维生素 B_{12} 的总量约为 2～5mg，其中约 1/2 贮存在肝内，因此单纯因食物中含量不足而导致缺乏者极为罕见。

食物中的维生素 B_{12} 经胃酸和胃蛋白酶的作用游离后，和胃液中的 R 蛋白(一种糖蛋白，由唾液及胃液所分泌)相结合，形成一种稳定的复合物，当后者进入十二指肠在胰液和碱性 pH 的作用下 R 蛋白被降解，游离的维生素 B_{12} 和由胃黏膜壁细胞分泌的内因子相结合。内因子是一种糖蛋白，分子量 50 000～60 000。维生素 B_{12}-内因子复合物可不被蛋白水解酶所消化，从而进入远端回肠，和回肠绒毛刷状缘的黏膜受体(又称 Cubam 受体)相结合(需 Ca^{2+}，pH 在 6.4～8.4)，结合后的复合物被摄取进入回肠黏膜细胞；内因子被破坏，维生素 B_{12} 和运钴胺Ⅱ相结合形成复合体进入门静脉。维生素 B_{12} 的吸收具有肠肝循环，即经门静脉吸收入肝，可再由胆汁排出，又到回肠重新被吸收。血浆中有三种维生素 B_{12} 结合蛋白：运钴胺Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ(简称 TCⅠ、TCⅡ和 TCⅢ)，TCⅡ系运输蛋白，仅结合10%～30%的血浆维生素 B_{12}，并很快运输到组织被利用；TCⅠ和 TCⅢ主要由粒细胞分泌，TCⅠ可结合血浆中大部分维生素 B_{12}，并且半衰期较长，为 6～9 天，和储存的维生素 B_{12} 半存期有关。TCⅡ-维生素 B_{12} 复合物和组织细胞受体相结合，即可为细胞所摄取(图 20-2-4)。

血浆中维生素 B_{12} 绝大多数以甲基钴胺的氧化型(Co^{3+})存在，进入细胞内必须还原为 Co^{2+} 或 Co^{1+}，形成具有活性的辅酶形式：甲基钴胺和腺苷钴胺(图 20-2-5)。药用维生素 B_{12} 系氰钴胺，其必须在体内转变为活性形式才能被利用。体内维生素 B_{12} 的生化作用主要是：①甲基钴胺是甲硫氨酸合成酶的辅酶，催化同型半胱氨酸转变为甲硫氨酸，后者是体内合成蛋白质的必需氨基酸，且 S 腺苷甲硫氨酸(SAM)又是体内许多重要酶反应的甲基提供者；②腺苷钴胺是甲基丙二酰辅酶 A 变位酶的辅酶，促使甲基丙二酰辅酶 A 转变为琥珀酰辅酶 A。

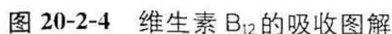


图 20-2-4 维生素 B_{12} 的吸收图解

Cbl：钴胺；IF：内因子；R：结合蛋白；TC Ⅱ：运钴胺蛋白Ⅱ

图 20-2-5 细胞内维生素 B_{12} 辅酶形式的合成

（二）叶酸代谢 叶酸是一种水溶性B族维生素，化学名蝶酰谷氨酸（pteroylglutamic acid）。叶酸在新鲜绿叶蔬菜中含量最多，肝、肾、酵母和蘑菇中也较多。食物烹调、腌制及储存过久等均可被破坏，尤其是加水煮沸损失量尤大。成人推荐每天的摄入量为400μg，妊娠妇女为600μg，哺乳期妇女为500μg。食物中的叶酸以蝶酰多聚谷氨酸的形式存在，要经过小肠中的叶酸多聚谷氨酸水解酶水解成蝶酰单谷氨酸始能吸收。叶酸进入肠黏膜细胞要通过管腔表面的叶酸转运蛋白介导，pH降低可促进叶酸进入肠黏膜细胞。叶酸在肠黏膜细胞内还原成四氢叶酸（THF或 FH_4），并且甲基化形成具有活性的甲基-FH_4，经门静脉入肝，叶酸的吸收也有肠肝循环。血浆中以5-甲基四氢叶酸的形式和白蛋白疏松结合运输，通过叶酸受体被摄取进入细胞内，在维生素 B_{12} 依赖的甲硫氨酸合成酶作用下形成四氢叶酸而发挥作用（图 20-2-6）；亦可再度成为多谷氨酸盐储存，后者可避免叶酸逸出细胞外。通过肾小球滤过的叶酸在近端肾小管细胞的刷状缘有叶酸受体，可结合管腔中叶酸，再重新回到血液中。叶酸储存于肝细胞内，储存量仅5～10mg，因此营养性巨幼细胞性贫血主要由叶酸缺乏所引起。

图 20-2-6 叶酸代谢

DHF：二氢叶酸；THF：四氢叶酸；SAM：S-腺苷甲硫氨酸；SAH：S-腺苷同型半胱氨酸；MS：甲硫氨酸合成酶；DHFR：二氢叶酸还原酶；S-HMT：丝氨酸羟甲基转移酶；TS：dTMP合酶；MTHFR：亚甲基四氢叶酸还原酶

细胞从血浆中摄取叶酸后，5-甲基 FH_4 通过一碳单位的若干传递过程，最后又转变为四氢叶酸（参见图 20-2-6）。四氢叶酸主要参与一碳单位代谢，后者包括甲基（$-CH_3$）、甲烯基（$=CH_2$）、甲炔基（$-CH=$）、甲酰基（$O=CH-$）和亚氨甲基（$HN=CH-$）。一碳单位不能游离存在，常与四氢叶酸结合而转运和参加代谢。丝氨酸是一碳单位的来源，它和四氢叶酸作用形成 $N^{5,10}$-甲烯基四氢叶酸和甘氨酸；另一来源系在组氨酸分解代谢中的亚氨甲基谷氨酸（FIGlu），和四氢叶酸作用生成 N^5-亚氨甲基四氢叶酸和谷氨酸。这些辅酶型叶酸携带各种一碳单位，从而参与体内一些重要的生化反应，最终合成重要的大分子物质。如 $N^{10}-CHO-FH_4$ 与 $N^5,N^{10}=CH-FH_4$ 分别为嘌呤合成提供 C_2 与 C_8。$N^5,N^{10}-CH_2-FH_4$ 为胸腺嘧啶核苷酸合成提供甲基。N^5-甲基 FH_4 所带的甲基通过SAM向许多化合物提供甲基，参与体内许多重要化合物的合成和修饰。四氢叶酸缺乏，一碳单位代谢障碍，就会影响DNA合成，引起巨幼细胞性贫血。

【发病机制与病理】

维生素 B_{12}和叶酸是细胞合成 DNA 过程中的重要辅酶，维生素 B_{12}和叶酸缺乏可导致 DNA 合成障碍。维生素 B_{12}缺乏导致 DNA 合成障碍是通过叶酸代谢障碍引起的，维生素 B_{12}缺乏，细胞内 N^5-甲基四氢叶酸不能转变成其他形式的活性四氢叶酸，并且不能转变为聚合形式的叶酸以保持细胞内足够的叶酸浓度。维生素 B_{12}和叶酸缺乏，使脱氧尿嘧啶核苷酸(dUMP)转变为脱氧胸腺嘧啶核苷酸(dTMP)发生障碍(参见图 20-2-6)，使 DNA 合成速度减慢，过多的 dUMP 使尿嘧啶掺入 DNA，使 DNA 呈片段状，DNA 复制减慢，核分裂时间延长(S 期和 G_1 期延长)，故细胞核比正常大，核染色质呈疏松点网状，缺乏浓集现象，而胞质内 RNA 及蛋白质合成并无明显障碍。随着核分裂延迟和合成量增多，形成胞体巨大、核浆发育不同步、核染色质疏松，即所谓“老浆幼核”改变的巨型血细胞。

巨型改变以幼红细胞系列最显著，巨幼红细胞形态巨大，核染色质疏松，呈点网状结构。巨原红细胞核仁大而蓝，巨晚幼红细胞核染色质浓集差，核常靠边缘，可呈分叶状，浆内充满血红蛋白。成熟红细胞巨大而厚，常呈卵圆形，缺乏中心苍白区，并伴大小不等、嗜多色性或含有嗜碱性点彩、卡波环或豪-胶小体等。

巨型改变也见于粒细胞和巨核细胞系列，尤以晚幼粒细胞为突出。晚幼粒和杆状核粒细胞形态巨大，核形肿大、畸形，核染色质疏松，胞质中颗粒较粗，称巨晚幼粒和巨杆状核粒细胞。分叶核分叶过多，常在 5 叶以上，甚至达 16 叶，称巨多叶核粒细胞。巨核细胞体积也增大，核分叶过多，并且核间可不相连接。血小板生成障碍，可见巨大和形态不规则的血小板。

骨髓呈增生象，但血象为全血细胞减少，其主要病理生理改变为无效性红细胞、粒细胞和血小板生成，称为髓内溶血。巨幼细胞和大型红细胞的生存期均较正常为短，可出现血清胆红素增高、结合珠蛋白降低、乳酸脱氢酶增高，特别是 LDH_1 和 LDH_2(来自幼红细胞)增高。血清溶菌酶增高反映幼粒细胞的破坏。

维生素 B_{12}还参与神经组织的代谢。维生素 B_{12}缺乏，S-腺苷甲硫氨酸合成减少，后者导致转甲基反应障碍，造成髓鞘质合成障碍，并且由于腺苷钴胺缺乏，导致大量甲基丙二酰辅酶 A 及其前身丙酰辅酶 A 堆积。合成异常的脂肪酸进入髓鞘质，从而导致脱髓鞘病变、轴突变性，最后可导致神经元细胞死亡。神经系统可累及周围神经、脊髓后侧索及大脑。

【病因】

(一) 维生素 B_{12}缺乏症(vitamin B_{12} deficiency)

1. 摄入不足，需要量增加　即营养性维生素 B_{12}缺乏症。单纯因摄入不足引起者甚罕见，仅见于长期严格素食者。摄入不足而需要量增加见于妊娠、婴幼儿、溶血性贫血、感染、甲状腺功能亢进及恶性肿瘤等。妊娠期维生素 B_{12}缺乏可致流产、早产、胎儿宫内发育延迟及神经管发育缺乏。

2. 食物蛋白中维生素 B_{12}释放障碍(食物-钴胺吸收不良综合征)　老年人中维生素 B_{12}缺乏最常见的原因，约 30%～50%的老年人有维生素 B_{12}储备不足。主要原因与萎缩性胃炎和胃酸缺乏有关导致食物蛋白中维生素 B_{12}释放障碍，幽门螺杆菌感染及因胃酸缺乏导致小肠细菌过度生长均可加重维生素 B_{12}缺乏。长期服用剂量较大的 H_2 受体拮抗药和质子泵抑制剂也能通过胃酸分泌减少引起维生素 B_{12}吸收障碍。

3. 内因子缺乏　可因胃大部切除或全胃切除、腐蚀性胃炎，以及自身免疫性破坏(恶性贫血)引起胃壁细胞数量减少、胃酸缺乏，导致内因子缺乏影响维生素 B_{12}的吸收。全胃切除术后发生巨幼细胞性贫血的时间平均为 5 年(2～10 年)，约 30%～40%的次全胃切除者有内因子缺乏致维生素 B_{12}吸收不良。罕见病例有先天性分泌无活性的内因子。恶性贫血是西方人群最常见的维生素 B_{12}缺乏症，主要累及 60 岁以上人群。恶性贫血是种自身免疫性疾病，它是自身免疫性胃炎发展到后期的表现，这种慢性胃炎仅累及胃体，称为 A 型萎缩性胃炎，引起大量胃壁细胞破坏，从自身免疫性胃炎发展到恶性贫血大约需要 20～30 年。自身免疫性胃炎患者血清中存在壁细胞抗体，恶性贫血患者存在内因子抗体。内因子抗体有两型：Ⅰ型抗体能与内因子的维生素 B_{12}结合位点相结合，因此阻断了维生素 B_{12}与内因子相结合，故又称为阻断抗体；Ⅱ型抗体能和内因子-维生素 B_{12}复合体相结合阻止与回肠末端 Cubam 受体相结合，从而阻止维生素 B_{12}的吸收，故又称结合抗体。

4. 小肠疾病引起维生素 B_{12}吸收障碍　包括胰蛋白酶分泌不足引起 R 蛋白降解障碍；Zollinger-Ellison 综合征可灭活内源性胰蛋白酶；热带/非热带口炎性腹泻、克罗恩病、小肠淋巴瘤、硬皮病等引起吸收不良综合征都可导致维生素 B_{12}吸收障碍；末端回肠具有丰富的 Cubam 受体，如回肠切除过多就会影响维生素 B_{12}的吸收；小肠寄生阔节裂头绦虫、手术育袋形成和回肠憩室炎因其中细菌过度繁殖，都可夺取食物中的维生素 B_{12}，从而影响人体吸收。

5. 药物诱发维生素 B_{12}缺乏　二甲双胍可抑制内因子和胃酸的分泌，抑制转运维生素 B_{12}进入肠黏膜细胞；消胆胺、秋水仙和新霉素等均可抑制转运维生素 B_{12}进入肠上皮。NO_2 可灭活维生素 B_{12}引起功能性细胞内维生素 B_{12}缺乏。

6. 遗传性维生素 B_{12}缺乏　见于 Cubam 受体遗传性缺陷引起 Imerslund-Gräsbeck 综合征和先天性 TCⅡ缺乏症。

(二) 叶酸缺乏症(folate deficiency)

1. 摄入不足，需要量增加　见于婴儿、儿童及妇女妊

娠期和哺乳期，需要量可增加3～10倍。营养不良性主要由于新鲜蔬菜及动物蛋白质摄入不足所致。需要量增加尚见于慢性溶血、骨髓增殖症、恶性肿瘤、甲状腺功能亢进及剥脱性皮炎等。孕妇叶酸缺乏可增加婴儿先天性缺陷发生的危险性。血液透析过程，因叶酸丢失过多，也使叶酸需要量增加。婴儿长期用山羊乳喂养也易引起叶酸缺乏。

2. 酗酒和慢性酒精性肝硬化 据统计在美国最常见的叶酸缺乏症来自慢性酒精性肝硬化。慢性酒精中毒引起叶酸缺乏有多种机制：酗酒因饮食不平衡，叶酸摄入减少，慢性酒精性肝硬化使叶酸贮存减少，酒精可使小肠和肾小管的叶酸转运蛋白表达减少，引起叶酸吸收不良。

3. 肠道吸收不良 如小肠吸收不良综合征、热带口炎性腹泻、短肠综合征、小肠疾病等都可引起叶酸缺乏，并且常常同时有维生素B_{12}缺乏和缺铁。

4. 药物诱发叶酸缺乏症 叶酸对抗物如甲氨蝶呤、乙胺嘧啶和甲氧苄啶都是二氢叶酸还原酶的抑制剂，导致叶酸利用障碍。柳氮磺吡啶可抑制多聚谷氨酸水解成单谷氨酸，从而影响叶酸的吸收。乙胺嘧啶、柳氮磺吡啶和质子泵抑制剂尚可抑制叶酸转运蛋白，从而抑制叶酸吸收。口服避孕药可增加叶酸分解代谢。抗癫痫药可抑制叶酸吸收。

5. 遗传因素引起叶酸代谢障碍 例如叶酸转运蛋白的突变引起叶酸吸收不良，遗传性叶酸代谢酶缺陷，CSF叶酸转运蛋白缺陷引起中枢神经系统叶酸缺乏（亦可由叶酸受体的自身抗体引起）。

（三）维生素B_{12}或叶酸治疗无效的DNA合成障碍 包括许多抗代谢药如6-巯嘌呤、氟尿嘧啶、羟基脲及阿糖胞苷等的治疗；某些遗传性疾病如乳清酸尿症、Lesch-Nyhan综合征、亚氨甲基转移酶或N^5-甲基四氢叶酸转移酶缺乏；尚有维生素B_6反应性巨幼细胞性贫血和维生素B_1反应性巨幼细胞性贫血。维生素B_1反应性巨幼细胞性贫血（Rogers综合征）是一种常染色体隐性遗传性疾病，主要特征是巨幼细胞性贫血、糖尿病、感觉神经性耳聋、白细胞和血小板不同程度的减少、骨髓中可见环形铁粒幼细胞。主要是*SLC19A2*基因缺陷，该基因编码维生素B_1转运蛋白。大剂量维生素B_1治疗可能有效。

【临床表现与类型】

正如前述，缺乏维生素B_{12}或叶酸所致巨幼细胞性贫血是一个逐渐发展的过程，因此临床可有多种表现。可有维生素B_{12}或叶酸缺乏症表现而无贫血，也可因维生素B_{12}缺乏致周围神经炎而无巨幼细胞性贫血。

维生素B_{12}和叶酸缺乏的临床表现基本相似，都可引起巨幼细胞性贫血、白细胞和血小板减少，以及消化道症状如食欲减退、腹胀、腹泻及舌炎等，以舌炎最为突出，舌质红、舌乳头萎缩、表面光滑，俗称"牛肉舌"，伴疼痛。维生素B_{12}缺乏时常伴神经系统表现，如乏力、手足麻木、感觉障碍、行走困难等周围神经炎、亚急性或慢性脊髓后侧索联合变性表现，后者多见于恶性贫血，小儿和老年患者常出现精神症状，如无欲、嗜睡或精神错乱。叶酸缺乏可引起情感改变，补充叶酸即可消失。维生素B_{12}缺乏尚可影响中性粒细胞的功能。主要的临床类型有：

（一）营养性巨幼细胞性贫血（nutritional megaloblastic anemia） 以叶酸缺乏为主，我国以西北地区较多见，主要见于山西、陕西、河南诸省，常有营养缺乏病史，新鲜蔬菜摄入少又极少荤食，加上饮食和烹调习惯不良，因此常伴有复合性营养不良表现，如缺铁，缺乏维生素B_1、B_2、C及蛋白质。本病好发于妊娠期和婴儿期。1/3的妊娠妇女有叶酸缺乏，妊娠期营养不良性巨幼细胞性贫血常发生于妊娠中末期和产后，感染、饮酒、妊娠高血压综合征以及合并溶血、缺铁及分娩时出血过多均可诱发本病。婴儿期营养不良性巨幼细胞性贫血好发于6个月～2岁的婴幼儿，尤其应用山羊乳及煮沸后的牛奶喂养者，母亲有营养不良、患儿并发感染及维生素C缺乏易发生本病，维生素C有保护叶酸免受破坏的作用。

（二）恶性贫血（pernicious anemia，PA） 系胃壁细胞自身免疫性（毒性T淋巴细胞）破坏，胃黏膜萎缩导致内因子缺乏，使维生素B_{12}吸收障碍。好发于北欧斯堪的纳维亚人。多数病例发生在60岁以上，发病率随年龄而增高，但也有少数幼年型恶性贫血，后者可能和内因子先天性缺乏或异常及回肠黏膜受体缺陷有关。90%左右的患者血清中有壁细胞抗体，60%的患者血清及胃液中找到内因子抗体，有的可找到甲状腺抗体，恶性贫血可见于甲状腺功能亢进、慢性淋巴细胞性甲状腺炎、类风湿关节炎等，胃镜检查可见胃黏膜显著萎缩，有大量淋巴、浆细胞的炎性浸润。本病和遗传也有一定关系，患者家族中患病率比一般人群高20倍。脊髓后侧索联合变性和周围神经病变发生于70%～95%的病例，也可先于贫血出现。胃酸缺乏显著，注射组胺后仍无游离酸。

（三）药物性巨幼细胞性贫血（drug-induced megaloblastic anemia） 这组药物包括前述干扰叶酸或维生素B_{12}吸收和利用的药物，以及抗代谢药等。药物性巨幼细胞性贫血可分两大组：一组是用叶酸或维生素B_{12}治疗有效者，另一组是应用上述药物无效者。

【诊断与鉴别诊断】

（一）确定巨幼细胞性贫血 主要依据血细胞形态学特点结合临床表现进行诊断。周围血象最突出的表现为大卵圆形红细胞增多，且中央苍白区缩小，中性粒细胞核分叶过多。MCV常大于110fl，MCH常大于32pg。中性粒细胞核分叶过多具有特征性，当血中5叶以上的中性粒细胞超过5%，或找到6叶以上的中性粒细胞，或计算100个中性粒细胞的核叶平均数超过3.5，或5叶以上和4叶以下中性粒细胞的比率超过0.17，均具有诊断价值。重症病例常呈全血细胞减少，网织红细胞减少。因无效造血，血清间

接胆红素可轻度升高，血清乳酸脱氢酶升高，其中 LDH_1 及 LDH_2 明显升高，以前者更为显著。骨髓呈增生象，巨幼红细胞系列占骨髓细胞总数的 30%～50%，其中巨原红及巨早幼红细胞可达半数以上，需注意在维生素 B_{12} 或叶酸治疗开始 6～24 小时后即可找不到典型的巨幼红细胞。中性粒细胞分叶过多要早于巨幼红细胞的出现，粒系巨型变在治疗后的恢复要迟于巨幼红细胞。巨幼红细胞糖原染色阴性。

本病细胞形态学改变具有一定的特征性，但必须注意应和引起全血细胞减少、大细胞性贫血及骨髓有巨幼样改变的疾病相鉴别，特别是骨髓增生异常综合征（MDS）中的难治性贫血、急性非淋巴细胞白血病中的红血病和红白血病、甲状腺功能减退症、肿瘤化疗后及先天性红细胞生成异常性贫血等相鉴别。有困难时应作诊断性治疗，即肌内注射维生素 B_{12} 和口服叶酸后观察用药后患者是否有临床症状改善、网织红细胞是否升高、巨幼红细胞形态是否迅速消失以及血红蛋白是否上升，从而达到确诊目的。此外，尚须注意巨幼细胞贫血是否合并缺铁性贫血，其红系的巨型改变可被掩盖而不典型，周围血液可见两种类型的红细胞，称为“二形性贫血”，但该时粒系的巨型改变则不易被掩盖，可资鉴别。巨幼细胞性贫血时，血清铁、运铁蛋白饱和度、血清和红细胞碱性铁蛋白均增高，如降低则表示有缺铁。

（二）确定维生素 B_{12} 或叶酸缺乏症　主要依据血清维生素 B_{12} 或叶酸测定，以及其代谢产物的测定。

1. 血清维生素 B_{12} 测定　常用微生物法及放射免疫法，后者测定方便，为临床常用。血清维生素 B_{12} < 148pmol/L（200pg/ml）可诊断维生素 B_{12} 缺乏。有许多因素可影响血清维生素 B_{12} 测定值，叶酸缺乏、妊娠、口服避孕药、TCⅠ缺乏症、多发性骨髓瘤、大剂量维生素 C 治疗均可引起假性维生素 B_{12} 缺乏；血清维生素 B_{12} 测定值升高尚见于骨髓增殖症、肝脏肿瘤、活动性肝病、先天性 TCⅡ缺乏症及小肠细菌过度繁殖。因此评价血清维生素 B_{12} 测定值的临床意义时应同时测定血清叶酸值。

2. 血清及红细胞叶酸测定　可用微生物和放射免疫法测定，前者较正确，后者方便为临床常用。血清叶酸 < 6.8nmol/L（3μg/L）或红细胞叶酸 < 363nmol/L（160μg/L）可诊断为叶酸缺乏。由于血清叶酸水平极易受饮食的影响，而不能反映组织内的叶酸水平，因此要以红细胞内叶酸为准。单独血清叶酸水平减低可见于 1/3 的住院患者伴厌食者、急性酒精中毒、正常妊娠及使用抗癫痫药的患者。25%～55%酗酒者有血清叶酸浓度降低。

3. 血清同型半胱氨酸及甲基丙二酸测定　同型半胱氨酸和甲基丙二酸（methylmalonic acid，MMA）是维生素 B_{12} 和叶酸的代谢产物。同型半胱氨酸转变为甲硫氨酸需要维生素 B_{12} 和叶酸作为辅酶（参见图 20-2-6），因此不论维生素 B_{12} 或叶酸缺乏，都可以使血清同型半胱氨酸水平升高。甲基丙二酸 CoA 转变为琥珀酰 CoA 仅需要维生素 B_{12}，因此维生素 B_{12} 缺乏可使血清 MMA 水平升高。血清同型半胱氨酸的正常参考值为 5～14μmol/L，血清 MMA 的正常参考值为 70～270nmol/L。血清代谢产物测定是诊断维生素 B_{12} 缺乏症的“金标准”，但因价格昂贵难以作为临床筛选诊断。目前仅用于血清 B_{12} 或叶酸测定难以确定是否有维生素缺乏或是哪一种维生素缺乏时才选用。须注意脱水和肾衰竭可使两者均升高。

（三）确定维生素缺乏的原因　需要借助病史、体检、胃肠道检查及寄生虫检查分析维生素缺乏的病因。疑有恶性贫血则可能需要测定血清内因子抗体和血清壁细胞抗体。

【治疗】

（一）补充治疗　根据缺什么补什么的原则，应补充足量直到补足应有的贮存量。维生素 B_{12} 缺乏可肌内注射维生素 B_{12}，最常用为氰钴胺，每次剂量均为 1000μg，开始每天 1 次，连续 1 周，后改每周 2 次，共 2 周，然后每周 1 次，共 4 周；维持量为每月 1 次，每次 1000μg 肌内注射，直到病因去除。凡恶性贫血、胃切除者、Imerslund 综合征及先天性内因子缺乏者，需终身维持治疗。维生素 B_{12} 的其他制剂也可选用，如羟钴胺（hydroxocobalamin）、甲钴胺（mecobalamin），但临床少用。由于羟钴胺在组织潴留时间比氰钴胺长，因此可每 1～3 个月肌内注射 1 次。晶体型维生素 B_{12} 亦可口服治疗，初剂氰钴胺每天 1000μg 口服，连续 1 个月，维持量每天 125～500μg 用于摄入不足及食物中钴胺吸收不良患者，对恶性贫血患者需要每天 1000μg 口服维持。因为约有 1%～2%的口服维生素 B_{12} 可通过肠道被动弥散吸收，且老年人中 50%～70%的维生素 B_{12} 缺乏是由于食物中维生素 B_{12} 释放障碍，而晶体型维生素 B_{12} 的吸收可不受影响。维生素 B_{12} 缺乏单用叶酸治疗是禁忌的，因会加重神经系统损害。叶酸缺乏者可口服叶酸，每日 3 次，每次 5mg，对肠道吸收不良者也可肌内注射亚叶酸钙（甲酰四氢叶酸钙）3～6mg/d，直至贫血和病因被纠正。如不能明确是哪一种缺乏，也可以维生素 B_{12} 和叶酸联合应用。也有认为对营养性巨幼细胞性贫血，两者合用比单用叶酸效果为佳。补充治疗开始后 1 周网织红细胞升高达到高峰，2 周内白细胞和血小板恢复正常，约 4～6 周贫血被纠正。

（二）其他原因导致的巨幼细胞性贫血　如果是药物因素导致的，尽可能减量或停药。亚叶酸（5-甲酰基四氢叶酸）可以有效对抗叶酸拮抗药抑制二氢叶酸还原酶的作用，剂量为 100～200mg/d。铁粒幼细胞性贫血的巨幼变，可以试用维生素 B_6，剂量必须达到 100mg/d 才有效。维生素 B_1 反应性巨幼细胞贫血用维生素 B_1 治疗，剂量 25mg/d，成人反应较差。

（三）其他辅助治疗　上述治疗后如贫血改善不满意，要注意有否合并缺铁、重症病例因大量红细胞新生也可出

现相对性缺铁，要及时补充铁剂。严重病例补充治疗后血钾可突然降低，因为大量血钾进入新生的细胞内，所以要及时补钾，尤对老年患者及原有心血管病者。营养性巨幼细胞性贫血可同时补充维生素 C、B_1 和 B_6。

（四）病因治疗 应积极去除病因，治疗原发疾患。

【预防】

加强营养知识教育，纠正偏食习惯及不正确的烹调习惯。婴儿应提倡母乳喂养，合理喂养，及时添加辅食品。孕妇应多食新鲜蔬菜和动物蛋白质，妊娠后期可补充叶酸。在营养性巨幼细胞性贫血高发区，应积极宣传改进食谱。对慢性溶血性贫血、骨髓增殖性疾病或长期服用抗癫痫药者应给予叶酸预防性治疗（1mg/d），全胃切除者应每月预防性肌内注射维生素 B_{12} 1 次（100～1000μg）。长期服用质子泵抑制剂或 H_2 受体拮抗药的消化道溃疡患者也需预防性口服维生素 B_{12}（1mg/d）。素食者应该经常补充维生素 B_{12} 片剂（平均 5～10μg/d）。

参考文献

1. Hao Ling, Ma Jing, Stampfer MJ, et al. Geographical, seasonal and gender differences in folate status among Chinese adults. J Nutr, 2003, 133: 3630-3635.

2. Hao Ling, Ma Jing, Zhu Jianghui, et al. Vitamin B_{12} deficiency is prevalent in 35-to 64-year-old Chinese adults. J Nutr, 2007, 137: 1278-1285.

3. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 1075-1083.

4. Wickramasinghe SN. Diagnosis of megaloblastic anaemias. Blood Reviews, 2006, 20: 299-318.

5. NiaziM, Fazal-e-Raziq, KhanMT. Clinical and hematological features of megaloblastic anaemia alone or in combination with iron deficiency anaemia-An analysis of 349 patients. Journal of Medical Sciences, 2009, 17 (2): 81-84.

6. Carmel R. How I treat cobalamin (vitamin B_{12}) deficiency? Blood, 2008, 112: 2214-2221.

7. Chandra J. Megaloblastic Anemia: Back in Focus. Indian J Pediatr, 2010, 77: 795-799.

第七节 红细胞膜缺陷所致的溶血性贫血

林果为

红细胞膜由双层脂质及膜蛋白构成。膜脂质主要由磷脂和未脂化胆固醇以 1∶1 摩尔比组成。膜蛋白种类繁多，膜蛋白电泳至少有 7 条以上电泳区带，以分子量从大到小排列命名为带 1～带 7，其中带 1 及带 2 分别为收缩蛋白的 α 链及 β 链；带 5 为肌动蛋白；带 2.1 为锚蛋白；带 3 蛋白是红细胞的阴离子交换蛋白；带 4.1 蛋白功能是加强收缩蛋白与肌动蛋白连接及通过它与血型糖蛋白连接；带 4.2 蛋白可加强锚蛋白与带 3 蛋白之间的连接。膜蛋白按其分布和功能分为外周蛋白和内嵌蛋白两大类。外周蛋白中以骨架蛋白为主要成分，构成网络状红细胞膜骨架贴于红细胞内面，包括带 1、2、2.1、4.1 和 5 蛋白，其主要功能是维持红细胞形态和变形能力。内嵌蛋白主要为带 3 蛋白和血型糖蛋白，均嵌入膜中，和红细胞内阴离子转运和能量代谢有关，后者是红细胞的血型标志，并和骨架蛋白相连结，构成膜结构的纵向连结。所谓膜骨架蛋白横向的连接是指：膜收缩蛋白（四聚体）-4.1 蛋白-肌动蛋白（actin）-膜收缩蛋白（四聚体）。膜骨架蛋白的纵向连接有二：①膜收缩蛋白（四聚体的 β 链）-锚蛋白-带 3 蛋白；②膜收缩蛋白-4.1 蛋白-血型糖蛋白 C（图 20-2-7）。

遗传性红细胞膜病主要是由于上述这些蛋白的质和量的改变及它们相互作用的变化所致。影响红细胞膜不稳定的因素有以下几类：①膜的变形性与胆固醇含量有关、磷脂与胆固醇的比值改变，将出现溶血；②膜骨架结构异常是引起膜不稳定的主要因素；③ATP 缺乏时细胞内 K^+ 少，Na^+ 多，Mg^{2+} 也增多；Ca^{2+} 与收缩蛋白结合，使红细胞变形能力

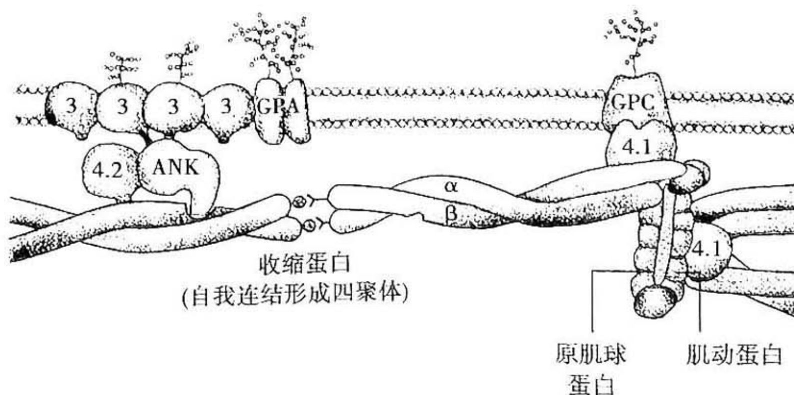


图 20-2-7 红细胞膜结构的模式图

GPA：血型糖蛋白 A；GPC：血型蛋白 C；3：带 3 蛋白；4.1：带 4.1 蛋白；4.2：带 4.2 蛋白；ANK：带 2.1 蛋白（锚蛋白）；α、β：收缩蛋白 α 链、β 链

差，渗透性脆性增加，易于破坏。

一、遗传性球形红细胞增多症

遗传性球形红细胞增多症（hereditary spherocytosis，HS），是一种红细胞膜缺陷（red blood cell membrane defects）引起的遗传性溶血性贫血。其遗传方式有常染色体显性遗传、常染色体隐性遗传及新的突变等，其中75%的病例是常染色体显性遗传。有1/4的HS没有明确的家族史，可能与基因新的突变有关，在这些新发患者的后代中，约50%将患HS。本病为国内和北欧人种遗传性膜缺陷病中最常见者，在北欧人群中发病率约为1/5000～1/2000。临床主要特征有球形红细胞显著增多，对低渗盐液脆性增加，并有不同程度的黄疸和脾大。脾切除疗效良好。

【病因与发病机制】

本症患者的红细胞膜分子缺陷主要发生在膜收缩蛋白（α、β链）、锚蛋白、带3蛋白和4.2蛋白。HS的基本病变是基因突变，导致膜骨架蛋白缺陷（合成减少或蛋白不稳定）。据统计收缩蛋白α与β链突变仅各占病例的10%，锚蛋白突变占40%～50%，带3蛋白突变占20%，4.2蛋白突变较少。因此原发收缩蛋白缺陷较少见，而因其他骨架蛋白缺乏影响收缩蛋白的纵向连结，从而导致收缩蛋白缺乏者较多见。由于收缩蛋白缺乏导致膜脂质缺乏支撑而自动流失，最终使膜表面积丢失，形成球形红细胞。脾不仅扣留球形红细胞，而且加速其膜丢失，促进球形红细胞的形成。

由于原发性膜缺陷，膜的被动性钠盐流入的通透性增加，水随钠盐而进入细胞内，为了保持细胞内外钠盐浓度的正常比例，就需要产生更多的三磷腺苷（ATP），以加速钠的排出和钾的摄入。所以球形红细胞的糖酵解率往往较正常红细胞增加20%～30%，以补偿大量ATP的消耗。ATP的相对缺乏使膜上钙-活性ATP酶受到抑制，钙容易沉积在膜上。球形红细胞的直径虽然小于6μm左右，但由于细胞膜变形性和柔韧性减退而被阻留在脾索内，不能通过内皮细胞间空隙（直径仅为3μm左右）进入脾窦。大量红细胞在脾索内滞留过程中，ATP及葡萄糖进一步消耗，代谢缺陷更形加剧，终至破坏而溶解。

【临床表现】

HS是一组异质性疾病，可有不同的遗传方式、不同膜蛋白缺陷及不同临床严重度，因此临床表现多样，可从儿童、青少年，甚至到老年才被确诊。家族史可有可无，贫血可轻可重，甚至无贫血。外周血片球形红细胞可多可少，即使无球形红细胞也不能排除HS。黄疸和贫血可不成比例，HS患者可合并Gilbert综合征，该时黄疸深，但无贫血。根据疾病严重度分为以下四种：①无症状携带者临床无溶血征象，但红细胞渗透脆性可增加，有HS基因病变，后代可发生HS；②轻型HS由于骨髓代偿功能好，可无或仅有轻度贫血及脾大，血清胆红素和网织红细胞计数轻度增高，外周血球形红细胞少见；③典型HS自幼年发病，有轻及中度贫血，间隙性黄疸及脾大，有明显的家族史；④重型HS仅有少数患者，贫血严重，常依赖输血，生长迟缓，面部骨结构改变类似珠蛋白生成障碍性贫血，易出现溶血性或再生障碍性危象。人群中以轻型占多数，携带者和轻型HS甚难诊断，只有在临床突发事件，如妊娠、叶酸缺乏、感染等发生时才会出现贫血。凡40岁以下出现的胆石症、间歇性黄疸、间歇性贫血、新生儿期高胆红素血症等患者都应疑及HS。

并发症包括：①溶血危象：最常见，病程呈自限性，一般发生于各种感染所致的单核-巨噬细胞系统功能一过性增强。②再障危象：少见，症状重可危及生命，常需要输血，临床特征为骨髓红系增生低下，网织红细胞计数降低。一般由微小病毒B19感染所致。③巨细胞性贫血危象：当饮食中叶酸供给不足或机体对叶酸需求增加如反复溶血、妊娠等而没有及时补充时，可出现巨幼细胞性贫血。④胆囊结石：超过一半的HS患者有胆红素性胆囊结石症，10～30岁之间发病率最高。⑤其他少见的并发症为下肢复发性溃疡、慢性红斑性皮炎和痛风，脾切除后可痊愈。发育异常或智力迟钝很罕见。

【实验室检查】

（一）血象　除非有急性发作，贫血一般不重，但危象时血红蛋白可低至30g/L左右。网织红细胞计数增高，一般为5%～20%。当再生障碍危象发生时，红细胞数急剧下降，但网织红细胞反而减少甚至阙如。50%以上的HS患者MCHC增高，MCV降低，典型呈小细胞高色素性贫血。红细胞形态单一，体积小，呈球形，细胞中央浓密而缺乏苍白区，细胞直径变短（6.2～7.0μm）但厚度增加（2.2～3.4μm）。典型小球形红细胞数量可从1%～2%到60%～70%，大多在10%以上（正常人<5%）。20%～25%的HS缺乏典型的球形红细胞。

（二）红细胞渗透性脆性试验（OF）　是测定红细胞在不同浓度的低渗盐水溶液内的抵抗能力，主要受红细胞表面积和体积比值的影响。HS红细胞表面积/体积比值低，渗透脆性增高。正常红细胞开始溶血的生理盐水浓度为0.42%～0.46%，完全溶血为0.28%～0.32%，HS红细胞开始溶血的浓度多为0.52%～0.72%，少数为0.87%。红细胞渗透性脆性试验的灵敏度约66%，约20%～25%患者缺乏典型的球形红细胞，渗透脆性试验可正常，但将患者红细胞孵育24小时后，再进行OF试验，可使灵敏度提高（图20-2-8）。免疫介导的溶血性贫血和其他溶血疾患可能出现假阳性。

（三）酸化甘油溶血试验（AGLT）　是测定红细胞在

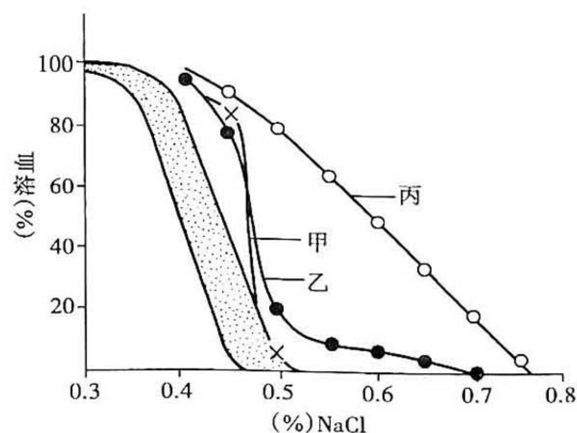


图 20-2-8　红细胞渗透性脆性试验的各种不同曲线（遗传性球形红细胞增多症）

甲：轻型，球形红细胞很少，曲线形态接近正常，稍向右偏；乙：球形红细胞稍多，大部分曲线接近正常形态，但尾端则在较高浓度中，呈拖尾曲线；丙：重型，球形红细胞占优势，曲线全偏向右。有点状部分曲线为正常人（图中最左侧）

一定浓度的甘油试剂中的溶解速度，用溶解率在50%时的时间来表示（称 $AGLT_{50}$），正常参考值>290秒，HS的 $AGLT_{50}$ 一般在140秒之内，较正常人显著缩短。作为HS的过筛试验，灵敏度高于OF，但特异度不高，自身免疫性溶血性贫血、慢性肾衰竭、白血病、妊娠妇女可能出现假阳性。

（四）流式细胞仪测定　应用伊红-5-马来酰亚胺（eosin-5-maleimide，EMA）标记红细胞借流式细胞仪测定荧光强度。可反映Rh相关的整合蛋白和带3蛋白的量。HS的荧光强度显著降低。作为HS筛检试验，其灵敏度92.7%，特异度99.1%。

（五）其他　血清间接胆红素增高，多数在27.36μmol/L±18.81μmol/L。红细胞膜蛋白SDS-PAGE分析，80%以上的HS可发现异常，结合免疫印迹法（western blotting），检出率更高。红细胞膜蛋白定量测定，可采用放射免疫法或ELISA直接测定每个红细胞的膜蛋白的含量。应用现代分子生物学技术可在基因水平检出膜蛋白基因缺陷。

【诊断与鉴别诊断】

典型病例具有脾大、黄疸、贫血、球形红细胞增多与红细胞渗透脆性增加，有明确的家族史，诊断即可确立。少数HS需要详细的家族调查或切脾后有效才能确立诊断。极少数HS的诊断需借助红细胞膜蛋白或基因分析。

HS需与温抗体型自身免疫性溶血性贫血、新生儿ABO血型不相容性贫血、G6PD缺乏症、不稳定血红蛋白病、Rh抗原缺乏症等相鉴别。一般而言，HS外周血仅有小球形红细胞，其他形态异常的红细胞少见，且球形红细胞形态大小比较均匀一致，而其他溶血性疾病外周血除见到少量球形红细胞之外，常能见到其他形态异常的细胞，且球形红细胞大小不一。HS与自身免疫性溶血性贫血鉴别较困难，后者在临床更常见，反复的抗人球蛋白试验和对肾上腺皮质激素的治疗反应可有助于鉴别。

【治疗】

脾切除对本病有显著疗效。但切脾后球形红细胞数不变甚至反而增多。应严格掌握切脾指征，主要是由于切脾后发生致命的肺炎链球菌败血症，尤其是儿童发生率较高，即使术前接受疫苗接种，术后采用抗生素预防，仍不能完全避免败血症的发生。此外尚有切脾后反应性血小板增多症和肺动脉高压及术后血栓形成的危险。因此，脾切除适用于严重型HS，中度HS有脾大贫血，如可代偿，也可不切脾。脾切除的指征：①Hb≤80g/L，网织红细胞≥10%的重型患者。②Hb 80～110g/L，网织红细胞8%～10%的患者具有以下一种情况者才考虑切脾：a. 贫血影响生活质量或体能活动；b. 贫血影响重要脏器功能；c. 发生髓外造血性肿块。③年龄限制：主张10岁以后手术。对于重型HS，手术时机也应尽可能延迟至6岁以上。应提倡腹腔镜切脾，儿童严重型HS也可考虑脾次全切除，以减少术后感染，但易复发。有症状的胆石症才考虑同时切除胆囊。脾切除失败的原因为：①存在副脾；②因手术中脾破裂而致脾组织植入腹腔形成再生脾；③特殊类型的重型HS；④诊断错误或同时合并其他溶血性疾患如G6PD缺乏症。大多数HS患者应补充叶酸。溶血严重者应给予输血治疗。

二、遗传性椭圆形红细胞增多症

遗传性椭圆形红细胞增多症（hereditary elliptocytosis，HE）是一组以外周血红细胞呈椭圆形改变为特征的遗传性溶血性贫血。HE的发生率低于HS，但疟疾高发区其发病率较高。

HE可分为4型，即普通型HE、遗传性热变性异形红细胞增多症（hereditary pyropoikilocytosis，HPP）、球形细胞性HE和口形细胞性HE，后者又称东南亚卵圆形细胞增多症（Southeast Asian ovalocytosis，SAO）。其中普通型、球形细胞性HE及SAO为常染色体显性遗传，HPP为常染色体隐形遗传，因此多数病例可追溯到家族史。

普通型HE最常见。杂合子无症状，仅见外周血有椭圆形红细胞。纯合子或双重杂合子按贫血、黄疸、脾大的程度分轻、中、重3型，红细胞形态呈椭圆形和棒形，OF增高，脾切除可获得不同程度的改善。多数轻型和杂合子携带者无须治疗，但轻型HE在合并感染性脾大时也可诱发显著溶血。

球形细胞性HE具有HS和轻型HE双重特征，红细胞形态呈球状椭圆形和球形，OF增高，临床以中、重度多

见，脾大明显，脾切除可获得明显改善。

HPP红细胞形态以小椭圆形、小球形、大量碎裂和不规则异形为特征，MCV明显下降，OF增高，临床中以中、重度多见，脾大明显，切脾可获得部分改善。

SAO在东南亚地区多见，分子病变累及带3蛋白，红细胞形态呈口形样卵圆形，中间有横嵴，红细胞膜僵硬，具有抵抗疟原虫的入侵，OF降低。纯合子可产生致死性溶血，因此仅见杂合子存活者，后者无症状无脾大，无须治疗。

已报道的HE病例中约2/3为收缩蛋白病变，以α-收缩蛋白点突变为主，β-收缩蛋白突变相对较少，其次有4.1蛋白和血型糖蛋白缺陷。SAO的分子病变为带3蛋白缺陷。因此HE的主要发病原因是红细胞膜骨架蛋白的横向连接异常，其次也影响膜骨架的纵向连接，导致膜稳定性降低。

HE的诊断主要依据外周血片椭圆形红细胞的增多，一般约占25%～90%。国内学者提出超过25%才有诊断意义。正常人椭圆形红细胞一般不超过5%～15%。HE必须与其他引起椭圆形红细胞增多的疾病，如轻型珠蛋白生成障碍性贫血、缺铁性贫血、巨幼细胞性贫血、骨髓纤维化、MDS、红细胞丙酮酸激酶缺乏症加以区别。

三、遗传性口形红细胞增多症

遗传性口形红细胞增多症（hereditary stomatocytosis）是一组罕见的常染色体显性遗传性慢性溶血性贫血。细胞形态学特点为红细胞中心苍白区像一条长孔，类似一个微张的鱼口。这类细胞在正常人血片中也可找到，但一般少于4%。用湿片观察，口形红细胞呈碗状，血液干涂片中则见较多靶形细胞。口形红细胞增多症的发病机制尚欠清，多数学者仍认为系红细胞膜蛋白质异常，导致红细胞膜阳离子通透性异常。临床上有两型：①水肿型口形细胞增多症，因红细胞膜阳离子通透性异常，导致Na^{+}和水内流，引起红细胞水肿，MCV升高，OF增加；②脱水型口形细胞增多症，以前称为遗传性干瘪细胞增多症（hereditary xerocytosis），因红细胞膜阳离子通透性异常，导致细胞内阳离子及水的丢失，引起红细胞脱水，除出现口形细胞外，同时见靶形、棘形细胞，MCHC增加，OF减低。遗传性口形红细胞增多症最重要应和获得性口型红细胞增多症相鉴别，因为临床上以后者常见。水肿型应和急性酒精中毒或肝病相鉴别；脱水型应和镰状细胞综合征、遗传性球形红细胞增多症和血红蛋白C病相鉴别。严重水肿型口形细胞增多症脾切除有效，但某些患者在切脾后可发生高凝状态和血栓形成。脱水型脾切除属禁忌，因为具有术后血栓形成的高度危险性。

参考文献

1. 李津婴，万树栋. 溶血性疾病. 上海：复旦大学出版社，2008：92-134.

2. 林果为，王小钦. 遗传性溶血性疾病的诊断和治疗. 内科理论与实践，2008，3(6)：439-441.

3. Goldman L，Ausiello D. Cecil Medicine. 23rd ed. Philadelphia：Saunders Elsevier，2008：1203-1207.

第八节　红细胞酶缺陷所致的溶血性贫血

王小钦

一、概　　述

红细胞酶缺陷（erythrocyte enzyme deficiency）所致的溶血性贫血又称红细胞酶病（erythrocyte enzymopathy）。遗传性红细胞酶病是指参与红细胞代谢（主要是糖代谢）的酶由于基因缺陷，导致活性改变而发生溶血的一组疾病。迄今已知共有19种酶缺陷，另一种酶（腺苷脱氨酶）系活性增加所致溶血。红细胞酶按照其在红细胞内的代谢作用可归纳为以下三类：①无氧糖酵解途径中的有关酶；②磷酸戊糖旁路和谷胱甘肽代谢的酶；③参与核苷酸代谢的酶。

成熟红细胞无核，细胞器已全部消失，不能进行核酸和蛋白质合成，也不能通过三羧酸循环以及氧化磷酸化进行糖的有氧氧化供能，且又无糖原储存，因此红细胞所需能量主要来源于血浆中的葡萄糖，作为细胞代谢的主要底物，葡萄糖通过两种途径代谢：糖酵解途径和磷酸戊糖旁路（图20-2-9、图20-2-10），产生红细胞生存所需的ATP和辅酶Ⅰ（NADH）、辅酶Ⅱ（NADPH），保护红细胞免于过早破坏。参与代谢的葡萄糖约90%～95%通过糖酵解途径转化成乳酸，这是成熟红细胞合成ATP的主要途径。糖酵解途径也是红细胞NADH的主要来源。另外大约5%～10%的葡萄糖通过磷酸戊糖旁路代谢，是红细胞NADPH的主要来源。NADPH使红细胞中保持高浓度的还原型谷胱甘肽（GSH），能保护红细胞免受氧化剂的损伤。磷酸戊糖旁路和谷胱甘肽代谢途径有密切联系。

红细胞酶缺陷所致溶血性贫血可分以下三类：

（一）红细胞无氧糖酵解途径酶缺陷所致溶血性贫血

无氧糖酵解途径（embden-meyerhof pathway）是红细胞内ATP、2，3-DPG和NADH的主要来源。每分子葡萄糖经糖酵解最终生成2分子乳酸，净生成2分子ATP，是成熟红细胞获取能量的主要方式；2，3-DPG是红细胞中调节Hb对O_2亲和力的重要因素；NADH的主要作用是还原高铁血红蛋白，以维持血红素铁的还原状态。

无氧糖酵解需要一系列酶的催化作用。任何酶的缺陷都能影响无氧糖酵解过程的进行，使ATP合成减少，导致红细胞能量缺乏，从而引起：①红细胞膜Na^{+}-K^{+}-ATP酶活性下降，使红细胞内K^{+}丧失而Na^{+}增多，红细胞变形能

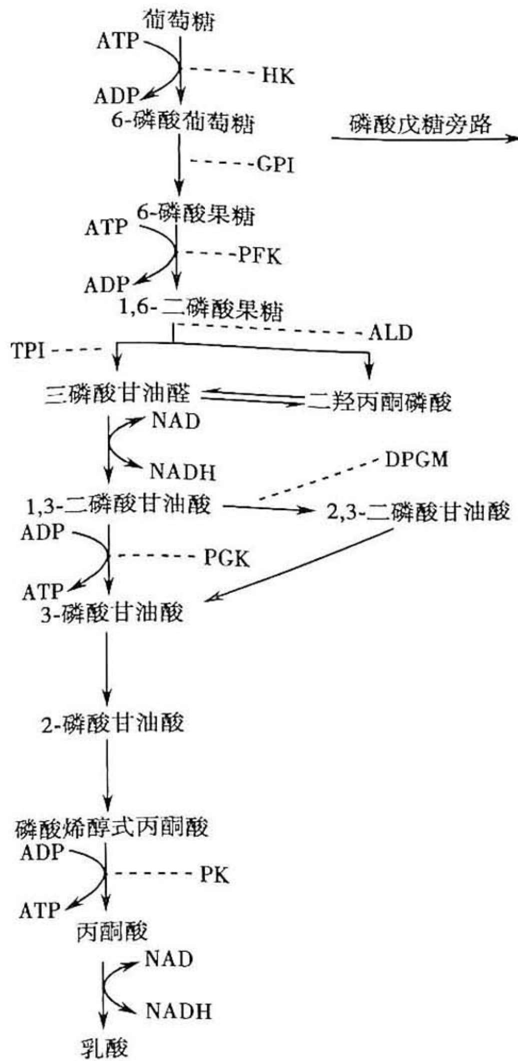


图 20-2-9 红细胞无氧糖酵解途径及有关酶缺陷

NAD:氧化型辅酶Ⅰ;NADH:还原型辅酶Ⅰ;DPGM:2,3-二磷酸甘油酸变位酶;HK:己糖激酶;GPI:葡萄糖磷酸异构酶;PFK:磷酸果糖激酶;ALD:醛缩酶;TPI:丙糖磷酸异构酶

力降低,易在单核-巨噬细胞系统内被阻留和破坏;②红细胞膜钙-ATP酶活性下降,钙易沉积在红细胞膜上,改变了膜的柔韧性和变形性,易在微循环中被破坏;③红细胞膜上的脂质更新需要消耗ATP,ATP的减少可导致溶血磷脂浓度升高,使红细胞形态异常,引起溶血。

红细胞无氧糖酵解途径酶缺陷疾患包括丙酮酸激酶(PK)缺乏症、葡萄糖磷酸异构酶(GPI)缺乏症、磷酸果糖激酶(PFK)缺乏症、2,3-二磷酸甘油酸变位酶(DPGM)缺乏症,已糖激酶(HK)缺乏症、磷酸甘油酸激酶(PGK)缺乏症等。

按红细胞酶病发病率高低排列,PK缺乏症居第二位,GPI缺乏症居第三位,其他无氧糖酵解途径酶缺陷均甚少见。遗传方式除PGK缺乏症是X连锁隐性遗传(仅男性患病)外,其他均为常染色体隐性遗传。一般纯合子或双重杂合子具有溶血表现,杂合子患者的红细胞含有突变的酶,且活性低于正常,但临床无溶血表现。溶血呈慢性过程,符

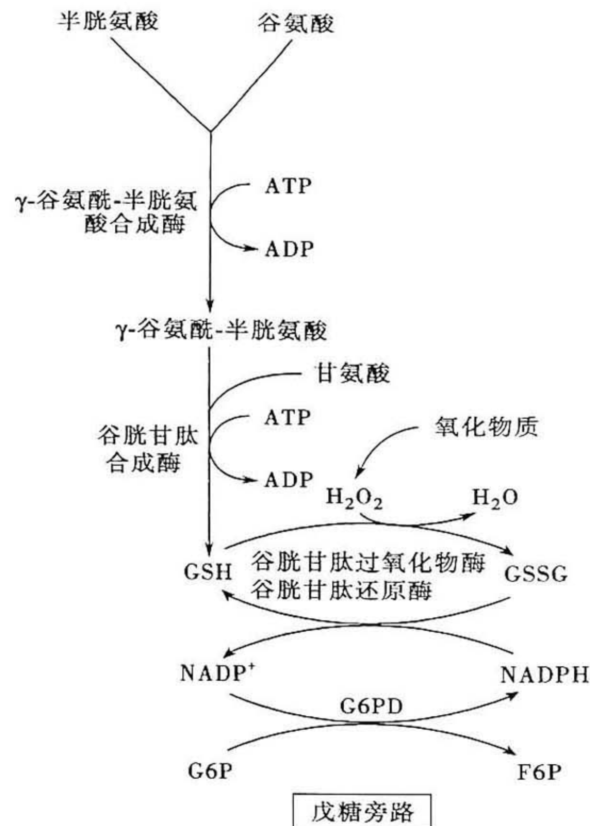


图 20-2-10 红细胞磷酸戊糖旁路及谷胱甘肽代谢

G6P:6-磷酸葡萄糖;F6P:6-磷酸果糖;$NADP^-$:氧化型辅酶Ⅱ;NADPH:还原型辅酶Ⅱ;GSH:还原型谷胱甘肽;GSSG:氧化型谷胱甘肽

合先天性非球形红细胞溶血性贫血(CNSHA),常伴脾大。可在婴幼儿或青少年开始出现症状。某些酶缺陷尚可引起其他组织的酶缺陷,如PFK缺乏症可累及红细胞或(和)肌肉,出现肌无力表现。

(二)红细胞磷酸戊糖旁路和谷胱甘肽代谢酶缺乏所致的溶血性贫血 磷酸戊糖旁路(pentose phosphate pathway)又称磷酸己糖旁路(hexose monophosphate shunt),从属于红细胞无氧糖酵解途径,后者所产生的6-磷酸葡萄糖(G-6-P)在葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)的作用下生6-磷酸葡萄糖酸(6-PG);接着又在6-磷酸葡萄糖酸脱氢酶催化下变为5-磷酸核酮糖和CO_2。在这一系列过程中所产生的H^-,使氧化型辅酶Ⅱ(NADP)还原成为还原型辅酶Ⅱ(NADPH)。NADPH是一种重要辅酶,在谷胱甘肽(GSSG)还原酶催化下,使氧化型谷胱甘肽(GSSG)还原为还原型谷胱甘肽(GSH)。GSH是红细胞重要的抗氧化物质,成熟红细胞可合成大量GSH,后者可保护红细胞免受氧化物质的损伤。活性氧包括H_2O_2、超氧阴离子(O_2^-)和羟自由基(·OH),可来自血红素的氧化产物、巨噬细胞被激活(如感染等)时及红细胞遭受某些药物的攻击时产生的氧化物质。这些氧化物质(以H_2O_2为代表)的蓄积就可损伤红细胞的蛋白和脂质。GSH的功能可清除H_2O_2对细

胞的毒害作用(参见图 20-2-10),维持含巯基物质包括 Hb、膜蛋白、酶类的还原状态,从而维持红细胞的正常功能和寿命。所以足够量的 GSH 对保持红细胞的稳定性具有很重要的意义。红细胞磷酸戊糖旁路和谷胱甘肽代谢紧密结合从而保护了红细胞免受氧化物质的损伤。红细胞磷酸戊糖旁路酶缺乏所致溶血性疾患主要是葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏症,这是发病率最高的酶病,在遗传性酶病发病率排位中居首位。谷胱甘肽代谢酶异常所致溶血性疾患均罕见,例如 γ 谷氨酰半胱氨酸合成酶缺陷和谷胱甘肽合成酶缺陷等都可以引起红细胞内 GSH 减少,导致和 G6PD 缺乏症类似的临床表现,有轻、中度慢性溶血性贫血,对氧化剂的攻击易感性增高。

(三) 红细胞核苷酸代谢酶缺陷所致溶血性贫血　成熟红细胞不能合成嘌呤和嘧啶核苷酸,但可通过补救途径利用磷酸戊糖旁路生成的五碳糖合成核苷酸。临床上有 3 种红细胞核苷酸代谢酶缺陷所致的溶血性疾患:①嘧啶-5′-核苷酸酶(P5′N)缺陷所致溶血性疾患,发病率居遗传性红细胞酶病的第三位,和遗传性 GPI 缺陷并列第三;②红细胞腺苷脱氨酶(ADA)缺陷,系唯一因酶活力异常增高导致的遗传性溶血性贫血;③红细胞腺苷激酶(AK)缺陷。后两种少见。

二、葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症

葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症(glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency)是最常见的红细胞酶病。

【流行病学】

几乎所有的磷酸戊糖旁路缺陷均是因葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺乏所致,这是和溶血性贫血相关的最常见的酶异常,全世界约有 4 亿人受累。红细胞 G6PD 遗传缺陷患者遍及世界各大洲,以东半球的热带和亚热带地区为主,不同种族的发生率有很大差异,最高者为土耳其东南部的犹太人(58.2%),也多见于美国及非洲黑种人、意大利和希腊白种人以及西班牙和葡萄牙血统犹太人。因为疟疾流行区 G6PD 缺陷发生率特别高,所以认为 G6PD 缺陷可能是逃避恶性疟疾感染的一种优势选择。国内以广西壮族自治区某些地区(15.7%)、海南岛黎族(13.7%)、云南傣族为最多,其次为四川简阳及广东省等,贵州、湖南、湖北、江西、福建、江苏、浙江、安徽等也有相当数量的 G6PD 缺陷者,黄河流域及黄河以北地区较低。复旦大学附属华山医院采用荧光斑点试验普查上海地区一般人群 G6PD 缺乏症患病率为 0.87%(标化率 1.38%)。

【病因】

人类 G6PD 酶已能提纯,cDNA 结构及基因定位都已清楚。G6PD 基因定位于 X 染色体(Xq28)。遗传方式为 X 伴性不完全显性遗传,具有不同的表现度。男性患者为半合子,由于只有一条 X 染色体,故酶活力显著缺乏,男性患者与正常女性婚配,所生儿子全部正常,女儿全部为杂合子。女性有两条 X 染色体,女性杂合子的另一条 X 染色体等位基因正常,通常溶血代偿良好,而无贫血,但如酶活力显著减低时也可有临床症状。女性杂合子与正常男性婚配,有 50% 概率遗传给后代,获得突变基因的儿子有临床表现,女儿则 50% 可能为杂合子。女性纯合子必须父母均有缺陷,可有严重溶血表现,女性纯合子与正常男性婚配,儿子携带该缺陷基因的半合子,女儿均为杂合子。基因突变影响 G6PD 的编码,迄今已报告 160 种多种基因突变,大多涉及错义突变,单个氨基酸被置换。国人 G6PD 基因突变类型与国外报道有显著区别,我国最常见的突变型为 G1376T、G1388A 和 A95G。

【病理生理与发病机制】

虽然已报道有 160 种以上 G6PD 基因突变型,导致 400 种以上的生化变异型,但常见的酶变异型只有少数几种,例如 G6PD A-(Gd^{A-})、G6PD Mediterranean(Gd^{Med})、G6PD Canton(Gd^{Canton})、G6PD Seattle、G6PD Union 变异型等,其中 Gd^{A-} 占绝大多数。WHO 根据 G6PD 酶缺乏程度和溶血严重度将 G6PD 变异型分为 5 类。Ⅰ类有严重的酶缺陷(活力低于正常的 10%)引起慢性非球形红细胞性溶血性贫血;Ⅱ类也有严重的酶缺陷,但是通常只有间歇性的急性溶血;Ⅲ类呈中度酶缺乏(活力为正常的 10%～60%),通常由感染或药物诱发溶血;Ⅳ类酶活力正常,无溶血;Ⅴ类酶活力反而增高。Ⅳ类和Ⅴ类无临床意义。正常野生酶称为 $G6PD^B$(Gd^B),见于 99% 的白种人和 70% 的黑种人以及亚洲人,具有正常酶催化活性,没有溶血(属Ⅳ类)。另一常见的变异型是 $G6PD^{A+}$(Gd^{A-}),见于 20%～30% 的黑种人,具有正常酶催化活性,也不引起溶血(属Ⅳ类)。Gd^{A+} 的电泳迁移率比 Gd^B 快。具有临床意义的变异型 Gd^{A-},对伯氨喹敏感,是引起轻中度溶血最主要的变异型(属Ⅲ类),在 10% 美国黑种人和许多非洲黑种人中发现,电泳迁移率与 Gd^{A+} 相同,但酶催化活性不稳定,尽管骨髓和网织红细胞酶活力正常,但年老红细胞酶活力显著减低。变异型 Gd^{Med} 也具有临床意义,发生率仅次于 Gd^{A-},分布于地中海地区、印度和东南亚地区,电泳迁移率与 Gd^B 相同,但合成速率减低,酶活性显著下降,有严重的溶血(属Ⅱ类)。在东方人群中较常见的异常变异型是 Gd^{Canton},生化特性类似于 Gd^{Med},临床症状与 Gd^{A-} 相似。正常红细胞内 Gd^B 活力随细胞老化而缓慢下降,半衰期约 60 天。Gd^{A-} 的缺陷形成不稳定的酶,半衰期约 13 天,Gd^{Med} 仅数小时。年幼的红细胞有正常酶活力,而在红细胞衰老时酶活力明显不足。在伯氨喹诱发 Gd^{A-} 患者溶血的病程中,首次用药后,发生急性溶血,但随后有一恢复期,该

时尽管继续用药，却并无再次诱发溶血发作的表现，原因是一旦对氧化剂敏感的衰老红细胞破坏后，残余的年幼红细胞能抵御氧化剂。但是，如果停药2～3个月，衰老红细胞蓄积，患者又将对药物敏感。Gd^{Med}比Gd^{A-}更不稳定，在成熟红细胞中的酶活力很低，平时很少发生慢性溶血，当有感染或氧化剂类药物威胁时，患者面临更大的危险，因为他们所有的红细胞都可能被破坏。

G6PD缺陷红细胞，由于不能生成NADPH，GSH显著减少，使红细胞对氧化剂的攻击敏感性增高，Hb的巯基遭受氧化损害，形成高铁血红蛋白和变性Hb，在红细胞内形成Hb沉淀物，并与变性的红细胞膜脂质和膜蛋白形成不可逆的变性珠蛋白小体沉淀在红细胞膜上，称Heinz小体。血涂片中需用活体染色如甲紫染色才能见到。在体内形成的Heinz小体易被脾从循环红细胞中"剔除"，因此脾切除后患者的红细胞中会出现更多的Heinz小体。所谓"咬痕细胞"是指被脾摘除Heinz小体而形成缺失膜表面积的红细胞，可出现于急性溶血发作时的血液循环中。由于红细胞膜脂质和膜蛋白的氧化损伤，影响红细胞膜变形性，更易被脾扣留而破坏。

【临床表现】

G6PD缺乏所致溶血的主要表现为四种临床类型：新生儿高胆红素血症、蚕豆病、先天性非球形红细胞溶血性贫血和药物或感染诱发的急性溶血性贫血。绝大多数G6PD缺乏症无临床表现，在暴露于感染或药物后发生急性溶血，除药物外，感染是诱发溶血的最主要的因素，糖尿病酮症酸中毒也能诱发G6PD缺陷的红细胞破坏。少数G6PD变异型酶活力严重缺乏，在没有感染或药物诱导下呈慢性溶血表现，但慢性先天性非球形红细胞溶血性贫血甚少见。在我国较多见的是蚕豆病和新生儿高胆红素血症及药物、感染诱发的急性溶血性贫血。

（一）新生儿高胆红素血症 包括Ⅰ类和Ⅱ类G6PD缺乏症，常见变异型有Gd^{Med}、Gd^{Canton}和Gd^{A-}，常在缺乏明显氧化剂的情况下即发生严重溶血。特别要注意在出生后24小时内发生的黄疸，发病高峰在出生后2～3天。和Gilbert综合征合并存在，黄疸严重而贫血不明显。

（二）蚕豆病（favism） 俗称胡豆黄，是一种由于进食蚕豆后引起的急性血管内溶血性贫血。蚕豆病主要见于意大利、希腊和亚洲。我国四川、桂林、上海、贵州、云南、安徽、广东、北京、江西等地均有报道，国内并不少见。本病因蚕豆中何种成分引起，尚不清楚。蚕豆中含有蚕豆嘧啶、香豌豆嘧啶、异尿咪和伴蚕豆嘧啶核苷，可能是致氧化性溶血的成分。有认为大巢豆素可产生自由基，和发病有关。但同一地区G6PD缺陷者仅部分人发病。患者并不每年食蚕豆均发病，发病程度与食豆量不一定成比例。成人发病显著低于小儿。

患者中绝大多数为1～5岁儿童，3岁以内占病例的70%左右。男性显著多于女性，约占90%以上。本病发生于3～5个月间蚕豆成熟季节。起病多急骤，均在食新鲜蚕豆后几小时（最短2小时）至几日内（一般1～2天，最长15天）突然发作。其严重程度与食豆量无关，有时虽进食1～2粒也会发病。患者贫血多严重，黄疸显著，有重度血红蛋白尿。重症患者尚有酸中毒及氮质血症。实验室检查G6PD活性中至重度缺乏，涉及酶变异型计有30余种。国内所见变异型与药物性溶血相似，Gd^{Med}对蚕豆敏感。

在高发地区通过普查、普防，国内有些地区发病率已明显下降。患者或家族中有过本病历史者，均应禁食蚕豆，但晒干、煮沸及去皮等处理后似可降低致病机会。多数患者停止食用可自行恢复，严重病例需要输血（应避免输亲属鲜血）及肾上腺皮质激素，并积极纠正酸中毒。

（三）慢性非球形红细胞性溶血性贫血（chronic non-spherocytic hemolytic anemia，CNSHA） 可见于多种类型的溶血性贫血，是红细胞酶病溶血性贫血的泛称，其中多数病例是由于G6PD缺陷所致的慢性溶血，具有以下几点特征：①孵育前红细胞渗透脆性试验多不增加；②孵育后自体溶血试验阳性，经加入葡萄糖或ATP可部分纠正；③铁粒幼细胞较多见，尤在脾切除后；④切脾的效果不明显或无效；⑤无异常血红蛋白血症。与药物溶血性贫血不同，自婴幼儿时期起即有轻至中度贫血，可因感染、服药而加重。较肯定相关的感染有伤寒、细菌性肺炎、肝炎等，此外尚有流感、传染性单核细胞增多症、钩端螺旋体病、水痘、腮腺炎等。

脾常肿大，血中无球形红细胞。引起本症的G6PD变异型约计80种以上，酶活性可低至0。国内有G6PD香港型及国外的Gd^{Med}。一般情况良好或贫血不严重者不需输血。切脾效果大多不佳，所以应严格掌握手术指征。

（四）药物或感染诱发的急性溶血性贫血 药物诱发的G6PD缺陷溶血性贫血以往称为伯氨喹型药物溶血性贫血。除伯氨喹外尚有多种药物（表20-2-4）均具有氧化剂或具有催化血红蛋白氧化变性作用的特性。

典型表现为在服药后2～3天有血管内溶血发作，一周左右贫血最严重，甚至发生周围循环或肾衰竭。停药后7～10天溶血现象逐渐减退。由于新生红细胞有较高的G6PD活力，因此停用药物后，随幼红细胞的代偿性增多，溶血常为自限性。但也可不自限者，与种族及不同酶变异有关。糖尿病、酸中毒及继发感染，均可加重甚至诱发溶血性贫血。重复用药可再度发作。如果间歇或持续少量用药，可发生慢性溶血。引起此类溶血的变异型有40余种，如Gd^{A-}、Gd^{Canton}等。

【实验室检查与诊断】

G6PD缺陷所致的溶血性贫血的诊断除服药史、家族史和临床表现外，主要依靠实验室检查，其方法有以下几种：

表 20-2-4　诱导 G6PD 缺陷患者发生溶血性贫血的药物

类别	抗疟药	磺胺药	解热镇痛药	其　他
Ⅰ	伯氨喹	磺胺甲异噁唑 磺胺吡啶 磺胺醋酰	呋喃坦啶、呋喃唑酮、呋喃西林、三硝基甲苯、萘啶酸、硝酸异山梨醇、苯肼、珍珠粉、萘、亚甲蓝	
Ⅱ	氯喹 喹宁 乙胺嘧啶	磺胺二甲嘧啶 磺胺嘧啶 磺胺胍 磺胺甲氧吡嗪 磺胺二甲异噁唑	对乙酰氨基酚 阿司匹林 非那西丁 氨基比林 安替比林 保泰松	氯霉素、链霉素、异烟肼、洗必泰、维生素 K、苯海拉明、氯苯那敏、苯妥英、秋水仙碱、丙磺舒、左旋多巴、奎尼丁、普鲁卡因胺、维生素 C
Ⅲ	阿的平	磺胺异噁唑 柳氮磺吡啶	甲芬那酸 吲哚美辛	氢氯噻嗪、赛庚啶、催产素、二巯基丙醇、头孢噻吩钠、硝酸盐、亚硝酸盐、新坤凡钠明、紫雪丹、四环素

注：Ⅰ类：容易引起溶血的药物；Ⅱ类：可能引起溶血，但遗传性非球形红细胞溶血性贫血患者用正常剂量时不致溶血；Ⅲ类：文献个别报道可引起溶血的药物

1. 红细胞 G6PD 活性测定　直接测定 G6PD 活性是确定 G6PD 缺乏最可靠的方法，具有确诊价值，但方法复杂，不适于临床常规应用。本病酶活性为正常的 10%～60%，但在急性溶血期及恢复期，G6PD 酶活性可正常或接近正常。此时可采用以下方法确定有无 G6PD 缺乏：全血离心沉淀后取底层红细胞测 G6PD 活性，如受检者红细胞 G6PD 活性明显低于正常对照的底层红细胞，可诊断为 G6PD 缺乏；测低渗处理后的溶血液 G6PD 活性，如明显降低也可诊断为 G6PD 缺乏；待急性溶血后 2～3 个月复测 G6PD 活性，可以较准确地反映患者 G6PD 活性。常用 WHO 推荐的 Zinkham 法（参考值 12.1IU/gHb±2.09IU/gHb，37℃）和 ICSH 推荐的 Glock 与 McLean 法（参考值 8.34IU/gHb±1.59IU/gHb，37℃），较正常平均值低 40% 以上有诊断意义。

2. 高铁血红蛋白还原试验　正常血红蛋白经亚硝酸氧化为高铁血红蛋白，当红细胞 G6PD 活性正常时，由于磷酸戊糖旁路形成的 NADPH 在亚甲蓝的参与下，使高铁血红蛋白还原为亚铁血红蛋白。如果 G6PD 缺陷，则形成的高铁血红蛋白于一定时间保温条件下还原速度远较正常人慢。高铁血红蛋白为暗红色或棕色，在 630nm 波长时光密度增高，易与亚铁血红蛋白鉴别。正常人血液孵育 4 小时为红色，如用分光光度计比色，正常人高铁血红蛋白还原率大于 75%。如果孵育后血液为棕色，提示 G6PD 活性缺陷，如为棕红色可能为 G6PD 活性缺陷的杂合子，比色法显示酶活性显著缺陷的还原率为 30%以下，杂合子为 31%～74%。该试验简便，敏感性较高，但有假阳性，可受血红蛋白 H（HbH）、不稳定血红蛋白、高脂血症及巨球蛋白血症干扰，因此用于过筛试验或群体普查。

3. 氰化物-抗坏血酸盐试验　血红蛋白与抗坏血酸盐接触时能产生过氧化氢，后者将 G6PD 缺陷的血红蛋白氧化成高铁血红蛋白，产生棕色。本法高度敏感，但也要警惕假阳性。操作方法也不复杂。

4. 荧光斑点试验　如果受检标本中 G6PD 活性正常，则能将试剂中的 NADP 还原为 NADPH，后者在长波紫外线（260～340nm 波长）的照射下，发出蓝色荧光。10 分钟内出现荧光为正常，10～30 分钟间出现为中间缺乏值，30 分钟不出现为严重缺乏。如果 G6PD 活性低于 25%即无荧光产生。本试验操作方便，筛检试验中特异性最高。

5. 硝基四氮唑蓝纸片法　还原型辅酶Ⅱ（NADPH）通过吩嗪二甲酯硫酸盐的递氢作用，使硝基四氮唑蓝（淡黄色）还原成紫色的甲臜。NADPH 生成的量与甲臜产生的量在一定范围内呈线性关系。根据颜色变化，判断有无 G6PD 缺乏。正常酶活性者，温育后纸片应转为紫色。酶活性缺乏者，纸片仍为红色。酶活性中间值或女性杂合体，纸片颜色介于正常与缺乏中间，为淡紫色。

6. 红细胞 Heinz 小体计数　正常红细胞中不应发现 Heinz 小体。凡能引起高铁血红蛋白的化学物几乎都能在红细胞内产生 Heinz 小体，G6PD 缺乏以及不稳定血红蛋白病导致溶血时也可发现 Heinz 小体。化学物中毒后 3～4 天，Heinz 小体可多达 30%～50%，G6PD 缺乏导致急性溶血后 48 小时内，Heinz 小体也明显增多。先加入乙酰苯肼，37℃孵育后再做甲紫活体染色。红细胞内 Heinz 小体 >5%，有诊断意义。

上述各项试验必须在溶血高峰时操作，必要时 2～3 个月重复检验。同时检查患者母亲更有意义。此外，尚须注意和获得性 G6PD 缺乏症鉴别，白血病和 MDS 可有多种红细胞酶活性改变，复旦大学附属华山医院统计获得性 G6PD 缺乏症的患病率高达 43.1%（标化率 42.8%）。也

需与非免疫性溶血性贫血相鉴别。

G6PD缺乏症往往有家族史、无法解释的新生儿高胆红素血症、外周血出现咬痕细胞和Heinz小体、在感染或服用药物或食用蚕豆后急性发作，这些均有助于临床诊断，确诊需要进行上述实验室检查。荧光斑点筛选试验和直接测定G6PD活力为最常用的试验。

【治疗】

在没有外源性氧化剂作用的情况下，绝大多数G6PD缺陷者的红细胞表现正常，因此G6PD缺陷本身不需要治疗。防治要点是避免氧化剂的摄入和积极控制感染。轻中度急性溶血者需立即停服相关药物或控制相应的感染，严重溶血者需少量反复输血。由于G6PD缺乏引起的新生儿溶血与一般新生儿溶血的处理基本相同，为了防止神经系统受损，当未结合胆红素＞150μmol/L时需要光疗，＞300μmol/L时需要输注红细胞进行换血疗法。注意水电解质平衡并保持足够多的尿量，警惕肾衰竭的发生。应用有关药物前，均应询问患者及其家属有无溶血或红细胞G6PD缺陷病史。抗氧化剂（维生素E、硒）疗效不肯定，不推荐切脾治疗。

三、红细胞丙酮酸激酶缺乏症

【流行病学】

丙酮酸激酶缺乏症（pyruvate kinase deficiency，简称PK缺乏症）是无氧糖酵解通路中红细胞酶缺陷所致的最常见的溶血性贫血。其发生频率仅次于G6PD缺陷，我国广东地区PK缺乏症基因频率为2.2%。

【病因】

本病为常染色体隐性遗传。纯合子表现明显的溶血性贫血，而杂合子的表现型通常正常。遗传性红细胞PK缺乏症是结构基因突变产生性质异常的酶分子病，现已发现PK基因突变的数目已达100多种，且多数为错义突变，也会发生缺失突变和插入突变。

【病理生理】

磷酸烯醇式丙酮酸在PK作用下转化为丙酮酸，同时使ADP转为ATP以供应能量（参见图20-2-10）。所以PK缺乏可使ATP产生减少和2,3-二磷酸甘油酸含量增加，导致红细胞氧亲和力减低，增加患者对贫血缺氧的耐受性。

PK有两种不同的基因（*PKM*和*PKLR*）编码四种不同的PK同工酶。*PKM*基因位于染色体15q22，编码PK-M_1和PK-M_2两种同工酶。PK-M_1同工酶存在于肌肉和脑组织。PK-M_2同工酶存在于胎儿期的所有组织，随着胎儿发育成熟，其他组织特异性PK同工酶开始出现。PK-M_2同工酶作为主要的同工酶存在于成熟白细胞、红系祖细胞、血小板及肺、肾、脾等组织内。*PKLR*基因位于染色体1q21，编码PK-L和PK-R两种同工酶。PK-L是肝细胞主要的PK同工酶，PK-R存在于成熟红细胞，在红系细胞分化成熟过程中PK同工酶从M_2型逐渐转化为R型。

PK缺乏相关的溶血性贫血由*PKLR*基因突变引起。已知*PKLR*基因突变型超过150种。另一方面结构正常的酶生成减少也可导致PK缺乏。溶血严重度与酶缺乏程度不相平行。这是因为一方面体外测定酶活力的情况与体内环境不同，另一方面年轻红细胞PK活性较高，掩盖了严重不稳定PK变异型的存在，也有可能是成熟红细胞存在PK-M_2的缘故。



【临床表现】

PK缺乏症临床主要表现为慢性溶血性贫血，溶血严重程度不等，可以轻至完全被代偿，也可以严重到需经常输血。贫血与酶缺陷程度不相平行，因各种变异酶活力各不相同。杂合子酶活性下降50%，可无溶血。溶血主要发生在纯合子。常呈慢性溶血过程，并不受药物或其他氧化剂影响，但可由感染激发。常有脾大。临床过程可因发生再障危象而复杂化，通常由微小病毒感染引起。绝大多数病例溶血过程开始于儿童时期，如有新生儿黄疸，通常需血浆置换，但很少发生核黄疸。10岁以后胆石症发病率上升。脾切除后，溶血常常减轻。

【实验室检查】

1. 红细胞PK酶活力测定[正常参考值15IU/gHb±1.99IU/gHb(37℃)]为诊断依据　测定时必须除去白细胞，因为PK缺乏症溶血者的白细胞*PK-M_2*基因未受影响，白细胞PK活性是正常红细胞PK活性的300倍。部分红细胞PK缺乏变异型在高底物浓度时，红细胞PK活性接近正常，但在低底物浓度时活性明显降低；也有部分红细胞PK缺乏变异型在实验室检查上主要表现为对其变构因子二磷酸果糖(FDP)的反应异常。因此临床上怀疑红细胞PK缺乏，而红细胞PK荧光斑点筛选试验和常规的PK活性定量检查没有明显异常时，应考虑做低底物(PEP)浓度以及加FDP的PK活性定量测定，同时也要考虑测定红细胞的糖代谢中间产物如2,3-DPG等的含量。年轻红细胞PK活性较高，而衰老的红细胞PK活性降低，因此在诊断红细胞PK缺乏时，应考虑到网织红细胞数量的影响。

2. 自体溶血试验　红细胞在患者自己的血清中37℃温育24～48小时发生自发溶血为自体溶血试验阳性，如果先加入葡萄糖或ATP，溶血可得到部分纠正者，为Ⅰ型；溶血不能被葡萄糖纠正而能被ATP部分纠正，则为Ⅱ型。Ⅰ型常由磷酸戊糖旁路中酶的缺陷所致，以G6PD缺乏为最常见；Ⅱ型常由糖酵解途径中酶的缺陷所致，以PK缺乏为代表。自从可以直接测定PK酶活力后，该试验已不再用

于 PK 缺乏症的诊断。

3. 红细胞渗透脆性试验正常。

4. 红细胞形态　多数病例在脾切除前红细胞形态变化不明显，但脾切除后血涂片中常有典型的少量浓密、刺状的红细胞，但这并不是该病所独有。

【诊断】

直接测定红细胞 PK 酶活性、测定 PK 酶的底物和产物的浓度以及在基因组或 cDNA 水平测定 *PK* 基因的特异性突变，是诊断红细胞 PK 缺乏的主要依据。红细胞内 ATP 含量测定和红细胞形态变化不能作为诊断的依据。

本病需与遗传性球形红细胞增多症、G6PD 缺乏症及血红蛋白病相鉴别。骨髓增生异常综合征和白血病可有获得性红细胞 PK 缺乏，须注意鉴别。

【治疗】

除严重贫血外一般不需输血。输血依赖者可以脾切除，有一定疗效，为了减少脾切除后的并发症和死亡率，一般>5 岁后才实施。慢性溶血者需补充叶酸、维生素 B_{12}。反复输血者要同时去铁治疗。多数病例可活到成年，仅少数死于严重贫血。

四、红细胞嘧啶-5′-核苷酸酶缺乏症

红细胞嘧啶-5′-核苷酸酶(P5′N)缺乏症(pyrimidine-5′-nucleotidase deficiency)是引起遗传性非球形红细胞溶血性贫血的常见病因之一，其发生率仅次于丙酮酸激酶缺陷，最早由 Valentine 等于 1972 年报道，国内外报道已有 60 余例，国内曾报告 2 例，其遗传方式为常染色体隐性遗传，编码基因位于 7p15-p14，患者自幼得病，贫血明显，伴巨脾，外周血嗜碱性点彩红细胞显著增多，多合并智能障碍。具有杂合性生化缺陷的患者家属常无血液学症状，因而不易发现。切脾后症状可部分改善。

参考文献

1. Cappellini MD, Fiorell Gi. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. Lancet, 2008, 371: 64-74.

2. Ronquist G, Theodorsson E. Inherited, non-spherocytic haemolysis due to deficiency of glucose-6-phosphate dehydrogenase. Scand J Clin Lab Invest, 2007, 67: 105-111.

3. Zanella A, Fermo E, Bianchi P, et al. Pyruvate kinase deficiency: the genotype-phenotype association. Blood Rev, 2007, 21: 217-231.

4. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 933-950.

5. Manganelli G, Fico A, Martini G, et al. Discussion on pharmacogenetic interaction in G6PD deficiency and methods to identify potential hemolytic drugs. Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets, 2010, 10: 143-150.

第九节　血红蛋白病

吴　玥

一、概　　述

血红蛋白病(hemoglobinopathy)是由于血红蛋白一级分子结构异常(异常血红蛋白病)，或由于一种或一种以上珠蛋白肽链不能合成或合成不足，但缺失或不足的珠蛋白肽链一级分子结构正常(珠蛋白生成障碍性贫血，原称地中海贫血及海洋性贫血)所引起的一组遗传性血液病。临床可表现为溶血性贫血、高铁血红蛋白血症或因血红蛋白氧亲和力增高或减低而引起组织缺氧或代偿性红细胞增多所致发绀。

人类血红蛋白是一种结合蛋白，由珠蛋白和亚铁血红素组成，分子量 64 400。人类与动物的血红蛋白，血红素相同，而珠蛋白不同；血红素由原卟啉与亚铁原子组成。每一个血红蛋白有两对珠蛋白肽链，一对是 α 链，包括 α 与 ζ 2 种肽链；由 141 个氨基酸残基构成，含较多组氨酸，其中 α87 位(即 F8)组氨酸与血红素铁的结合，在运氧中具有重要生理作用。另一对是非 α 链，有 β、γ、δ 及 ε 4 种肽链；ζ、ε、α 与 γ 链，分别组成胚胎早期(妊娠 3 个月以内)血红蛋白、HbGower1 ($\zeta_2\varepsilon_2$)、HbGower2 ($\alpha_2\varepsilon_2$)、HbPortland ($\zeta_2\gamma_2$)。β 链含 146 个氨基酸残基，β93 半胱氨酸易被氧化产生混合二硫化物及其他硫醚类物质，可降低血红蛋白稳定性。δ 链亦由 146 个氨基酸残基组成，仅 10 个氨基酸与 β 链不同。由于 δ 链中第 22 位丙氨酸置换了 β22 谷氨酸，第 116 位精氨酸换了 β116 组氨酸，因此 δ 链的正电荷大于 β 链，HbA_2($\alpha_2\delta_2$)等电点升高，电泳时靠近负极。γ 链虽由 146 个氨基酸组成，但与 β 链有 39 个氨基酸不同，且含有 4 个异亮氨酸，为 α、β 与 δ 链所阙如，因此可用分析异亮氨酸方法测定 HbF($\alpha_2\gamma_2$)含量。初生时 Gγ 与 Aγ 的比例是 3∶1，儿童和成人两者之比为 2∶3。每一条肽链和一个血红素连接，构成一个血红蛋白单体，人类血红蛋白是由两对(4 条)血红蛋白单体聚合而成的四聚体。人类血红蛋白中珠蛋白结构略有不同，但血红素相同。

血红蛋白的四级结构：由氨基酸顺序排列的肽链结构称为血红蛋白的一级结构。肽链中的氨基酸可分为亲水的极化氨基酸(其侧链为羧基、氨基)，与非极化的氨基酸(其侧链是芳香族)。肽链中的各种氨基酸的侧链相互拉紧形成 α 螺旋，螺旋形节段间由短而非螺旋形节段相连。螺旋形节段从 N 端至 C 端分别以 A-H 表示(图 20-2-11)，α 类肽链包含 7 个螺旋(无 D 螺旋)，非 α 类肽链包含 8 个螺旋

片段。非螺旋形节段用 AB、CD 等表示，称为血红蛋白二级结构。血红素的铁原子有 6 个配位键，第 5 个配位键结合在肽链 F 段第 8 位氨基酸上（即 α 链第 87 位或 β 链第 92 位组氨酸的咪唑基上），第 6 个配位键结合氧，并间接结合在肽链 E 段的第 7 位氨基酸上（即 α 链第 58 位或 β 链第 63 位组氨酸的咪唑基上）。肽链围绕血红素为中心，构成内外两层螺旋状蛇形盘曲的三维空间结构，称为三级结构（参见图 20-2-11）。亲水氨基酸分布于外层，使血红蛋白能溶于水而不致沉淀；疏水氨基酸分布于内层，使水分子不能进入血红素腔内部，避免血红素的 Fe^{2+} 氧化为 Fe^{3+}。四个血红蛋白单体（肽链三级结构加血红素），按一定的空间关系结合成四聚体，如 HbA（或 HbA_1，$\alpha_2\beta_2$）、HbA_2（$\alpha_2\delta_2$）及 HbF（$\alpha_2\gamma_2$），称异质型四聚体；由两对同样的三级结构血红蛋白单体结合成的四聚体，如 HbH（β_4）及 HbBart（γ_4），称为同质型四聚体。以上所述四聚体为血红蛋白四级结构。通过 X 线衍射研究四聚体的空间结构关系，发现 $\alpha_1\beta_1$ 及 $\alpha_2\beta_2$ 的接触面较大，相互移动度较小，疏水，有利于血红蛋白分子构型的稳定性。$\alpha_1\beta_2$ 及 $\alpha_2\beta_1$ 接触面小而不牢固，移动度大，有利于血红蛋白对氧的正常摄取与释放。正常血红蛋白的氧亲和力影响因素较多，保持血红素铁在亚铁（Fe^{2+}）而非高铁（Fe^{3+}）状态十分主要；pH 较低时，血红蛋白的氧亲和力较低（Bohr 效应）；2，3-二磷酸甘油酸（2，3-DPG）通过与脱氧血红蛋白的相互作用使脱氧状态稳定；由于成人血红蛋白（HbA）对 2，3-DPG 亲和力高于 HbF，因此 HbF 的氧亲和力高于 HbA。综上所述，血红蛋白与分子的外表结构必需完整，带有负电荷；α、β 链结合部位要固定，包围血红素腔的氨基酸顺序排列需完整，否则血红蛋白就不能维持分子结构稳定性及正常运氧生理功能，并易遭破坏。

正常人出生后有三种血红蛋白：① 血红蛋白 A（HbA），由一对 α 链和一对 β 链组成（$\alpha_2\beta_2$），占正常成人及 6 岁以上儿童血红蛋白总量的 90% 以上。胚胎 2 个月时 HbA 即有少量出现，初生时占 10%～40%，出生 6 个月后即达成人水平。②血红蛋白 A_2（HbA_2），由一对 α 链和一对 δ 链组成（$\alpha_2\delta_2$）。自出生 6～12 个月起，占血红蛋白的 2%～3%。③胎儿血红蛋白（HbF），由一对 α 链和 γ 链组成（$\alpha_2\gamma_2$），初生时占体内血红蛋白的 70%～90%，以后渐减，至生后 6 个月，含量降至血红蛋白总量的 1% 左右。血红蛋白的不同肽链是由不同的遗传基因控制的，α 链基因位于第 16 号染色体短臂，β、δ、γ 链位于第 11 号染色体短臂，呈连锁关系。α 珠蛋白基因的缺失或缺陷，导致 α 珠蛋白链合成减少或缺乏，称为 α 珠蛋白生成障碍性贫血。β 珠蛋白基因缺陷，导致 β 珠蛋白链合成减少或缺乏，称为 β 珠蛋白生成障碍性贫血。珠蛋白基因突变而致肽链的单个或多个氨基酸替代或阙如，导致珠蛋白分子结构改变，称为异常血红蛋白。全世界范围内经结构分析证实的异常血红蛋白日益增多，但仅不到 1/3 的异常血红蛋白伴有临床症状。世界卫生组织估计，全球约有 1.5 亿人携带血红蛋白病基因，并已将血红蛋白病列为严重危害人类健康的 6 种常见疾病之一。异常血红蛋白病在我国以云南、贵州、广西、新疆等地发病率较高，近年已发现异常血红蛋白 67 种，包括 α 链（34 种）、β 链（26 种）、γ 链（4 种）等异常，其中 19 种为我国首见。珠蛋白生成障碍性贫血多发于华南及西南地区。根据近 10 年来我国 28 个省市、自治区近 100 万人口的普查资料，异常血红蛋白病的发病率为 0.33%，α 珠蛋白生成障碍性贫血的发病率为 2.64%，β 珠蛋白生成障碍性贫血的发病率为 0.66%。

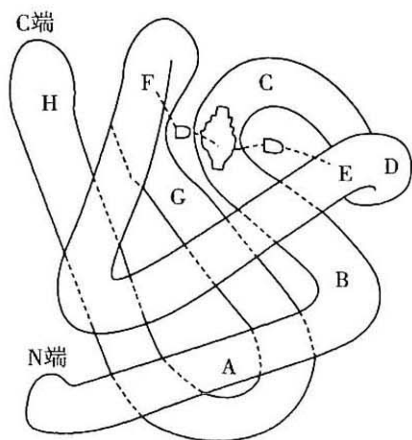


图 20-2-11　血红蛋白三级结构示意图

肽链 N～C 端折叠成 8 个螺旋节段（A～H），螺旋节段由非螺旋节段（AB～GH）相连，血红素位于中心与 F_8E_7 组氨酸相连，构成内外两层螺旋状蛇形盘曲的三维空间结构

【分子遗传学】

血红蛋白病的分子遗传学变化大致可归纳为以下数类：

（一）单个碱基替代　由于遗传密码中单个碱基替代，导致由该碱基决定的氨基酸发生相应的变化，形成肽链中单个氨基酸置换的异常血红蛋白，例如 HbS、HbC 等。目前发现的异常血红蛋白中，以本类型最多见，约占 90%。

（二）终止密码的突变　因终止密码的变异，使珠蛋白肽链不在正常的位置终止，导致肽链延长或缩短，如 Hb McKees Rock 的 β 链第 145 位氨基酸的碱基由 UAU 变为 UAA（终止密码），使 β 链提前结束，仅含 144 个氨基酸。又如 Hb Constant Spring α 链第 142 位终止密码 TAA 变为 CAA，直至 173 位才出现终止密码，因此 Hb Constant Spring α 链比正常 α 链多 32 个氨基酸。

（三）移码突变　如正常血红蛋白肽链遗传密码中，嵌入或缺失 1～2 个碱基，使正常三联密码子碱基成分发生改变，如 HbTak 为 β 链第 147 位终止密码 UAA 前插入 AC，使 UAA→Thr（苏氨酸），而致 β 链延长至第 157 位氨基酸，比正常 β 链多 11 个氨基酸。

（四）密码子缺失或插入　生殖细胞减数分裂时，联会中的染色体发生错配或不等交换，形成两种珠蛋白基因，

一种失去一部分密码子，合成缺失部分氨基酸的肽链，如Hb Lyon，β链第17～18位缺失赖氨酸、缬氨酸。另一条染色体单体上却嵌入了相应密码子，合成插入部分氨基酸的肽链。α珠蛋白基因的缺失是α珠蛋白生成障碍性贫血最常见的原因。β珠蛋白基因和δ珠蛋白基因大片段缺失，可致遗传性胎儿血红蛋白持续存在综合征，或δβ珠蛋白生成障碍性贫血。

（五）融合基因　减数分裂时，不同珠蛋白基因之间发生不等交换，合成融合链的异常血红蛋白，如δ链和β链基因错误联合，产生不等交换，形成融合δβ（Hb Lepore）和βδ（Hb反Lepore）。

（六）启动子突变　启动子区有单个核苷酸被置换，使启动子功能降低。如包括β珠蛋白基因启动子在内的小片段缺失，可导致β珠蛋白生成障碍性贫血，表现为HbA_2显著升高，可能因主要的转录因子和基因座控制区（LCR）在β珠蛋白基因启动子缺失情况下与δ珠蛋白基因启动子相互协同作用所致。

（七）剪接突变　在天然剪接位点或内含子中的重要位点发生点突变会减少或抑制剪接加工，导致珠蛋白生成障碍性贫血。β珠蛋白基因第24～27位密码子突变易发生剪接位点激活，如β24位点GGT→GGA突变（均编码甘氨酸）不引起氨基酸替代，但可改变剪接过程，导致β珠蛋白生成障碍性贫血。

【血红蛋白病的分子机制与溶血原理】

血红蛋白病种类繁多，临床症状多样化，但归纳其结构变异所导致功能异常，大致分为以下数类：

1. 因分子内部氨基酸替代所产生的异常血红蛋白　血红蛋白分子内部为非极性氨基酸，如被不同理化性质的氨基酸替代，会影响分子的构型和稳定性。此类异常血红蛋白包括血红蛋白M（HbM）、不稳定血红蛋白（UHb）和氧亲和力改变的血红蛋白。

（1）HbM：肽链中与血红素铁原子连接的组氨酸被酪氨酸所替代，最常见的是E_7或F_8的组氨酸为酪氨酸所替代，酪氨酸酚基上的氧与血红素的铁原子构成离子键，使铁原子呈稳定的高铁状态，影响血红蛋白的正常释氧功能，使组织供氧不足，出现发绀及红细胞增多。高铁血红素并易与珠蛋白链分离，使血红蛋白分子结构不稳定而发生溶血。

（2）UHb：肽链中与血红素紧密结合的氨基酸发生替代或缺失，影响肽链的立体结构或减弱与血红素的结合力，形成UHb分子。水易进入血红蛋白腔内，使亚铁血红素氧化为高铁血红素；β链第93位半胱氨酸的硫氢基被氧化，产生硫化物，形成硫化血红蛋白，使珠蛋白链与血红素分离。游离珠蛋白链在37℃即不稳定，四聚体易解离为单体，在红细胞内聚集沉淀，形成包涵体，使细胞膜僵硬，通过微循环时往往导致膜部分丧失，最终变为球形红细胞，在脾阻留而破坏。

2. 因分子外部氨基酸替代所产生的异常血红蛋白　种类很多，一般均对分子构型、功能和稳定性没有明显影响。HbE是β链第26位谷氨酸被赖氨酸替代。因谷、赖两种氨基酸理化性质相同，其替代位置虽在$\alpha_1\beta_1$接触面上，但对血红蛋白分子的稳定性和功能影响不大。这类异常血红蛋白中少数可产生溶解度改变，如HbS和HbC均由于其分子外部形状或电荷改变，缺氧时溶解度降低；HbS聚合为螺旋状体，扭曲成镰刀形纤维；而HbC聚合成一种副结晶；两者均使细胞膜变硬，难以通过微循环，丧失部分红细胞膜，形成球形红细胞，在脾窦内阻留溶破。

β珠蛋白生成障碍性贫血患者，过剩的α肽链形成多聚体，引起红细胞膜损害，致使大量幼红细胞无效生成。α珠蛋白生成障碍性贫血，过剩的β及γ链形成HbH（β_4）或Hb Barts（γ_4）。HbH是一种不稳定血红蛋白，HbH包涵体结合在红细胞膜上，使膜对阳离子通透性发生改变，钾盐与水逐渐从红细胞内渗透至细胞外。缺钾红细胞寿命缩短，易在单核-巨噬细胞系统被破坏，导致溶血。Hb Barts对氧亲和力增高，造成组织缺氧。

【诊断】

本病分布因地区、民族而异，故应详细询问患者籍贯、民族，临床有无黄疸、贫血、肝脾大、生长发育迟缓或发绀、红细胞增多；家系中有无同样病史患者。实验室检查包括网织红细胞计数、血细胞比容、周围红细胞形态及红细胞脆性试验，了解有无低色素、小细胞性贫血。如上述检查提示有血红蛋白病可能，应对患者及其家系做下列有关实验室检查（表20-2-5），进一步确诊。

我国较多大城市已建立先进的基因诊断技术，对血红蛋白病进行基因诊断和产前诊断：

1. 常用基因诊断方法　包括抽提全血、干纸片血、羊水细胞、绒毛细胞DNA做DNA点杂交，适用于诊断基因缺失的遗传病，如α珠蛋白生成障碍性贫血患者α珠蛋白基因不同程度的缺失。

2. 限制性内切酶酶谱法　适用于诊断基因突变改变了限制酶切点或DNA缺失而改变酶解片段大小长短的遗传病。

3. 限制性内切酶片段多态性分析（RFLP）　RFLP按孟德尔方式遗传，如某种遗传病基因与特异的RFLP紧密相连，即可将这一多态片段作为“遗传标记”，通过RFLP连锁分析推测该家庭成员和胎儿是否携带遗传病基因，RFLP连锁分析适用于诊断已有先证者的单基因遗传病。

4. 寡核苷酸杂交　是一种直接基因诊断技术，对于基因突变部位的碱基序列已查明的遗传病，均可以直接检测和鉴定其突变的基因。

5. 聚合酶链反应（PCR）DNA体外扩增　此种高效DNA分析技术可以直接通过PCR产物的电泳分析技术进行基因诊断，适用于诊断基因缺失或部分DNA缺失所致

表 20-2-5　血红蛋白病的实验室检查

实验项目	实验目的
红细胞包涵体检查	HbH、α 链聚合体
红细胞 Heinz 小体检查及生成试验	UHb
HbF 碱变性试验	HbF
HbF 酸洗脱法	HbF
还原型血红蛋白溶解度试验	HbS
红细胞镰变试验	HbS
红细胞渗透脆性试验	珠蛋白生成障碍性贫血脆性↓
光吸收曲线	HbM、UHb
热不稳定试验	UHb
异丙醇试验	UHb
氧离解曲线沉淀	氧亲和力异常血红蛋白
纸上电泳	检出异常 Hb 类型
琼脂电泳	检出异常 Hb 类型
醋酸纤维薄膜电泳	HbA_2 定量
淀粉凝胶电泳	确定异常 Hb 类型
淀粉板电泳	异常 Hb 分离
聚丙烯凝胶电泳	异常 Hb 分离
血红蛋白基因诊断	确定病变基因

的遗传病。RNA 诊断检测基因能否转录，转录物（mRNA）是否正常及转录效率的高低等。应用反转录-聚合酶链反应（RT-PCR），不仅解决了 RNA 的稳定性问题（通过反转录酶将 mRNA 转换成 DNA），且十分灵敏。经氨基酸或基因克隆测序，了解珠蛋白基因病变。

6. 对非缺失型突变基因可结合限制酶切位点的改变，如与 RFLP 位点相连锁，则可用限制酶消化 PCR 扩增产物，直接电泳分析，不需应用基因探针进行分子杂交，大大简化实验操作，使基因诊断可在半天内完成。

【预防与治疗】

在本病高发地区及患者家系中，做好婚前检查、遗传咨询及血红蛋白病筛查工作，宣传近亲结婚的危害性，劝阻双方均为本病基因携带者婚配；对高危家系应作产前诊断，早期发现重型胎儿，劝其终止妊娠。我国已应用 RFLP 连锁分析，间接检测 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因，或应用人工合成的寡核苷酸探针进行杂交，直接检测突变基因。PCR 提高了本病产前诊断的灵敏性，并已应用于临床。治疗详见“二、珠蛋白生成障碍性贫血”中的“重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血”。

二、珠蛋白生成障碍性贫血

原称海洋性贫血（thalassemia）或地中海贫血，是由于血红蛋白的珠蛋白链合成障碍或速率降低，血红蛋白产量减少所引起的一组遗传性溶血性贫血。珠蛋白生成障碍性贫血是一组遗传异质性疾病，按受抑制的肽链不同而区分为 α、β、δ、δβ 和 γβ 珠蛋白生成障碍性贫血等。临床有重要意义的主要为 α 及 β 珠蛋白生成障碍性贫血。αβ 珠蛋白生成障碍性贫血的混合杂合子状态，由于受影响的珠蛋白链分别在 α 及 β 链，临床表现不严重。珠蛋白生成障碍性贫血也可与异常血红蛋白基因产生双重杂合子：①α 珠蛋白生成障碍性贫血基因与血红蛋白 Constant Spring 基因双重杂合子，临床表现与 HbH 相似；②血红蛋白 Lepore 是 α 与 β 基因融合的产物，杂合子 Hb Lepore 与杂合子 β 珠蛋白生成障碍性贫血临床表现相似，而上述两种疾病的双重杂合子，或 β 珠蛋白生成障碍性贫血与 HbE、HbS 等异常血红蛋白基因杂合，由于均为 β 基因突变，临床表现与重型 β 珠蛋白生成障碍性贫血相似或稍轻。

遗传性胎儿血红蛋白持续存在（hereditary persistence fetal hemoglobin，HPFH）综合征患者生后不能将 γ 链的合成转变为 β 链的合成，而致红细胞内高浓度 HbF 持续存在，病因与 β 和 δ 基因的异常或缺失有关，如常见非洲型（亦称缺失型）有 β 珠蛋白基因的广泛 DNA 缺失（δ 和 β 基因缺失，γ 基因正常）。本病亦可见于印度和东南亚。非缺失型 HPFH 是由于 γ 与 β 基因在减数分裂时发生不对称交换，产生融合基因，γ 基因转录调控区发生点突变，使 γ 链合成增多。此型除见于黑种人外，尚见于希腊人及英国人。缺失型 HPFH 纯合子患者血红蛋白 100% 均为 HbF，无 HbA、HbA_2。患者红细胞可呈低色素性、大小不均，无明显临床表现。缺失型 HPFH 杂合子患者血红蛋白中约 20%～30% 为 HbF，HbA_2 轻度减低，其余为 HbA。患者无临床表现，非缺失型 HPFH 纯合子患者血红蛋白中 20% 为 HbF，杂合子患者血红蛋白的 10%～20% 为 HbF。HbA_2 轻度减少或正常，血象正常，上述各型 HPFH 纯、杂合子均不需特殊治疗。

综上所述，凡属珠蛋白链合成障碍，临床表现与各种典型珠蛋白生成障碍性贫血相似的病态，均可称为珠蛋白生成障碍性贫血综合征。

本病在各地区各民族中发病情况差别甚大。β 珠蛋白生成障碍性贫血较广泛存在于全世界各地和多种民族，以地中海区域、中东、南亚、东南亚等地区多见。α 珠蛋白生成障碍性贫血分布不如前者广泛，最多见于东南亚。东南亚部分地区，人群中有 40% 以上携带 1 种或 1 种以上珠蛋白生成障碍性贫血基因。如各型 α 或 β 珠蛋白生成障碍性贫血、血红蛋白 E 及血红蛋白 CS 等，引起各种复杂的珠蛋

白生成障碍性贫血综合征。近年报道在中东、地中海、非洲某些地区与美国黑种人中α珠蛋白生成障碍性贫血亦不少见。国内珠蛋白生成障碍性贫血最多见于广东、广西、四川、贵州等地，其次是长江以南各省市。

（一）α珠蛋白生成障碍性贫血　本病原称α海洋性贫血（α-thalassemia）亦称α地中海贫血，因α珠蛋白链合成部分或完全受抑制而引起。控制α链合成的基因位于第16号染色体，每条16号染色体有2个α基因，如2个基因均缺失，α链合成完全抑制，以α^0表示；如每条16号染色体上仅缺失一个α基因，则α链合成部分受抑制，以α^+表示；另一种因α链终止密码突变而产生的异常血红蛋白（Hb Constant Spring，HbCS）常见于东南亚，泰国人中4%为HbCS基因携带者，其α链合成能力亦明显降低；临床表现与α^+珠蛋白生成障碍性贫血相似。由上述三种基因相互作用构成各种类型的α珠蛋白生成障碍性贫血的临床类型及分子遗传基础分列于表20-2-6。各类α珠蛋白生成障碍性贫血以血红蛋白H病（HbH病）及血红蛋白Bart's胎儿水肿综合征具重要临床意义。

表20-2-6　α珠蛋白生成障碍性贫血的主要临床类型与遗传基础

类型	临床表现	分子遗传基础
静止型 α^+特征（α-/αα）	无症状；出生时Hb Bart's 0～2%，以后正常；α/β合成比例约0.8	α^+杂合子，2个连锁的α基因中缺失1个，α mRNA减少
标准型（α^0特征） （α-/α-）或（--/αα）	无症状；出生时Hb Bart's 5%～10%，以后正常；α/β合成比例约0.6	α^+纯合子，或α^0缺失2个连锁的α基因，αmRNA明显减少
HbH病（--/α-）	慢性贫血；出生时Hb Bart's 5%～25%，以后微量；HbH出生时少量，以后5%～30%；α/β合成比例约0.4	α^0与α^+（或HbCS）杂合子，缺失3个α基因，αmRNA显著减少
Hb Bart's 胎儿水肿综合征（--/--）	妊娠晚期死胎；Hb Bart's近100%	α^0纯合子，缺失4个α基因，α mRNA阙如

东方人α^0基因单倍型及α^+基因单倍型相对常见，故HbH病、胎儿水肿综合征较常见。黑种人常有α^+基因单倍型，很少有α^0基因单倍型，因而HbH病少见，胎儿水肿综合征则未见报道。

1. 胎儿水肿综合征（hydrops fetalis syndrome）　本病为α^0基因纯合子，即第16对染色体上共缺失4个α基因，属α珠蛋白生成障碍性贫血中最严重类型。α链完全阙如，不能合成HbA，多余的γ链聚合成Hb Bart's（γ_4）。Hb Bart's对氧亲和力高，结构不稳定，红细胞寿命短，发生溶血性贫血，致使组织严重缺氧。约半数怀有这种胎儿的母亲孕期并发妊娠高血压，胎儿多在妊娠30～40周死亡。临床表现有全身水肿、苍白、贫血、腹水、肝脾明显肿大。血红蛋白约30～100g/L，外周血靶形红细胞多见，幼红细胞及网织红细胞增多。血红蛋白电泳分析：Hb Bart's占80%～100%，可有少量HbH及Hb portland。HbA、HbA_2及HbF均阙如。患儿父母为α^0特征，常有红细胞形态异常及渗透性减低。家庭成员中可能有HbH病患者。

2. 血红蛋白H病（hemoglobin H disease）　本病多见于东南亚，亦见于中东及地中海沿岸。我国以南方各地，尤以广东、广西多见。为α^0和α^+或HbCS基因双重杂合子。α链合成减少，β链相对过剩，聚合成HbH（β_4）。HbH对氧亲和力较高，失去正常运氧功能，而且是一种不稳定的血红蛋白，含有较多的－SH基，红细胞氧化后使β_4解离成游离的β链，在红细胞内沉淀，并附着于膜上，形成HbH包涵体，使红细胞膜受损，并易在脾内破坏。红细胞寿命为正常人的1/3。本病临床表现差异较大，起病年龄6个月～50岁不等，约半数在20岁以后起病。患者出生时健康，贫血轻度，Hb Barts约占5%～25%，并有少量HbH。生后Hb Bart's减少，HbH渐增多（5%～40%）。HbA、HbA_2及HbF减少。部分患者可出现少量HbCS，临床表现有轻至中度贫血，约2/3的患者肝脾大，伴发感染后常发生严重贫血、黄疸，需输血、补液及适当抗感染治疗。服用氧化剂药物或妊娠时溶血可明显加重。血红蛋白70～80g/L左右，严重时低至30g/L以下。贫血呈低色素、小细胞性。靶形红细胞多见。煌焦油孵育后红细胞内可见HbH包涵体。切脾后患者红细胞内易见亚甲蓝阳性HbH包涵体。HbH在pH 8.6或8.8电泳时，向阳极方向移动，泳速快于HbA；在pH 6.5电泳时，仍向阳极方向移动。患者父母之一方为α^0特征，另一方为α^+特征。

近年来研究认为非缺失型HbH病（$\alpha\alpha^T$/--）属重型珠蛋白生成障碍性贫血，其临床表现、血液学改变及α珠蛋白合成障碍程度均较缺失型HbH病（--/α-）严重。迄今发现的非缺失型α珠蛋白生成障碍性贫血基因突变类型有16种，我国目前已知的非缺失型α基因突变类型仅HbCS和CD_{125}两种，但非缺失型HbH在我国发病率较高，约占HbH病的50%。

诊断根据临床表现、实验室检查和家系调查分析。本病应与缺铁性贫血、β珠蛋白生成障碍性贫血鉴别。本病铁储备正常或增多。铁负荷不如重型β珠蛋白生成障碍性贫血严重，不需铁螯合剂治疗。HbH患者较易发生缺铁，

如合并缺铁时，HbH 可消失；缺铁纠正后，HbH 又出现。β珠蛋白生成障碍性贫血多伴 HbF 或 HbA_2 增高，而本病则 HbF、HbA_2 常减低（约 1%～2%），并可检出 Hb Bart's 及 HbH 异常泳带，HbH 包涵体阳性。急性溶血时应与 G6PD 缺陷鉴别，后者急性溶血时伴有血红蛋白尿，一般无脾大，红细胞无珠蛋白生成障碍性贫血特征表现。获得性 HbH 偶见于白血病患者，应予鉴别。预防和治疗可参照β珠蛋白生成障碍性贫血。轻型α珠蛋白生成障碍性贫血不需治疗。HbH 病因骨髓内溶血较轻，脾切除效果较重型β珠蛋白生成障碍性贫血为佳。

（二）β珠蛋白生成障碍性贫血 本病原称β海洋性贫血（β-thalassemia），亦称β地中海贫血，是指β链合成部分受抑（β^{-}基因）或完全抑制（β^0基因）而引起的一组血红蛋白病。其分子缺陷主要为β珠蛋白基因的点突变，全球已报道 200 余种β珠蛋白点突变，我国人群发现 30 种，其中 6 种在我国各民族中分布频率较高，如 CD41-42（TCTT），IVS-2-654（C→T），CD17（A→T），-28（A→G），CD71-72（+A）及 HbE（β26 谷→赖）。如β、δ链合成同时受抑制（$\delta\beta^0$ 及 $\delta\beta^{-}$ 基因）则称为δβ珠蛋白生成障碍性贫血。血红蛋白 Lepore 的异常珠蛋白链由部分δ链和部分β链连接而成。由于δ和β链合成均显著降低，临床表现与δβ珠蛋白生成障碍性贫血相似。如 11 号染色体短臂包括ε、γ、δ和β基因簇在内的大片段基因缺失，可致εγδβ珠蛋白生成障碍性贫血，现仅报道杂合子病例，患者出生后可有新生儿溶血，成人期表现与杂合子β珠蛋白生成障碍性贫血相似。东南亚地区 HbE 发生频率高于β珠蛋白生成障碍性贫血，因此β珠蛋白生成障碍性贫血/HbE 病比纯合型β珠蛋白生成障碍性贫血更多见。上述各种β珠蛋白生成障碍性贫血的不同遗传状态，临床表现轻重不一，可分为下列三种类型。

1. 重型β珠蛋白生成障碍性贫血（β-thalassemia major） 亦称 Cooley 贫血，患儿出生时正常，生后半年起逐渐苍白，重度贫血，黄疸，肝脾大。生长发育迟缓、矮小、肌张力松弛、常有发热及消化不良。因长期骨髓增生，骨质疏松，骨骼生长畸形，并可引起病理骨折。颅骨增厚，额部隆起，鼻梁凹陷，二眼距增宽，呈特殊面容。X 线检查见颅骨板障增宽，皮质变薄，骨小梁条纹清晰，似短发直立状；由于髓外造血灶，可压迫脊髓，产生相应神经症状。

血红蛋白常低于 60g/L，呈低色素小细胞性贫血，靶形红细胞占 10%～35%，网织红细胞占 2%～15%。切脾后周围血涂片中可见幼红细胞及泪滴形红细胞。骨髓和血液与甲紫或煌焦油孵育后，幼红细胞、红细胞内可见α珠蛋白链包涵物。骨髓红系极度增生，细胞外铁与细胞内铁粒增多。血红蛋白分析示 HbF 30%～90%，甚至可高达 100%。HbA 多低于 40%，或仅为 0，红细胞渗透脆性明显减低。

如无适当输血治疗，患者往往于婴幼儿期死亡。患者一般为β^{-}、β^0基因纯合子。由于β珠蛋白基因突变，βmRNA 缺乏或转录及翻译缺陷，导致β肽链减少或阙如。正常人α/β链合成比例为 1∶1，本病患者为 5～(15∶1)，α链相对增多。未结合的α链自聚成不稳定的α链聚合体（α_2、α_3、α_4），在幼红和红细胞内沉淀而形成包涵体，引起膜的损害，影响幼红细胞成熟，导致大量红细胞无效生成并在脾内破坏。^{51}Cr 标记红细胞半衰期最短者仅 9 天。β链合成抑制引起γ链代偿合成，使 HbF 增高。HbF 的氧亲和力高，使组织缺氧加重。骨髓红系增生超过正常的 20～40 倍，引起骨髓腔扩张，骨骼畸形。大量幼红细胞的转换，引起代谢亢进、高尿酸血症和叶酸缺乏。由于红细胞对铁利用不佳，溶血及反复输血又增加铁负荷。体内含铁血黄素沉积引起心、肝、肾等重要脏器功能损害。

诊断根据典型病史，临床表现尤以特殊面容、骨骼 X 线表现、重度低色素小细胞性溶血性贫血及 HbF 增多等。患者亲生父母应为轻型β珠蛋白生成障碍性贫血患者。用核素法测定红细胞α、β链合成比例，有助诊断；并有助于β^0与β^{-}基因型的鉴别。Hb Lepore 纯合子临床亦表现为重型珠蛋白生成障碍性贫血，血红蛋白电泳 HbF 约 75%，Hb Lepore 约 25%，HbA 及 HbA_2 阙如；其父母表现为轻型珠蛋白生成障碍性贫血，HbF 升高，Hb Lepore 5%～15%。

治疗：①一般治疗：防治感染，禁用氧化剂药物，补充叶酸，贫血加重时应予输血，多数重型患者需出生后早期定期输血治疗。输血指征为血红蛋白经常低于 70g/L，生长发育落后，骨骼、面型改变或病理骨折等。一般均主张高量输血，维持血红蛋白 100g/L 左右。高量输血仅在疗程开始时较"低量输血"增加 30%血量，因"低量输血"患者，脾大明显，输入红细胞破坏增多，且因贫血时食物中铁吸收量高，故体内铁储积量并不低于高量输血者。②脾切除：对输血需求量不断增高，有明显脾功能亢进，铁储存增高患者，应予脾切除。为预防脾切除后暴发性感染，应尽量避免 5 岁前切脾；脾切除前 2 周接种肺炎链球菌疫苗，术后 3～5 年复种 1 次，＜2 岁儿童对上述多糖疫苗反应差，如 2 岁前曾接种，应于 2 岁时复种。对小于 5 岁儿童脾切除者应预防性应用抗生素（如口服青霉素等）。对脾切除患者及其家属进行健康教育，患者如有发热应及时就医。③去铁治疗：反复输血，血清铁蛋白（SF）＞1000μg/L 患者，应给予铁螯合剂治疗，如去铁胺（deferoxamine，DFO），儿童每次 20～40mg/kg，成人每次 50mg/kg，每周 5～6 次晚间进行 8～12 小时皮下滴注或溶于 2～4ml 注射用水内肌注，同时服用维生素 C，每日 2～3mg/kg，促进铁排出；对严重铁过载患者（SF＞2500μg/L 和严重心律不齐，心功能不全），每日 DFO 50mg/kg，持续静脉滴注。去铁酮（deferiprone，DFP），每日 50～100mg，分 3 次口服，不良反应主要为中性粒细胞减少，发生率＜1%。DFO 与 DFP 联合治疗：DFP 80～110mg/(kg·d)，白天用，DFO 40～60mg/(kg·d)，晚

间用，每周至少3次。地拉罗司（deferasirox，DFS），每日20～30mg/kg，1次口服，耐受性好，毒副作用少。④对患者心、肝、肾及各种内分泌障碍，如心包炎、心律不齐、心力衰竭，肝肾功能异常，性腺、甲状腺功能减退，糖代谢异常，骨质疏松，胆石症，慢性下肢溃疡感染等均应对症处理。⑤造血干细胞移植：近年报道对重型患者早期（<16岁，无体内铁贮存过多并发症）进行异基因骨髓移植。80%以上患者获无病生存，国内已有同胞脐血移植治疗成功报道。⑥药物调控珠蛋白基因，诱导HbF合成增加（如羟基脲、苯丁酸钠）已临床试用于珠蛋白生成障碍性贫血及镰状细胞贫血，并已应用于临床，如羟基脲每日25～50μg/kg，每疗程5～7天。

2. 中间型β珠蛋白生成障碍性贫血（β-thalassemia intermedia）　本组患者临床表现贫血程度略轻于重型珠蛋白生成障碍性贫血，一般不需经常输血，血红蛋白可维持在60～70g/L以上。患者贫血、黄疸程度不一，脾轻至中度肿大，少数病例有轻度骨骼改变，性发育迟，但性功能仍能成熟。患者常可生存至成年，甚至老年。本组患者包含多种不同遗传基础的血红蛋白病，如症状较轻的纯合子β珠蛋白生成障碍性贫血，贫血与脾大明显的杂合子β珠蛋白生成障碍性贫血，β和δβ珠蛋白生成障碍性贫血，β和α珠蛋白生成障碍性贫血的双重杂合子，或β珠蛋白生成障碍性贫血与HbE、S、C、Lepore等异常血红蛋白的双重杂合子。

根据临床表现，详细家系调查及实验室检查可与其他血红蛋白病鉴别。δβ珠蛋白生成障碍性贫血纯合子的临床表现为中间型珠蛋白生成障碍性贫血，电泳检查HbA、HbA_2阙如，HbF100%，父母均为轻型珠蛋白生成障碍性贫血（HbF 5%～20%，HbA_2正常）；HbE复合珠蛋白生成障碍性贫血患者，血红蛋白成分分析呈HbE＋HbF或HbE＋HbF＋HbA_2等实验室检查特点。治疗与防治同重型患者。

3. 轻型β珠蛋白生成障碍性贫血　父母中至少有一人患同样疾病。临床可无症状或仅轻度贫血，偶有轻度脾大。血片中可见少量靶形红细胞。红细胞较小，血红蛋白含量较低。红细胞渗透脆性减低，本病特征性表现为HbA_2升高，约90%以上患者HbA_2 4%～8%（正常HbA_2 2%～3%）。由于临床无明显症状，多在普查时发现。本病需与HbH、δβ珠蛋白生成障碍性贫血及Hb Lepore杂合子等鉴别。并需与缺铁性贫血鉴别，后者HbA_2正常，骨髓可染铁、血清铁及血清铁蛋白均减低，铁剂治疗有效。轻型患者无症状者不需治疗，但应预防感染。如合并感染或妊娠，贫血加重，应加服叶酸。少数有脾功能亢进者，亦可考虑脾切除。

三、不稳定血红蛋白病

不稳定血红蛋白病（unstable hemoglobinopathy，UHb）是由于α或β珠蛋白肽链与血红素的紧密结合的氨基酸发生替代或缺失，损害肽链的立体结构或减弱与血红素的结合力，形成分子结构不稳定的异常血红蛋白。这类UHb易受氧化而丢失血红素，在红细胞内聚集沉淀形成变性珠蛋白小体（Heinz小体），使红细胞膜变僵硬，易被脾破坏，导致溶血性贫血。以往曾称为先天性变性珠蛋白小体贫血。本病属常染色体显性遗传，但不少患者无家族史。迄今已发现200种以上不稳定血红蛋白，种类虽多但总发病率较低。绝大多数是由β链变异引起。

各种不稳定血红蛋白的临床表现轻重不一，按其贫血程度可分为四组：①重度溶血性贫血：常为β链氨基酸替代或缺失引起，1岁以内起病，表现为慢性溶血性贫血，血红蛋白40～80g/L，网织红细胞20%～75%，切脾不能改善贫血；②中度溶血性贫血：儿童或青春期起病，脾大，发作性黄疸，血红蛋白60～100g/L，切脾可使贫血减轻或消失；③轻度贫血或无贫血：网织红细胞轻度增高，感染及服用氧化剂药物均可引起溶血急性发作，甚至发生溶血危象，较常见的不稳定血红蛋白病如Hb Zürich、Hb Köhn属此组；④无贫血及任何临床表现，但实验室检查可有不稳定血红蛋白检出。多数患者在溶血发作时尿液呈深褐色或黑色，为血红素与珠蛋白肽链解离后产生的二吡咯色素尿。同时伴有高铁血红蛋白血症的患者可出现发绀。脾切除或急性溶血期患者红细胞内可见变性珠蛋白小体，用甲紫或煌焦油蓝染色后即可显示，呈单个球形蓝染色。G6PD缺乏患者本试验也可阳性。未切除脾及非急性溶血期患者，变性珠蛋白小体生成试验高于正常（新鲜血加入乙酰苯肼37℃温育2～4小时后，可诱发红细胞内生成变性珠蛋白小体）。热变性试验（新鲜溶血液，加热50℃ 2小时后，如沉淀血红蛋白>5%，提示UHb存在）及异丙醇试验（新鲜溶血液加入异丙醇37℃ 10～15分钟，UHb可产生绒毛状沉淀）是诊断本病简便、敏感并具有一定特异性的试验。血红蛋白电泳对不稳定血红蛋白检出率不高，仅Hb Köhn、Hb Sydney、Hb Zürich等少数不稳定血红蛋白可与HbA分开而被检出。UHb氧离解曲线异常伴有发绀症状者，溶血液经37℃温育后高铁血红蛋白可达20%～30%。本病应与G6PD缺陷及其他血红蛋白病鉴别。对本病患者应注意防止感染和避免服用磺胺类及其他氧化型药物。急性溶血时应积极对症治疗。妊娠期贫血可加重。脾切除可使红细胞寿命延长，溶血减轻，对中度贫血患者效果较好，但对重型患者可能无效。

四、高铁血红蛋白血症及硫血红蛋白血症

正常人血红蛋白含二价铁(Fe^{2+}),与氧结合为氧化血红蛋白,如血红蛋白中Fe^{2+}被氧化为三价铁(Fe^{3+})时,称为高铁血红蛋白(Met Hb),Met Hb氧亲和力高,使氧不能释放到组织,体内Met Hb>10%时,称高铁血红蛋白血症(methemoglobinemia)。

(一)获得性高铁血红蛋白血症(acquired methemoglobinemia) 由于药物或化学物质(如硝酸盐和含硝酸盐化合物、苯胺、磺胺等)引起血红素铁氧化;临床症状严重度取决于Met Hb含量、发病速度及患者心、肺和造血系统对缺氧的代偿能力。Met Hb>15%时,常有脑缺血症状;达40%时可产生心悸、乏力、呼吸困难等缺氧表现;>60%时可出现虚脱、出汗、昏迷甚至死亡。慢性型多表现发绀,缺乏全身症状。不能用心、肺疾病解释的发绀,且吸氧无效者,应考虑本病。患者血液加入几滴10%氰化钾后,产生鲜红色氰化高铁血红蛋白,可与硫化血红蛋白及其他Met Hb鉴别。分光光度计检测,630nm处有一深色特殊吸光带,加数滴5%氰化钾后即消失。轻症患者(Met Hb 20%~30%)不需特殊处理,停服有关药物或脱离化学物质接触24~72小时后,Met Hb自行降至正常,如Met Hb>40%,应给亚甲蓝1~2mg/kg,加入25%葡萄糖液20~30ml缓慢静注,如青紫未退可重复治疗,维持治疗可口服亚甲蓝(60mg,3~4次/日)或维生素C(300~600mg/d)。

(二)先天性高铁血红蛋白血症(congenital methemoglobinemia) 遗传性细胞色素b_5还原酶(b_5R)缺乏(酶活力<20%)使Met Hb还原能力减低,AR遗传,纯合子酶活力极低,血Met Hb可达50%~60%,患者生后即有发绀,但寿命正常。本病分单纯红细胞型及全身型(占10%~15%),前者血中Met Hb 8%~40%,静脉血呈巧克力色。后者除高铁血红蛋白血症外,尚伴智力低下及中枢神经症状,多数夭折。治疗:维生素C 300~600mg/d,分次口服,亚甲蓝静注可暂时纠正高铁血红蛋白血症,但不宜长期应用。

(三)血红蛋白M病(hemoglobin M disease) 珠蛋白基因突变,如血红素邻近的氨基酸被酪氨酸替代,使铁稳定在三价状态,已知多种HbM如HbM-Boston、Iwate、Sakaton等均可引起高铁血红蛋白血症,HbM在450~750nm处有特殊吸收光谱,本病患者用亚甲蓝及维生素C治疗无效。

红细胞内存在抗氧化系统:①NADH-细胞色素b_5还原酶,通过NADH将电子传递给细胞色素b_5(氧化型)→细胞色素b_5(还原型),使Met Hb还原为Hb,此途径占红细胞还原能力的69%。②NADPH还原酶:利用NADPH使Met Hb还原为Hb,以亚甲蓝作为电子传递物,占还原能力的5%。③非酶还原物:如维生素C等,占16%。

(四)硫血红蛋白血症(sulfhemoglobinemia) 正常人血红蛋白中硫血红蛋白约占0~2%,高于正常为硫血红蛋白血症,常伴发于高铁血红蛋白血症,接触硝基甲苯、乙酰苯胺、农用杀虫剂代森锌等,均可引起本病,硫血红蛋白形成后不能逆转,含硫血红蛋白红细胞寿命及渗透性均正常,临床表现主要为缺氧发绀,与高铁血红蛋白血症不易区分,亚甲蓝及维生素C治疗无效。

五、血红蛋白S病

血红蛋白S病(hemoglobin S disease)亦称镰状细胞病(sickle cell disease)。血红蛋白S(HbS)是β珠蛋白链第6位谷氨酸被缬氨酸替代所致的异常血红蛋白($\alpha_2{}^A\beta_2{}^{6谷\to缬}$)。由于分子表面电荷改变,在氧张力和pH减低时,高浓度的脱氧HbS发生分子间的相互作用,在红细胞内聚合成液晶,其溶解度比氧合HbS低5倍。脱氧HbS分子连接呈细丝状多聚体,细丝缠成中空螺旋形细长条,使红细胞由正常双凹盘状变形如镰刀状(镰变)。镰变红细胞膜僵硬,无法通过微循环,而引起局部缺氧。血黏稠度增加,小血管淤滞栓塞。当血红蛋白与氧结合时,分子间的相互作用消失,红细胞镰状化可迅速恢复正常。如红细胞膜明显受损,红细胞失钾失水,可导致镰状细胞不可回逆,引起微血管阻塞范围扩大成为大面积梗死,酸中毒或红细胞内2,3-二磷酸甘油酸增高,红细胞氧亲和力降低,增加脱氧血红素形成,进一步加重红细胞镰变。上述引起红细胞镰变的多聚体的形成和稳定均需β珠蛋白链的参与。HbA含β链易参与HbS多聚体的形成。HbF不含β链,可抑制HbS的多聚体化,故不含HbF的红细胞易镰变。肾髓质的高渗环境中能引起局部红细胞镰变及肾乳头梗死形成。本病主要见于非洲与美洲黑种人,前者HbS杂合子约占20%,美洲黑种人移民中约占8%~10%。我国已有报道,患者亲代系非洲黑种人。

血红蛋白S病可分下列三种主要类型。

(一)HbS纯合子(镰状细胞病) 患者红细胞内HbS浓度高,对氧亲和力显著减低,氧解离曲线右移,加速氧的释放,使患者能耐受严重缺氧。同时也因氧亲和力低而促进脱氧血红蛋白生成。患者红细胞内氧浓度即使在生理性变化范围内,也可发生镰变。患者生后3~4个月,当HbF被HbS替代时,即开始出现症状和体征:如苍白、黄疸、肝脾大、发育较差。由镰状红细胞阻塞微循环而产生的症状可遍及全身,引起脏器功能障碍,表现为腹痛、气急、肾区痛、血尿。发作性剧烈腹痛常被误诊为急腹症。此外尚有手、足、关节骨骼肿痛及下肢溃疡等。患者躯干短小、四肢细长,性成熟延迟。可因造血旺盛而发生叶酸缺乏性贫血,也可因再生障碍危象(特别是微小病毒B19感染引起的红系造血抑制)而使贫血突然加重,并发感染而致早年死亡。

血红蛋白在 50～100g/L 之间。重亚硫酸钠镰变试验可见大量镰状红细胞生成。红细胞平均寿命约 10～15 天，红细胞内 HbF 含量较低者寿命较短，易成为不可逆镰状红细胞。血红蛋白溶解度试验降低。血红蛋白碱性条件下电泳，HbS 位于 HbA 与 HbA_2 间；酸性电泳时，HbS 位于 HbA 的阳极端。纯合子 HbS 在 80% 以上，HbF 2%～20%，HbA_2 正常，HbA 阙如。

（二）HbS 杂合子（镰状细胞特征）　患者为 HbS 与 HbA 基因杂合子，从双亲分别继承了一个正常 β 基因及一个异常 β 基因（$\beta^{6谷\to缬}$）。患者一般无临床症状，血象可正常，但在缺氧状态时（如全身麻醉、高空作业、严重肺部疾病等），红细胞可发生镰变，出现脾、肾梗死症状，表现为左上腹疼痛，无痛性血尿等。血红蛋白电泳：HbA 约 60%，HbS 约 35%，HbA_2 正常。患者常同时伴有叶酸缺乏。伴缺铁时 HbS 比例减少。患者寿命一般不受影响。

（三）HbS 与 β 珠蛋白生成障碍性贫血杂合子　HbS 与 β^- 或 β^0 基因双杂合子，如患者为 $\beta^{6谷\to缬}$ 与 β^0 基因杂合子，则临床表现类似 HbS 纯合子。由于无正常 β 链生成，血红蛋白电泳：无 HbA、HbS 浓度较高，HbA_2 轻度增多，HbF 5%～10%。常在幼年起病，伴严重溶血性贫血，血管梗死，常早年死亡。

本组疾病尚无特殊治疗，可补充叶酸，积极预防感染和缺氧。溶血发作时应供氧及补液。发生梗死危象时，除上述治疗外，尚可使用血管扩张药（如罂粟碱）及抗凝剂（如双香豆素）。再障危象、进行性器官损害、外科手术时应予输血或部分换血，对防止病情恶化效果较好。国外已报道，对镰状细胞病患者试行异基因骨髓移植，取得疗效。在本病多发人群及地区，应进行 HbS 普查，开展遗传咨询，劝阻杂合子婚配。对高危家系孕妇，应作好产前诊断，提倡优生优育。

六、血红蛋白 C 病

血红蛋白 C（HbC，${\alpha_2}^A{\beta_2}^{6谷\to赖}$）多见于非洲黑种人。西非加纳等发病率可达 14%～28%。美国黑种人中 HbC 杂合子亦可达 2%～3%，我国尚无报道。HbC 的氧亲和力较低，氧合 HbC 或含 HbC 红细胞在高渗介质中时，HbC 易形成细胞内结晶。故含 HbC 的红细胞较正常红细胞僵硬，易在循环血液中丢失部分细胞膜而形成小球形细胞。本病可分为以下三型。

（一）血红蛋白 C 病（hemoglobin C disease）　即 HbC 纯合子。患者从父母各继承一个异常 β 基因（$\beta^{6谷\to赖}$），临床表现轻度溶血性贫血，常伴脾大、胆石症，血片中见靶形及小球形红细胞增多，偶可见红细胞内有长形结晶。如以洗涤过的患者红细胞加 3% 的枸橼酸液，置室温数小时后检查可见上述红细胞内结晶增多。血红蛋白电泳：HbC 可高达 90% 以上，HbA 阙如，HbF 增多。本病尚无根治疗法，切脾疗效不明显。患者寿命一般不受影响，应注意防治感染，补充叶酸，对症治疗。

（二）HbC 特征　即 HbC 与 HbA 杂合子。患者无临床表现，血象正常，可见靶形红细胞。血红蛋白电泳：HbC 约 40%，HbA_2、HbF 正常，余为 HbA。本病不需治疗。

（三）镰状红细胞血红蛋白 C 病　即 HbC 与 HbS 杂合子。患者症状介于纯合子 HbS 与杂合子 HbS 患者之间，常于儿童青春期出现轻中度溶血性贫血，脾大，可发生视网膜病变、血尿。妊娠期易有并发症。治疗原则参照上文“五、血红蛋白 S 病”。

七、血红蛋白 D 病

血红蛋白 D 病（hemoglobin D disease，HbD）不是一种单一的异常血红蛋白，其特点是在碱性 pH 电泳时位置与 HbS 相同，而在 pH 6.2 琼脂电泳时与 HbS 分离。无溶解度异常，镰变试验阴性。现已发现有几种 β 或 α 链氨基酸顺序不同的 HbD，最多见的是 HbD Punjab（或 HbD-LosAngeles，${\alpha_2}^A{\beta_2}^{121谷\to谷胺}$）。纯合子 HbD-Punjab 无症状，或仅轻度贫血，无脾大，血片中有较多靶形红细胞。杂合子多无症状。主要见于印度、巴基斯坦和伊朗。我国内蒙、新疆、青海、河北及河南等省区有少数病例散发。经肽链分子杂交，证明为 β 链异常者，称为 HbDβ 包头，HbDβ 乌兰花；α 链异常者称为 HbDα 内蒙古，均为 HbD 杂合子，无贫血及其他症状。纯合子极罕见，其 HbD 可达 95% 左右，杂合子 HbD 约 35%～50%。在 pH 6.25 琼脂电泳中，HbD 与 HbA 泳速相同，可与 HbS 相区别。

八、血红蛋白 E 病

血红蛋白 E（HbE ${\alpha_2}^A{\beta_2}^{26谷\to赖}$）其氨基酸替代位置虽在 $\alpha_1\beta_1$ 接触面上，但因谷氨酸和赖氨酸理化性质相似，对血红蛋白分子的稳定性和功能影响不大。血红蛋白 E 病（hemoglobin E disease）属常染色体不完全显性遗传，多见于东南亚；也为我国各族人民中较常见的异常血红蛋白，遍布南北 16 个省区，以广西壮族自治区及广东、云南省多见。HbE 纯合子伴有轻度溶血性贫血，呈小细胞、低色素性。靶形红细胞可达 25%～75%。感染时贫血加重。患者发育正常，无脾大。血红蛋白电泳：HbE 高达 90% 以上；在碱性 pH 电泳时，HbE 与 HbA_2 泳速相同，但 HbE 浓度高，HbA_2 即使在病理情况下，亦罕有高于 10% 者，以此可资鉴别；HbF 正常或略增高；HbA 则阙如。HbE 特征是 HbA 与 HbE 基因杂合子，患者无贫血也无临床症状，血片中靶形红细胞＜5%，HbE 约 30%～40%，其余为 HbA。患者父母中至少一人为 HbE 特征。HbE 对氧化剂不稳定，异丙醇试验多呈阳性，热变性试验也轻度阳性。部分患者变性珠蛋白小体生成率增高。

HbE 与 β 珠蛋白生成障碍性贫血基因的双重杂合子的症状与重型或中间型 β 珠蛋白生成障碍性贫血相似。血红蛋白电泳，HbE 约 60%～80%，HbF 15%～40%。治疗

参见重型珠蛋白生成障碍性贫血。切脾后症状可有好转，但数年后贫血又渐加重。HbE 与 α 珠蛋白生成障碍性贫血基因的双重杂合子，由于遗传缺陷分布于 α、β 两个基因，一般均无症状。HbE-α^- 基因型患者的 HbE 约 15%～22%。HbE-α^0 基因型患者的 HbE 浓度为 23%～32%。这些患者因平时无临床表现多在普查时被发现。

参考文献

1. 郝颖，徐志勇，金晴，等. 一种新的β地中海贫血基因突变类型的分子诊断和产前基因诊断. 中华血液学杂志，2011，32：245-248.

2. 刘敬忠，王立荣，黄莉嘉，等. α 地中海贫血的基因诊断及产前诊断研究. 中华血液学杂志，2005，26：103-105.

3. Rodgers PG. Hemoglobinopathies: the thalassemias//Goldman L, Ausiello D. Cecil Textbook of Medicine. 23th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2008: 1212-1217.

4. Lukens NJ. Unstable hemoglobin disease//Greer PJ, Foerster J, Lukens J, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &Wilkins, 2004: 1313-1318.

5. Lukens NJ. Hemoglobins Associated with Cyanosis//Greer PJ, Forerster J, Lukens J, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 11th ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2004: 1487-1493.

第十节 自身免疫性溶血性贫血

陈勤奋

一、概 述

【定义】

自身免疫性溶血性贫血（autoimmune hemolytic anemia，AIHA）是 B 淋巴细胞功能异常亢进，产生抗红细胞自身抗体，与红细胞膜表面的抗原结合，然后活化补体，激活巨噬细胞，使红细胞破坏加速；或是自身抗体促进补体与红细胞的结合，使红细胞寿命缩短，从而引起获得性溶血性贫血的一组疾病。

【分类】

根据自身抗体与红细胞反应的最佳温度，AIHA 可分为温抗体型和冷抗体型两大类。前者远较后者多见。尚有温冷抗体混合型，自身抗体为 IgG 温抗体和冷凝集素同存。

（一）温抗体型 AIHA 与红细胞的最适反应温度为 37℃的自身抗体称为温抗体，它又可分为温性不完全抗体及温性自身溶血素。温性不完全自身抗体约占所有自身抗体的 68.9%，常为 IgG，吸附在红细胞膜上，经巨噬细胞吞噬使红细胞变为球形，在通过单核-巨噬细胞系统时被大量吞噬而破坏，为血管外溶血。温抗体又可依据化学结构不同分为 IgG、IgM、IgA 三类，主要是 IgG，极少数为 IgM，单纯 IgA 很罕见；IgG 温抗体又可分为 IgG_1、IgG_2、IgG_3 和 IgG_4 亚型。IgG 温性不完全抗体主要是 IgG_1 和 IgG_3，IgG_2 与 IgG_4 少见。

（二）冷抗体型 AIHA 与红细胞的最适反应温度为 0～5℃的自身抗体称为冷抗体。主要为完全抗体 IgM，容易凝集红细胞，可结合补体，称为冷凝集素，多见于冷凝集素病（cold agglutinin disease，CAD），也称为冷凝集素综合征（cold agglutinins syndrome，CAS），为血管内溶血。另有一种特殊冷抗体，称为冷热溶血素（Donath-Landsteiner 抗体，D-L 抗体），为 7SIgG 抗体，见于阵发性冷性血红蛋白尿（paroxysmal cold hemoglobinuria，PCH）。

此外，尚有温冷抗体混合型。

根据病因的有无，AIHA 还可分为原发性（原因不明性）和继发性两大类。由于诊断技术日趋完善，继发性病例的比例逐渐增高。

【病因】

继发性温抗体型 AIHA 的原发疾病包括淋巴增殖性疾病如慢性淋巴细胞白血病、非霍奇金淋巴瘤、骨髓瘤和 Waldenström 巨球蛋白血症；自身免疫性疾病如 SLE、类风湿关节炎、抗磷脂综合征，尤见于 SLE，约占 10%的 SLE 患者；良性肿瘤如卵巢皮样囊肿；慢性炎症如溃疡性结肠炎；某些药物摄入如甲基多巴等（见本章第十二节）。淋巴增殖性疾病是继发性温抗体型 AIHA 最常见的病因，约占一半，其次是自身免疫性疾病。近年来，在接受嘌呤核苷类似物治疗的恶性血液病患者中，AIHA 的发病率有增高趋势；异体输血在产生同种异型免疫的同时或其后也可能产生自身抗体，并发 AIHA；ABO 血型不相合的造血干细胞及实体器官移植时，也可能突然发生严重的 AIHA。

继发性冷抗体型 AIHA 的原发病也以淋巴增殖性疾病占首位，其次是各种感染性疾病。继发性冷凝集素综合征最典型的病因是支原体肺炎和青少年的传染性单核细胞增多症（EB 病毒），其他有腺病毒、巨细胞病毒（CMV）、流感病毒、水痘-带状疱疹病毒和艾滋病毒感染等。阵发性冷性血红蛋白尿（PCH）可继发于病毒感染或梅毒感染，前者相对常见，后者非常罕见。

混合型 AIHA 可继发于自身免疫性疾病如 SLE、HIV（+）患者和免疫缺陷患者的 CMV 感染。

二、温抗体型自身免疫性溶血性贫血（warm antibody autoimmune hemolytic anemia）

【流行病学】

温抗体型是自身免疫性溶血性贫血中最常见的类型，

占 AIHA 的 75%以上，年发病率约为 1/10 万，超过 60 岁的老年人年发病率上升为 10/10 万，儿童约为 0.2/10 万。多数患者超过 40 岁。约 65%的原发病例为女性，而继发于 SLE 的病例几乎均为女性。

【发病机制】

温抗体型 AIHA 的发病可能是一个多因素共同作用的复杂过程，包括红细胞自身抗体的产生和红细胞的破坏。

（一）抗红细胞自身抗体的产生　红细胞自身抗体的产生源于 B 淋巴细胞对自身红细胞抗原产生的免疫反应，这种针对自身抗原产生的免疫反应，一方面是由于自身免疫耐受被打破，另一方面是由于免疫调节的异常。树突状细胞（DC）和 T、B 淋巴细胞在自身免疫耐受过程中起重要作用，而 Th1/Th2 细胞的平衡以及调节性 T 细胞（Treg）则在免疫调节中起重要作用。Treg 的缺乏在 AIHA 发病中起重要作用。

1. 自身免疫耐受状态的破坏　免疫耐受机制，包括中枢耐受和周围耐受，前者是指骨髓和胸腺自然淘汰对自身抗原特异的 T 和 B 淋巴细胞，后者是指自身抗原特异性的 B 细胞由于缺乏 T 细胞提供的第二信号而不能增殖和分化。免疫耐受遭破坏后，免疫系统就会对自身细胞或组织发动体液或细胞免疫介导的攻击，造成自身免疫性疾病。

2. 免疫调节的异常　$CD4^+$ Th 细胞分为 Th1 和 Th2，前体为 Th0 细胞，可在不同的微环境诱导下向 Th1 或 Th2 细胞分化，两类细胞动态平衡，维持细胞与体液免疫呈稳定状态。AIHA 患者 Th1/Th2 细胞失衡，Th2 细胞功能异常，产生过量 IL-4、IL-6 和 IL-10 等 B 细胞调控因子，导致体液免疫亢进。$CD4^+CD25^+$ 的 Treg 细胞占 $CD4^+$ 细胞的 10%～15%，是一种调节性免疫抑制细胞，Treg 细胞功能异常，机体易患自身免疫性疾病。

3. 免疫监视功能的异常　某些疾病如淋巴增殖性疾病会造成免疫监视或识别功能的紊乱，不能识别自身抗原而产生自身抗体。

4. 遗传素质　HLA-Ⅰ类抗原中 A1、A3 和 B8 频率升高，HLA-Ⅱ类抗原中 HLA-DQ6 与溶血程度呈负相关。

（二）红细胞的破坏　温抗体型 AIHA 的自身抗体多为不完全抗体，致敏红细胞在通过单核-巨噬细胞系统时被巨噬细胞识别，巨噬细胞的 Fcγ 受体（Fcγ）与 IgG 的 Fc 片段结合，完整吞噬致敏红细胞或吞噬部分红细胞膜使其变成球形红细胞，最后在脾破坏，发生血管外溶血。Fcγ 受体有三种类型：FcγⅠ、FcγⅡ和 FcγⅢ。FcγⅠ与 IgG_1 及 IgG_3 有高度亲和力，然后通过 FcγⅡ和 FcγⅢ对吸附有自身抗体红细胞发生吞噬作用。IgG_1 与 FcγⅢ结合后的主要反应为吞噬作用，而 IgG_3 与 FcγⅢ结合后则为细胞毒溶解，最后都在脾内破坏。因此 IgG_3 对致敏红细胞的破坏远较其他亚型严重，而 IgG_2 几乎无反应。温抗体的 Fc 还有 C1q 的结合位点，可激活补体 C1，但只能到达 C3 阶段，不能形成 C5-C9 膜攻击复合物，不造成血管内溶血。

温抗体型 AIHA 的溶血速度不仅与红细胞表面自身抗体的数量、亲和力相关，也与巨噬细胞的数量和活动度相关。

温抗体型 AIHA 的贫血程度与红细胞的破坏速度和骨髓红系代偿增生的能力相关。红细胞的半衰期缩短至 10 天左右（正常半衰期约 30 天）时才会出现贫血。骨髓通过增加红系祖细胞的数量、加速网织红细胞的释放甚至允许有核红细胞进入外周血来代偿红细胞的破坏。

【临床表现】

原发性 AIHA 通常呈慢性过程，但也有急骤起病。临床症状多样化，依患者的年龄、贫血的程度、原发或继发、有无其他基础疾病如冠心病等而不同。慢性起病者可先有头昏及全身虚弱，几个月后才发现贫血，程度不等，波动较大；在稳定代偿阶段，红细胞可接近正常范围。以黄疸为首发表现者较少见。苍白及黄疸约见于 1/3 的患者。半数以上有脾大，一般轻至中度肿大，质硬不痛。1/3 有中等肝大，不痛。淋巴结多不肿大。急性发病多发生于小儿，特别是伴有感染者，偶见于成年。起病急骤，有寒战、高热、腰背痛、呕吐和腹泻。症状极严重，可有休克及神经系统表现，如头痛、烦躁以至昏迷。继发性者常伴有原发疾病的临床表现，患者会首先因原发疾病而就诊。血栓栓塞性疾病发病率升高，尤其以抗磷脂抗体阳性者为甚，发生血栓时应注意筛查抗磷脂抗体。

在感染和叶酸相对缺乏时可发生危象，有的患者以危象为首发表现而就诊。危象有两种：一种为溶血危象，特点有：①贫血突然加重，黄疸加深；②血管外溶血尿色呈浓茶样，血管内溶血则有血红蛋白尿，尿色呈葡萄酒色或酱油色；③网织红细胞明显增高；④脾大；⑤一般白细胞和血小板数正常；⑥骨髓为增生性贫血象。另一种为再生障碍危象，特点有：①贫血突然加重，但黄疸不加深；②网织红细胞减低，甚而阙如；③全血细胞减少，如为纯红再障危象则白细胞和血小板数正常；④骨髓象增生减低类似再生障碍性贫血，如为纯红再障危象，则仅红系减少或缺乏，粒系和巨核系正常。

【实验室检查】

（一）血象　典型血象为正常细胞、正常色素性贫血，血片上可见多数球形红细胞，1/3 的患者有数量不等的幼红细胞，偶见吞噬红细胞现象。网织红细胞多增高，极个别可达 50%。由于网织红细胞增高，MCV 增大；由于网织红细胞和球形红细胞的不同形态，RDW 也增大。半数以上白细胞数正常，急性溶血阶段白细胞增多，甚至有类白血病反应。血小板数多在正常范围，但也有以血小板增多为首见者。有些患者在病程中发生免疫性血小板减少性紫癜，称为 Evans 综合征。

（二）骨髓象　特征性的表现为幼红细胞增生性骨髓象，粒/红比例倒置，偶见红细胞轻度巨幼样变。发生再障危象时骨髓呈增生低下，全血细胞及网织红细胞减少。

（三）红细胞破坏增加的生化检查指标　血清总胆红素升高，以非结合胆红素为主，乳酸脱氢酶（LDH）升高，急性溶血时结合珠蛋白降低，但这些指标均为非特异性。

（四）抗人球蛋白试验（antiglobulin test，Coombs test）　是诊断AIHA经典的实验室检查。有直接（direct antiglobulin test，DAT）和间接（indirect antiglobulin test，IAT）两种。DAT采用多价抗血清测定吸附在红细胞膜上的不完全性抗体（IgG、IgA、IgM）和补体（C3），称广谱DAT试验，使用广泛；IAT为检测患者血清中游离抗体或补体，诊断价值不如DAT重要，但对诊断药物诱发的免疫性溶血性贫血及同种抗体溶血有价值。广谱DAT阳性，还需用特异单价抗血清检测以分亚型。亚型有三型：①抗IgG和抗补体C3型占67%，红细胞破坏最甚，贫血最重。②单独抗IgG阳性占20%，溶血中等。③单独抗C3型占13%，溶血最轻。抗IgA和抗IgM型均罕见。

DAT阳性必须每个红细胞上至少有300～400个IgG分子或60～115个补体C3分子，低于此数时常规DAT阴性。因此假阴性可能抗体量不够或由于低亲和力抗体易被洗脱。若用更敏感的检测方法如生物素亲和系统-抗球蛋白试验（BAS-Coombs）、亲和素生物素化酶复合物酶联免疫分析（ABC-ELISA）、抗IgG消耗、免疫荧光法、流式细胞术检测红细胞结合IgG等可检出抗红细胞抗体。真正Coombs阴性的AIHA极少。

DAT阳性不一定有溶血性贫血。在正常献血者和普通住院患者中，可检出1/100～1/15 000不等的DAT阳性而无临床溶血表现，称DAT假阳性，主要是由于红细胞表面吸附有非特异性IgG，可将红细胞洗涤后再做检测。其他原因可有：①有血块微粒；②用硅胶管采血；③抽静脉血混有低离子强度溶液；④高丙种球蛋白血症；⑤药物如头孢菌素可致血浆蛋白非特异性吸附于红细胞表面。DAT阴性IAT阳性可能系同种免疫抗体所致，与输血或妊娠相关，而不是自身免疫所致。

【诊断与鉴别诊断】

温抗体型AIHA的诊断可按下列4个步骤进行：①贫血是否为溶血性贫血；②溶血是免疫性还是非免疫性；③如为AIHA，进一步鉴定抗体的类型；④确定AIHA是原发还是继发。凡近4个月内无输血或特殊药物服用史的溶血性贫血患者，如DAT阳性，结合临床表现和实验室检查可确立诊断。如DAT阴性，但临床表现较符合，肾上腺皮质激素或切脾治疗有效，除外其他溶血性贫血特别是遗传性球形红细胞增多症，可诊断为DAT阴性的AIHA。诊断原发性AIHA一定要排除继发病因，仔细询问药物史和相关疾病史可提供线索。AIHA外周血常有球形红细胞增多，要与遗传性球形红细胞增多症鉴别。有的AIHA可有PNH样缺陷，使Ham试验阳性，CD55和CD59表达减少，需与PNH鉴别。其鉴别点在于：①CD55和CD59缺陷仅见于自身抗体致敏的红细胞而骨髓有核红细胞表达正常；②粒细胞表达CD55和CD59正常或轻度异常；③缓解后CD55和CD59表达恢复正常。

【治疗】

（一）病因治疗　积极寻找病因，治疗原发病最为重要，例如药物性AIHA，停用药物即能纠正溶血。若由淋巴瘤引起，经化疗缓解后溶血也纠正；若由感染所致，控制感染后即可缓解甚至治愈。

（二）糖皮质激素　是治疗AIHA首选和主要的药物，其作用机制可能为：①抑制抗体的产生；②降低抗体对红细胞膜抗原的亲和力；③减少巨噬细胞的Fcγ和C3受体数量。糖皮质激素仅对温抗体型疗效较好，约80%以上的患者可获得早期完全或部分缓解，但停药后常要复发，长期应用不良反应较显著。起始剂量为泼尼松1～1.5mg/(kg·d)，如治疗有效，待血红蛋白接近正常后每周减量一次，每次日量减5～10mg，直至每日量为30mg。以后放慢减量速度为每隔1～2周从日量中减去5mg，直至每日量为10～15mg，维持2～3个月，然后再每隔2周在日量中减去2.5mg。如出现复发，则须回复至先前最后一次有效剂量，至获得疗效为止。如足量治疗3周病情无改善，则视为治疗无效，如治疗无效或每日维持量超过15mg者，应考虑其他疗法。

（三）输血　因自身抗体同样可破坏输入的红细胞，加重溶血，因此AIHA患者应尽可能避免输血。输血仅适用于溶血危象，或极重度贫血短期内可能危及生命者。少数患者因自身抗体所致的自发性红细胞凝集可造成血型鉴定及交叉配血困难，该时可用温盐水洗涤患者红细胞，将红细胞表面吸附的抗体洗涤后再做定型试验。温抗体所针对的血型抗原主要是红细胞Rh抗原系统，针对Rh系统的主要抗原，有温抗体Rh抗原的特异性，因此配血时应避开患者温抗体所针对的血型抗原。

（四）脾切除（splenectomy）　由于脾既是温抗体型AIHA致敏红细胞破坏的主要场所，又是产生抗体的器官，因此，作为二线治疗。其适应证是：①糖皮质激素治疗无效；②糖皮质激素维持量每日大于10mg；③不能耐受糖皮质激素治疗或有糖皮质激素应用禁忌证。脾切除的总有效率为60%～75%。但脾切除一般不适用于冷抗体型者，因为冷性抗体往往是一种依赖于补体的完全抗体，可直接在血液循环中引起溶血。凝集的红细胞有时在肝内破坏。脾切除术最主要的危险是术后感染。现提倡腹腔镜切脾。切脾禁忌者可行脾区放射治疗。

（五）利妥昔单抗　是一种与B淋巴细胞表面CD20抗原具有高度亲和力的嵌合体单抗，可迅速清除循环中和

淋巴组织中的B淋巴细胞，通常剂量为375mg/m^2，每周1次，用4～8次，用于对糖皮质激素、切脾和免疫抑制剂无效的难治性患者。需注意可能引起过敏反应，并可增加感染的危险性。其他单抗如阿仑珠单抗（抗CD52）和那他珠单抗（natalizumab）用于治疗难治性、输血依赖病例已有少量文献报道。

（六）免疫抑制剂　有细胞毒类药物和非细胞毒类药物。应用细胞毒类免疫抑制剂的指征是：①糖皮质激素或切脾治疗不能缓解者；②脾切除有禁忌证者；③泼尼松每日维持量大于10～20mg者。最常使用的药物有硫唑嘌呤、环磷酰胺、苯丁酸氮芥和甲氨蝶呤等。硫唑嘌呤50～200mg/d，环磷酰胺50～150mg/d，开始3个月与糖皮质激素合用，以后糖皮质激素减量以至停用，单用免疫抑制剂6个月。需密切观察不良反应，尤其是骨髓抑制。非细胞毒类免疫抑制剂有环孢素、吗替麦考酚酯等。

（七）其他治疗　包括静脉丙种球蛋白、血浆置换、达那唑。静脉丙种球蛋白广泛用于治疗ITP，同样可用于治疗AIHA，400mg/(kg·d)，连用5天，或2g/(kg·d)，连用2天，但疗效不如ITP。血浆置换治疗冷凝集素综合征更有效，因为IgM的分子量大，且37℃时绝大部分脱落在血浆里；而温抗体IgG型AIHA是血管外溶血，大部分抗体在红细胞表面，血浆置换疗效有限。但在严重病例，血浆置换可能挽救生命。达那唑可用于辅助治疗IgG型AIHA，但对于复发和Evans综合征患者疗效较差，对IgM型AIHA无效。目前主张采用综合免疫抑制治疗来取代单用糖皮质激素治疗方案，以减少不良反应。

【预后】

继发性AIHA的预后取决于原发疾病的控制程度。原发性AIHA通过糖皮质激素或(和)脾切除治疗，75%的患者贫血能被纠正。少数患者溶血证据可消失，但多数患者Coombs试验持续阳性，患者可有轻度溶血复发，需间断用糖皮质激素治疗。

【Evans综合征】

AIHA同时或相继发生免疫性血小板减少时称之为Evans综合征（Evans syndrome），可出现于部分成人和儿童的急性AIHA中，国内统计约占AIHA病例的17.8%～23%，女性多于男性（3.3∶1）。少数病例还可伴有显著的粒细胞减少，可诊断为免疫性全血细胞减少，这部分病例的自身抗体直接针对红细胞、白细胞和血小板。多数病例原因不明，少数可继发于慢性淋巴增殖性疾病和系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、皮肌炎、桥本甲状腺炎、甲亢等自身免疫性疾病，肿瘤、感染、药物和妊娠等亦可诱发。自身抗体以IgG＋补体C3型居多，占70%～100%，补体C3型17.6%～25.5%，IgG型11.8%～14.9%，也有冷抗体或温冷抗体混合型，亦可为Coombs阴性的Evans综合征。病程慢性迁延，容易复发。通常糖皮质激素用于控制急性发作，但有些持续性血细胞减少的患者需要延长激素疗程或更积极的治疗。脾切除可能获益，但在儿童患者切脾有更高的感染危险，而且易复发。

三、冷抗体型自身免疫性溶血性贫血冷凝集素病

【病因】

冷抗体型自身免疫性溶血性贫血冷凝集素病（CAD）较温抗体型AIHA少见，但比PCH多见，约占AIHA的7.7%～25%。CAD有急性和慢性两种。急性CAD通常是支原体肺炎或EB病毒感染（传染性单核细胞增多症）的并发症，起病急骤，通常在感染的恢复期症状明显。该型几乎总是发生于年轻人，较罕见，可自限，很少需要治疗。较为多见的是发生于老年人的慢性CAD，常有B细胞淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病和Waldenström巨球蛋白血症以及意义未明的单克隆免疫球蛋白血症。感染诱发的急性CAD大多为多克隆IgM冷凝集素，淋巴细胞肿瘤诱发的慢性CAD多为单克隆IgM冷抗体。

【发病机制】

1. 冷凝集素　冷凝集素是在37℃以下与红细胞反应的IgM自身抗体，为完全抗体。正常血清含有低滴度的冷凝集素，无功能，且在1∶10以上的稀释度时不能被检测出来，但慢性CAD的冷凝集素滴度可超过1∶10^5。冷凝集素在体外与红细胞的作用温度幅度很宽，但几乎所有的病例最易在4℃时凝集红细胞而在37℃时迅速分离。冷凝集素与红细胞抗原的亲和力弱，表现为温度依赖，反应可逆。多数冷凝集素主要针对红细胞表面的i抗原和I抗原，少数针对Pr抗原。由于把i抗原转化为I抗原的酶在出生后才活化，因此成人红细胞上都是I抗原而没有i抗原。支原体肺炎感染相关的冷凝集素具有抗-I特异性，而传染性单核细胞增多症相关的冷凝集素具有抗-i特异性。在慢性冷凝集素疾病，冷凝集素几乎都是单克隆IgM，抗I抗体的重链段由*VH4-34*基因编码，约有10%的正常B细胞有*VH4-34*基因片段，这可能就是正常血清中低滴度冷凝集素的来源。少数冷凝集素不针对I/i抗原系统而与Pr抗原直接结合，抗Pr冷凝集素的基因位于轻链可变区κⅣ。

2. 红细胞的破坏　在CAD中，红细胞破坏的基础是IgM抗体固定补体的能力。与IgG抗体不同，IgM分子有两个C1q结合位点，一个IgM分子足以结合C1，启动补体瀑布。由于正常红细胞上有补体抑制物，能抑制溶血作用，受寒的血液提供冷凝集素与红细胞结合，启动红细胞表面C3b和C4b的产生。进入温暖的内脏循环后，红细胞释放冷凝集素，但保留了C3片段。补体C1和免疫球蛋白重链

Fc段结合后，经过经典的补体活化途径，活化后的C3插入红细胞膜，引起膜渗透性的不稳定，造成血红蛋白漏出。该过程的效力依赖于红细胞表面冷凝集素的数量、冷凝集素激活补体途径的能力以及热波幅，热波幅比冷凝集素效价更具有临床意义，仅在非常低温时有活性的冷凝集素所导致的损害很轻，而在接近37℃时有活性的冷凝集素导致的溶血则很严重。

【临床表现】

多数慢性CAD发生于50～70岁，寒冷环境下有耳廓、鼻尖、手指发绀，一经加温即消失。主要症状为贫血和黄疸，寒冷天气可加重。由于血清中存在C3b抑制物，贫血通常不严重，无须治疗可以稳定数月。

具有高亲和力的冷凝集素遇冷可使红细胞在毛细血管循环中大量凝集而手足发绀，发生血管内溶血而出现血红蛋白尿，罕见情况下出现急性肾衰竭。手足发绀与Raynaud现象不同，没有苍白和反应性充血以及局部坏疽，也不是冷球蛋白血症的血管炎。脾大不常见，除非与B细胞肿瘤相关。

【实验室检查】

1. 在室温时发现有红细胞自凝现象，加热后凝集现象消失常提示存在CAD的可能性。血液凝集使红细胞形成钱串状，可能干扰自动血细胞计数仪。

2. 慢性轻度至中度贫血，外周血中无红细胞畸形，球形红细胞不明显，网织红细胞计数与贫血的程度成比例。可有轻度的高胆红素血症，反复发作者可有含铁血黄素尿。

3. 冷凝集素试验阳性，4℃时效价高达1：1000，甚至1：16 000，30℃在白蛋白或生理盐水内凝集效价仍高者有诊断意义。

4. 如果冷凝集素有宽的热波幅则DAT阳性，几乎全为补体C3型。

5. 如有B细胞淋巴瘤，可在血清中检出单克隆IgM冷凝集素。

【诊断与鉴别诊断】

冷凝集素试验阳性，效价较高（>1：40），结合临床表现和其他实验室检查可诊断为CAD。DAT为C3阳性而IgG阴性。尚需和PNH、PCH和冷球蛋白血症进行鉴别。红细胞自凝集现象明显，应与红细胞缗钱形成区别，自凝集现象于加热至≥37℃可消失。

为使诊断更确切，应进一步做冷热溶血试验和冷球蛋白试验以分别除外PCH和冷球蛋白血症。

【治疗】

急性继发性CAD病程短，可自愈，不一定需要药物治疗，以保暖及支持疗法最为重要。慢性CAD往往处于稳定状态，治疗主要是避免寒冷。切脾无效，糖皮质激素的作用也有限。苯丁酸氮芥和环磷酰胺可用于治疗单克隆免疫球蛋白病相关的溶血但疗效不确切，虽然已知氟达拉滨治疗会引起AIHA，仍可以考虑对烷化剂耐药的原发性CAD患者使用氟达拉滨，利妥昔单抗（375mg/m^2 每周1次静脉输注，4～8次）在某些病例有效。根本的治疗在于抑制IgM单克隆蛋白的合成，降低抗体滴度，减轻溶血程度。在慢性CAD和B细胞淋巴瘤患者，治疗应主要针对肿瘤。血浆置换时，需用5%的白蛋白做置换液，以避免血浆中的补体加剧溶血。

【预后】

CAD的预后较温抗体型AIHA为好。大多数患者能耐受轻度贫血，对劳动力影响较少。多数长期存活，仅少数较严重的病例死于贫血或输血反应。

四、阵发性冷性血红蛋白尿

【病因】

阵发性冷性血红蛋白尿（PCH）是免疫介导的溶血性贫血的一种罕见形式，约占AIHA的1.7%～5.1%。可发生在所有的年龄组，但以儿童为常见，男女比约为2.1：1，无种族差异。原发性PCH和继发于晚期或先天性梅毒PCH现已少见，多数PCH继发于感染，急性发作，病程短暂。除梅毒外，水痘、传染性单核细胞增多症、支原体肺炎、麻疹、腮腺炎、腺病毒、流感病毒、流感嗜血杆菌等均可引起PCH。

【发病机制】

现已明确，本症的溶血是由于红细胞表面产生的Donath-Landsteiner抗体（D-L抗体）所致。该抗体多为多克隆抗体。低温时可直接与红细胞膜上的P抗原结合并激活补体C1q，37℃时抗体与红细胞分离，但C1q仍结合在红细胞膜上并引发补体瀑布式反应，造成红细胞膜真性穿孔，导致血管内溶血。

【临床表现】

患者发作前有寒冷环境暴露史，即使仅有单侧肢体暴露，也可在返回到温暖环境时即引发急性血管内溶血，典型表现为寒战、高热（高达40℃）、全身无力、腰背疼痛、腹部不适和血红蛋白尿，荨麻疹常见，但急性肾衰竭罕见，贫血是严重血管内溶血的结果。发作为自限性，多数持续数小时，偶有持续几天者。

【实验室检查】

发作时贫血严重，进展较迅速，急性期有网织红细胞减

少这个显著特征，但最终会出现网织红细胞增多。周围血液可见红细胞大小不一及畸形，并有球形红细胞、红细胞碎片、嗜碱点彩及多染性红细胞，甚至幼红细胞。起始可有短暂的白细胞减少，随后有白细胞增多。血小板数通常正常或增高。红细胞渗透脆性增加常伴有球形红细胞增多。反复发作后有含铁血黄素尿。冷热溶血试验（D-L 试验）阳性，试验操作应体现寒冷的患者血液加热至 37℃时在试管里发生溶血，常常需要加入正常血清作为补体来源来引发溶血反应。DAT 为补体 C3 阳性。

【诊断与鉴别诊断】

除典型临床表现外，D-L 试验阳性可诊断本病，但该试验相对不敏感。诊断尚需排除 CAD、PNH、行军性血红蛋白尿、肌红蛋白尿。详细询问病史与尿色改变的关系及有关特征性检查，不难鉴别。

【治疗】

以治疗原发病、保暖及支持治疗为主。通常无须治疗，可在数周或数月内自行缓解。由于该疾病的溶血不是血管外溶血，故切脾治疗无效。

【预后】

PCH 虽在急性发作时症状严重，但可在几天或几周后自发缓解，一般 2～3 天后即症状消失，不致成为慢性严重贫血或死亡的原因，但儿童严重的贫血可导致猝死。D-L 抗体可持续多年。

五、温冷抗体混合型自身免疫性溶血性贫血（mixed warm and cold antibody autoimmune hemolytic anemia）

血清中既有温抗体（主要为 IgG、G3，极少数为 IgM、IgA）又有冷凝集素的 AIHA，也称为温冷抗体混合型（mixed warm-and cold-antibody）AIHA。温抗体型 AIHA 约 35%有低效价冷凝集素（4℃时≤1：64），在 20℃时可凝集红细胞，在 30℃时失去活性，对细胞破坏无明显作用。少数 AIHA 除温抗体外还有冷活性 IgM 抗体，4℃时效价高，30～37℃时仍有活性，为高温幅的冷凝集素，是为真正兼有温冷抗体的 AIHA。发病以 50 岁以上居多，男女之比为 1：1.5。有原发和继发两类，继发性患者主要继发于 SLE、淋巴增殖性疾病，也有继发于 HIV（+）和免疫缺陷患者的 CMV 感染。临床表现复杂，主要为严重贫血、黄疸，多数患者有肝脾大，可有 Raynaud 现象（与 CAD 所见显著不同）、肢端发绀或血红蛋白尿，也可表现为 Evans 综合征。受冷不一定加重病情。血清学检查 DAT IgG 和 C3 多阳性，冷凝集素试验阳性（常<1：64），有宽温幅特征（4～37℃均有活性），D-L 抗体阴性。红细胞自凝集现象强阳性。糖皮质激素治疗反应差，宜加用免疫抑制剂，包括环孢素、环磷酰胺、长春新碱、硫唑嘌呤等。血浆置换仅作为急救辅助治疗。脾切除疗效不肯定。

参考文献

1. 张之南，沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 第 3 版. 北京：科学出版社，2007：68-75.
2. Goldman L，Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：Elsevier Saunders，2012：1045-1050.
3. Dan L Longo，Dennis L Kasper，J Larry Jameson，et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 18th ed. New York：McGraw-Hill，2012.
4. Kenneth Kaushansky，Marshall A Lichtman，Thomas J Kipps，et al. Williams Hematology. 8th ed. New York：McGraw-Hill，2010：957-985.
5. Greer JP，Foerster J，Rodgers GM，et al. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. Philadelphia：Lippincott Williams & Wilkins，2009：956-973.
6. Hoffman R，Benz EJ，Shattil SJ，et al. Hematology：Basic Principles and Practice. 5th ed. Philadelphia：Churchill Livingstone Elsevier，2008：645-657.
7. Berentsen S. How I manage cold agglutinin disease. Br J Haematol，2011，153(3)：309-317.
8. Lechner K，Jäger U. How I treat autoimmune hemolytic anemias in adults. Blood，2010，116(11)：1831-1838.
9. Valent P，Lechner K. Diagnosis and treatment of autoimmune haemolytic anaemias in adults：a clinical review. Wien Klin Wochenschr，2008，120(5-6)：136-151.

第十一节　母婴血型不合溶血病

邵肖梅　周文浩

母婴血型不合溶血病（hemolytic disease secondary to blood type incompatibility between mother and infant）又称新生儿溶血病（hemolytic disease of newborn），是指母婴血型不合引起的同种免疫性溶血，仅见于胎儿和新生儿期，是新生儿期黄疸和贫血的重要原因。

【发病机制】

胎儿红细胞所具有的血型抗原恰为母亲所缺少时，胎儿红细胞通过胎盘进入母体循环，可使母体产生对胎儿红细胞抗原相应的抗体，此抗体（IgG）又经胎盘循环抵胎儿循环，作用于胎儿红细胞使其致敏并导致溶血，这是新生儿溶血病发病的基本原理。在我国以 ABO 血型系统母婴不合引起溶血者最为常见，其次为 Rh 血型不合，其他如 MNSs、Kell、Duffy、Kidd 等抗原性较弱的血型系统不合引起的新生儿溶血病极为少见。

（一）Rh 血型不合溶血病（Rh blood type incompatible hemolytic disease） Rh 血型系统共有 5 种抗原，即 D、C、c 和 E、e，这些抗原被位于 1 号染色体短臂上的 *RHCE* 和 *RHD* 基因所编码，*RHCE* 基因编码 Rh 抗原 C/c 和 E/e 蛋白，*RHD* 基因编码 Rh 抗原 D 蛋白，不存在 D 抗原的隐性等位基因"d"抗原。红细胞的 Rh 表型取决于 D 抗原的存在，凡有 D 抗原者为 Rh 阳性，缺乏 D 抗原为 Rh 阴性。

Rh 溶血病在第一胎发病率很低（1%左右），因为尽管在整个孕期都可有少量胎儿红细胞进入母体循环，可引起母亲致敏的胎母输血发生在妊娠末期或临产时，而初次免疫反应的产生 IgM 抗体需要 2～6 个月，且不能通过胎盘进入胎儿体内，故第一胎常处于原发性免疫反应的潜伏阶段而不发病。一旦母亲已经致敏，再次妊娠暴露于 Rh D 抗原时，就会产生 IgG 记忆反应，仅需数日就可出现以 IgG 为主的抗体，能够通过胎盘使胎儿红细胞致敏而发生溶血。由于 Rh 系统的抗体只能由人类红细胞引起，第一胎发生的 Rh 溶血病提示母亲以前曾经接触过 Rh 阳性红细胞，如输血、流产、异位妊娠或各种产前操作等。

Rh 阴性的频率在种族中有很大差异，白种人群中约占 15%，我国某些少数民族（如维吾尔族）中也占 5%以上，但在汉族人群中仅占 0.34%。RhD 溶血病主要发生在 Rh 阴性母亲和 Rh 阳性的胎儿，但 Rh 溶血病也可发生于母婴均为 Rh 阳性时，其中以抗 E 较为多见，我国汉族人群中无 E 抗原者几占半数，其他如抗 C 或抗 e、抗 c 也可引起新生儿溶血病。

（二）ABO 血型不合溶血病（ABO blood type incompatible hemolytic disease） ABO 血型抗原的免疫原性与 Rh 血型系统的肽类抗原不同，其为碳水化合物抗原，不依赖 T 细胞，产生抗体主要为 IgM，不伴有记忆反应，也不随反复接触抗原而增加抗体亲和力。然而由于细菌、病毒或食物中 AB 抗原的持续刺激，同种免疫抗体可存在于 O 型血的个体内，包括能够通过胎盘的 IgG 抗体，因此，ABO 血型不合溶血病仅限于 O 型母亲和 A 或 B 型的胎儿，且常发生于第一胎（40%～50%）。与 Rh 溶血病相比较，ABO 溶血病相对较轻，这是因为 A 和 B 抗原也存在于红细胞外的许多组织中，通过胎盘的抗 A 或抗 B IgG 仅小部分与红细胞结合，其余都被其他组织的 AB 血型物质所吸收。

【临床表现】

新生儿溶血病的临床表现取决于抗原性强弱、个体免疫反应、胎儿代偿能力和产前干预措施等。过多的红细胞破坏导致严重的贫血、肝脾大和胆红素产生增加。在宫内，胎儿的胆红素可经胎盘转运到母亲循环而被排出，因而具有神经毒性的高胆红素血症直至出生后才成为问题。对于胎儿的主要威胁是导致胎儿水肿和宫内死亡的严重贫血。胎儿对红细胞破坏增加的反应是增加红细胞生成速率，反映为网织红细胞增多和外周血中存在有核红细胞，因此又称为"胎儿有核红细胞增多症"。对红细胞需求的增加可引起髓外造血，如肝脏、脾和肺部。

新生儿溶血病的临床表现可以轻重不一：

1. 轻度溶血　此型以 ABO 溶血病最为常见，受累患儿仅有轻度溶血，几乎没有贫血（脐血 Hb＞14g/dl），轻度高胆红素血症（脐血胆红素＜4mg/dl）。除早期光疗外，新生儿一般不需要治疗。

2. 中度溶血　发生在少数 ABO 溶血病和多数 Rh 溶血病患儿中。表现为中度贫血（脐血 Hb＜14g/dl）和脐血胆红素增加（＞4mg/dl）。黄疸常在生后 24 小时内出现，具有出现早、上升快等特点，若不治疗，可发生胆红素脑病。肝脾明显肿大，外周血有核红细胞增多。血清胆红素以未结合胆红素为主，但也有少数患儿在病程恢复期结合胆红素明显升高而出现"胆汁淤积"。由于血型抗体持续存在，患儿可在 2～6 周发生明显贫血（Hb＜80g/L），称晚期贫血，晚期贫血也可因换入的成人红细胞氧亲和力较低和氧运增加而抑制红细胞的生成所致。

3. 重度溶血　主要见于 Rh 溶血病，患儿可死于宫内，或出生时胎儿水肿，表现为全身水肿、苍白、皮肤瘀斑、胸腔积液、腹水、心力衰竭、肝脾大和呼吸窘迫。胎儿水肿的原因除重度贫血致高心排量心力衰竭外，还与肝功能障碍致低蛋白血症和组织缺氧致毛细血管通透性增高有关。黄疸可在生后迅速出现并进行性加深。此型病情极重，如不及时治疗，常于生后不久死亡。除晚期贫血外，其他血液学并发症还有血小板减少、凝血障碍、白细胞减少、铁超载等。

【诊断】

（一）出生前诊断　抗体筛查应在第一次产前检查或孕 24～28 周时通过间接抗人球蛋白试验（Coombs 试验）测定。当检测到任何抗体时都应进行免疫分型及抗原的特异性测定。如果该抗体为 IgG，并已知是对抗红细胞的某一抗原时，即应开始严密的产前监护。

1. 定期监测抗体滴度和胎儿基因分型　随访时间通常为妊娠中期，每 2～4 周 1 次，妊娠晚期每 1～2 周 1 次。提示胎儿有可能受损而需要进行有创试验（如羊膜腔穿刺或直接胎儿血标本采样）的最低抗体滴度随抗原的特异性而不同，常用的 RhD 溶血病的临界滴度为 1∶16 或 1∶32。

已致敏的 Rh 阴性母亲而父亲为 Rh 阳性时，父亲和胎儿基因分型有助于预测胎儿受累风险。父亲为杂合子胎儿有 50%RhD 阴性机会，父亲为纯合子则胎儿受累风险 100%。孕早期羊水细胞或绒毛进行胎儿 RhD 分型可准确识别处于溶血风险的胎儿，提供母亲选择终止妊娠的机会，也可避免 Rh 阴性胎儿做进一步侵入性操作。近来，胎儿 RhD 基因分型已可通过分离母亲血清中胎儿游离 DNA 来进行，准确率 95%，然而有一定的假阳性和假阴性率。

2. 胎儿B超　胎儿超声检查是评估母婴血型不合妊娠的基本手段，有助于证实胎儿疾病的严重程度和早期发现胎儿水肿，超声引导在胎儿脐血采样和宫内输血时也必不可少。超声评估应包括胎儿解剖学、胎盘形态学和羊水量。胎儿主要检查胎儿水肿的指标如皮肤水肿、腹水、心包积液、胸腔积液、肝脾大等。胎盘可随胎儿溶血进展而逐渐增厚，当其横截面厚度>4cm时提示胎儿重度贫血。羊水量也是提供胎儿病情的重要线索，初期表现为羊水量增多，后期羊水过少提示胎儿预后不良，特别是伴有胎儿水肿时。

3. 超声多普勒测定胎儿大脑中动脉(MCA)收缩期峰值血流速度(peak systolic velocity，PSV)　过去，羊膜腔穿刺并通过分光光度计测定羊水在波长450nm处的光密度值(ΔOD_{450})评估羊水中胆红素浓度是最常用的预测胎儿受累程度的评估方法，然而，由于ΔOD_{450}读数受羊水中胎粪或血液污染的影响和该技术的有创性等因素，近年来已几乎完全被超声多普勒MCA PSV监测所替代。多普勒血流速度监测的目的是检测胎儿因贫血而致血液黏度降低时的血流动力学变化，与ΔOD_{450}值相比较，对诊断胎儿重度贫血的特异性(85%和76%)和敏感性(88%和76%)均较高。

4. 经皮脐血采样(脐穿刺)　在B超引导下进行脐穿刺不仅可以直接测定胎儿红细胞抗原和血红蛋白水平，还可提供宫内输血的血管途经。然而，此程序比羊膜腔穿刺有增加胎儿宫内死亡、胎母输血及母亲抗体滴度升高的风险。

(二)出生后诊断　对疑有母婴血型不合溶血病的新生儿应进一步做下列实验室检查。红细胞及血红蛋白下降(脐血<14g/dl)、网织红细胞增高(>6%)、外周血有核红细胞增高(>10/100只白细胞)等均提示患儿可能存在溶血。但确诊本病的主要依据是血清特异性免疫抗体的检查。

Rh血型不合者Coombs试验直接法阳性即可确诊，并可做释放试验以了解是哪种Rh血型抗体。将婴儿血清与各种标准红细胞做Coombs间接试验，阳性结果表明有血型抗体存在，并可根据与标准红细胞的凝集反应推论抗体类型。

新生儿红细胞上存在的A或B抗原位点相应较少，因此ABO溶血病直接Coombs试验反应微弱，需做改良法Coombs试验、抗体释放试验及游离抗体三项试验。其中改良法直接Coombs试验及(或)抗体释放试验阳性均表明小儿的红细胞已致敏基本可以确诊，以释放试验阳性率较高。若仅游离抗体阳性只能表明小儿体内有抗体，并不一定致敏，故不能作为确诊依据。

流式细胞仪检测红细胞抗体亚型可提供患儿病情严重性的相关信息。IgG_3和IgG_1引起溶血比IgG_2和IgG_4更为严重，然而各类亚型的预测阈值尚未建立。

【治疗】

新生儿溶血病的防治目的：①预防严重贫血和低氧所致的宫内或出生后不久的死亡；②避免由于高胆红素血症所致的胆红素脑病。

(一)产前治疗

1. 胎儿宫内输血　对于在宫内严重受累(血细胞比容≤30%)及胎龄<32周和肺功能不成熟的胎儿，可在B超引导下胎儿脐血管穿刺直接血管内红细胞输注。输入血应为与母亲血清不凝的抗原阴性的浓缩红细胞，容量按输注后血细胞比容达到40%计算，可重复。

2. 孕母注射静脉用免疫球蛋白(IVIG)　在孕28周前，胎儿受累较重但尚未发生胎儿水肿者，可给孕母注射IVIG 400mg/(kg·d)，疗程4～5天。间隔15～21天可以重复，直至分娩。IVIG可反馈抑制母体血型抗体的产生、阻止母体抗体经胎盘进入胎儿体内；IVIG也可与胎儿网状内皮系统巨噬细胞上Fc受体结合，抑制血型抗体所致红细胞破坏。

3. 提早分娩　如果宫内输血操作困难或胎儿不能耐受，在35周之前计划早产也是一个可选择的方法。在计划分娩之前，应当从羊水评估胎儿肺的成熟性，并在产前48小时供给糖皮质激素促胎肺成熟。母亲分娩前1周开始口服苯巴比妥可诱导胎儿肝酶成熟，减少生后换血需要。

(二)新生儿治疗

1. 产房复苏及胎儿水肿的处理　儿科医生应该参与分娩和心肺复苏。脐血标本立即测定新生儿血型、抗体滴度、血红蛋白和胆红素浓度。如果出生时即有胎儿水肿、严重贫血、高心排量心衰或休克的体征，应保持有效通气、抽腹水或胸水和尽快换血。危重者可先用浓缩红细胞小量输血或部分交换输血以纠正贫血，然后再以正常血细胞比容的2倍血容量进行换血。

2. 大剂量IVIG在新生儿溶血病中的应用　出生后一旦明确诊断为新生儿溶血病，可尽早静脉滴注1剂IVIG 500～1g/kg。因IVIG可有效地阻断新生儿网状内皮系统Fc受体，抑制溶血过程，使胆红素产生减少，从而减少换血。但因缺乏大样本IVIG治疗安全和有效的临床证据，目前尚不推荐IVIG作为新生儿溶血病的常规治疗。

3. 连续监测血清未结合胆红素和预防核黄疸　对高胆红素血症者应采取积极措施(光疗或换血)降低血清胆红素和保持内环境稳定，以避免胆红素脑病的发生。未结合胆红素升高速率可作为判断溶血严重程度和是否需要换血的指标。常用的标准为：胆红素上升速率>0.5mg/(dl·h)，或在生后头2天每24小时上升>5mg/dl，或血清胆红素水平超过预期换血标准。

4. 纠正贫血　早期贫血严重者往往血清胆红素很高而需换血。晚期贫血若程度不重可进行观察，但当小儿因贫血而心率加快、气急或体重不增时应适量输血。输血的血型应不具有可引起发病的血型抗原和抗体，可输浓缩红细胞，每次10～20ml/kg。也有学者应用促红细胞生成素(EPO)治疗晚期贫血取得效果，但尚缺乏大样本的临床证据。

5. 胆汁淤积症的监测　由于溶血和宫内输血造成的

铁超载是引起胆汁淤积症的重要因素，此外，胆色素过载导致胆小管淤滞、贫血缺氧导致肝脏坏死、髓外造血的压力导致肝内毛细胆管受损等均系易患因素。虽然溶血所致的胆汁淤积症可在3个月内自发缓解，但在此期间直接胆红素及肝脏酶学的监测非常必要。

【预防】

迄今，对新生儿溶血病的预防仅限于RhD抗原。在分娩Rh阳性婴儿后的72小时之内接受1剂(300μg)Rh免疫球蛋白(RhD IgG)肌内注射已经成为对未致敏的Rh阴性母亲的常规。极少数的预防失败是由于分娩时胎母输血超过30ml或胎母输血发生在临产之前，因此，对所有未致敏的Rh阴性孕妇均应在妊娠28周时先注射1剂全量RhD IgG，如果婴儿为Rh阳性，出生后再给1剂。在妊娠期间有任何可能增加胎母输血的特殊的事件，包括流产、羊水/脐带穿刺和产前出血等，都有可能增加RhD致敏的危险，均应进行额外的RhD IgG(300μg)预防。

参考文献

1. Gleason CA, Devaskar SU. Avery's diseases of the newborn. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011: 1088-1092.

2. Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC. Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant. 9th ed. New York: Mosby, 2010: 357-375.

3. 邵肖梅，叶鸿瑁，邱小汕. 实用新生儿学. 第4版. 北京：人民卫生出版社，2011：605-611.

4. Geaghan SM. Diagnostic Laboratory Technologies for the Fetus and Neonate with Isoimmunization. Semin Perinatol, 2011, 35: 148-154.

5. Rath MEA, Smits-Wintjens VEHJ, Walther FJ, et al. Hematological morbidity and management in neonates with hemolytic disease due to red cell alloimmunization. Early Hum Dev, 2011, 87: 583-588.

6. Smits-Wintjens VEHJ, Rath MEA, Lindenburg IT, et al. Cholestasis in Neonates with Red Cell Alloimmune Hemolytic Disease: Incidence, Risk Factors and Outcome. Neonatology, 2012, 101: 306-310.

第十二节　药物、感染及理化因素引起的溶血性贫血

陈　宇

一、药物性溶血性贫血

(一) 药物诱发免疫性溶血性贫血(drug-induced immune hemolytic anemia, DIIHA)　DIIHA少见，发病率约0.1/10万。20世纪80年代引起DIIHA的主要药物为α-甲基多巴和大剂量青霉素。近年来随着上述药物临床应用的减少，80%病例是由第二、三代头孢菌素引起，特别是头孢替坦和头孢曲松。嘌呤类似物氟达拉滨、2-氯脱氧腺苷和去氧助间型霉素引起的DIIHA也日益增多。

DIIHA按发病机制可分为三大类：

1. 药物吸附/半抗原型　诱发药物有青霉素、头孢菌素、四环素、甲苯磺丁脲及半合成青霉素，故又称青霉素型。青霉素作为半抗原与红细胞膜蛋白牢固结合成抗原，刺激机体产生抗体。多于用药后7～10天发病，呈亚急性起病。抗体仅作用于药物，而不直接作用于红细胞，故不产生溶血，只有小部分患者应用大剂量青霉素(>1000万U/d)可诱导产生IgG抗体而导致溶血。部分患者发生溶血前有药物过敏反应如发热、皮疹等。溶血主要发生在血管外，脾可阻留并破坏致敏的红细胞。DAT IgG型阳性；IAT加药物时阳性，不加药物时阴性。停药后数日至2周内溶血缓解。

2. 新抗原/免疫复合物型　旧称免疫复合物型，诱发药物有睇波芬(锑波芬)、奎宁、奎尼丁、氯丙嗪、利福平、氨基比林、托美丁(甲苯酰吡咯乙酸)、硫喷妥、安他唑啉、异烟肼、对氨基水杨酸、氯磺丙脲及胰岛素等。因此又称奎尼丁/锑波芬型。药物与红细胞膜蛋白结合形成新抗原，抗体作用于新抗原(药物+膜蛋白)，在红细胞上激活补体破坏红细胞。抗体易从红细胞表面脱落，再与其他红细胞结合激活补体，故少量药物即可引起严重血管内溶血。抗体多为IgM，亦可为IgG。覆盖补体C3b的红细胞也可被肝脾清除，致血管外溶血，故病情严重，有时也可累及血小板和粒细胞。常用药数日内发作，停药后数日至数周内溶血缓解。DAT补体C3型阳性，IAT加药物时阳性，不加药物时阴性。

3. 自身抗体型　药物诱发的此类抗体与原发自身免疫性溶血性贫血的抗体相似，抗体为IgG，可有Rh特异性。引起这类抗体的药物有甲基多巴、左旋多巴、托美丁(甲苯酰吡咯乙酸)、头孢菌素、甲芬那酸、依托泊苷等。因此又称甲基多巴型。药物和红细胞结合，改变膜抗原性，产生自身抗体，该自身抗体与自身红细胞或同质红细胞在无药物存在下起反应。因此须要长期用药(3～6个月)后产生，并且可在无药物存在时发病，常为缓慢轻度溶血，脾阻留致敏的红细胞，引起血管外溶血。DAT主要为IgG型阳性，IAT无论是否加药物均为阳性。停药后较长时间(>1个月)溶血才能缓解。8%～36%的患者服用α-甲基多巴3～6个月可出现DAT试验阳性，但只有1%的患者出现溶血性贫血，一般为轻至中度。溶血似与药物剂量无关。氟达拉滨和去氧助间型霉素等嘌呤类似物治疗时也可发生这类自身免疫性溶血性贫血。临床表现和原发性AIHA较难区别。治疗措施应立即停用可疑药物，糖皮质激素有效。

明确区分以上三种发病机制有一定难度，而且有时是复合机制。另外，红细胞非特异性吸附了血浆中的非免疫性蛋白也可能造成DAT阳性，见于3%使用头孢菌素的患

者。但无红细胞损伤，应和上述三种药物性免疫性红细胞损伤相区别。该种情况并不引起溶血，亦无抗药物抗体，IAT 不加药物为阴性。

凡用药过程发生溶血性贫血，停药后溶血很快缓解，即可诊断药物免疫性溶血性贫血。切勿用可疑药物做激发试验。

（二）药物诱发非免疫性溶血性贫血（drug-induced non-immune hemolytic anemia） 某些药物主要是氧化剂，可使血红蛋白氧化变性，形成高铁血红蛋白和 Heinz 小体，或产生自由基和过氧化物过多。不能通过谷胱甘肽还原系统解毒，形成变性血红蛋白，导致红细胞破坏。特别是当红细胞 G-6-PD 缺乏或谷胱甘肽代谢酶缺陷造成红细胞内还原系统有缺陷时，或由于血红蛋白异常如不稳定血红蛋白和 HbH，导致红细胞对氧化剂攻击特别敏感，更易发生药物性非免疫性溶血性贫血。这类氧化剂包括抗疟药、磺胺、砜类、非那西丁、呋喃类、硝酸酯类等。

二、感染引起的溶血性贫血

感染性疾病所致的红细胞损伤引起溶血并不少见。如原有 G-6-PD 缺陷、脾大和溶血尿毒综合征患者中更易发生。可能的机制包括：①病原体直接侵入红细胞内破坏红细胞；②产生溶血性毒素；③产生自身抗体。据报道可引起溶血性贫血的微生物种类繁多，有曲霉菌、炭疽杆菌、巴贝虫、巴尔通体、空肠弯曲菌、魏氏梭菌、肺炎链球菌、大肠埃希杆菌、嗜血流感杆菌、脑膜炎球菌、沙门菌、志贺菌属、链球菌、小肠结肠炎耶尔森菌、EB 病毒、柯萨奇病毒、巨细胞病毒、肝炎病毒、单纯疱疹病毒、人类免疫缺陷病毒、流感病毒、水痘病毒、风疹病毒、麻疹病毒、疟原虫、杜氏利什曼原虫、钩端螺旋体、结核分枝杆菌、肺炎支原体、弓形虫属、布氏锥虫、霍乱弧菌等。

疟疾是引起感染诱发溶血的最常见病因之一。溶血性贫血的程度与被原虫感染的红细胞数量不一定成比例，未被感染红细胞的破坏机制尚不清楚。恶性疟原虫繁殖迅速，且能侵犯各期年龄的红细胞，故红细胞破坏量大，贫血严重。首次发作的恶性疟 20%患者有中度贫血，少数恶性疟可引起严重血管内溶血，称"黑尿热（blackwater fever）"，严重者可致死。间日疟主要侵犯网织红细胞，三日疟仅侵犯年老红细胞，所以贫血相对较轻。必须注意某些抗疟药如伯氨喹、对原有 G-6-PD 缺乏症的患者会引起严重溶血。

通过白蛉传布的巴尔通体病，急性期可引起严重的血管内溶血，巴尔通体不侵入红细胞内，只是吸附在红细胞外表面。除贫血外，患者还可出现渴感、厌食、多汗和多发性淋巴结肿大，外周血有大量有核红细胞出现，网织红细胞显著增多，亦可有白细胞增多。血涂片 Giemsa 染色可在红细胞上发现 1～3μm 长、0.25～0.3μm 宽的紫红色小体。

巴贝虫可直接侵犯红细胞引起溶血性贫血，出现周身不适、纳差、乏力，继而出现发热、盗汗以及肌肉、关节酸痛及中等程度的溶血。血涂片 Giemsa 染色在红细胞内看见病原体可以诊断，血清学和分子生物学检验也有助诊断。

魏氏梭菌败血症常伴有溶血发生。魏氏梭菌的 α 毒素是一种溶血卵磷脂酶，作用于细胞膜脂蛋白，产生潜在的溶血物质溶血卵磷脂，可导致细胞膜蛋白溶解，引起溶血。溶血常常是致命的，可出现血红蛋白血症和血红蛋白尿；血片上可出现小球形红细胞，白细胞增多伴核左移，血小板减少；常常出现急性肝、肾衰竭。

三、化学、物理与生物毒素所致的溶血性贫血

引起非免疫性溶血性贫血的化学毒物可分氧化剂类和非氧化剂类。氧化剂类毒物可参阅本章第九节中的高铁血红蛋白血症及硫血红蛋白血症。

非氧化剂毒物有砷化氢、铅、铜、高浓度氧、氯酸盐。砷化氢为无色气体，大量吸入后 95%～99%以非挥发形式和血红蛋白相结合。砷化氢中毒后症状发展很快，潜伏期一般为 2～24 小时。典型表现为腹痛、血红蛋白尿和黄疸，继而发生肾衰竭。可采取血浆置换治疗，急性肾衰竭尽早血液透析。铜中毒可发生血管内溶血，已在人体、实验动物和体外试验研究证实。有误食硫酸铜和长期使用铜制管道进行血透而致体内铜积蓄中毒的报道。大量的铜可抑制葡萄糖-6-磷酸脱氢酶的活性，使还原型辅酶Ⅱ（NADPH）和还原型谷胱甘肽（GSH）减少，血红蛋白易被氧化，致使红细胞容易破坏。肝豆状核变性（Wilson 病）因先天性酶缺陷，肝内铜代谢异常，因大量无机铜进入血液而发生急性溶血性贫血，可用血浆置换治疗。

物理因素所致的溶血性贫血，包括：①热损伤引起的红细胞破坏：高温（>47℃）或大面积烧伤，可引起急性溶血性贫血，多在烧伤后 24～48 小时内发生。重度烧伤可使血清游离脂肪酸增加，红细胞膜乙醇胺磷脂含量明显降低，使红细胞易于破坏，外周血见红细胞形态改变，渗透性脆性增高。②心脏瓣膜手术：心脏瓣膜置换手术后主要引起慢性血管内溶血，机械瓣发生率为 26%，生物瓣发生率 5%，主动脉瓣手术比二尖瓣手术多见，心瓣膜反流是形成溶血的必要条件。诊断心脏瓣膜手术后溶血性贫血，必须要有血管内溶血的证据（血清 LDH 增高、血清结合珠蛋白降低、红细胞肌酸含量增高、网织红细胞增多、外周血出现许多破碎红细胞）。随着新一代机械瓣的应用，现在失代偿的血管内溶血已少见。如贫血不重、心功能不受影响，可不予处理，有些患者在补充铁剂后，贫血可改善。如有严重溶血性贫血，宜尽快重新手术治疗。③行军性血红蛋白尿症：患者体内红细胞流经脚掌表浅血管时，因长途行军受到机械性损伤而破坏所致。运动后血红蛋白尿，实验室有血管内溶血的证据即可诊断。患者今后参加运动宜穿有弹性的厚度

合适的运动鞋。

生物毒素引起的溶血以蛇毒最常见。蛇毒成分十分复杂,通常分神经毒和血循环毒,后者可影响心脏、血管和血液,其中磷脂酶可水解红细胞膜的磷脂,使卵磷脂转化为溶血卵磷脂,某些蛇毒可能还含有直接引起溶血的因子。但毒蛇咬伤后发生溶血性贫血远比神经症状或DIC为少见。常见蜇人的毒蜂主要为蜜蜂、黄蜂、大黄蜂,某些蜂蜇亦可引起溶血性贫血,严重者甚至需要糖皮质激素及血液透析治疗,并立即拔出毒蜂蜇刺。蜘蛛毒素有神经毒,某些也有溶血作用,黑寡妇毒蛛和棕色隐士蛛叮咬后可致溶血,少数患者Coombs试验可阳性。某些毒蕈含有溶血毒素。

参考文献

1. 许小平. 化学物理与生物毒素所致溶血性贫血. 中国实用内科杂志,2012,32(5):340-343.

2. BeulterE, Lichtman MA, Collrt BS, et al. Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw Hill, 2010: 939-945.

3. Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams &wilkins, 2009: 970-973.

第十三节 继发于慢性病的贫血

林果为

继发于慢性病的贫血(hemolytic disorders secondary to chronic disease)包括一组继发于慢性感染、炎症和恶性肿瘤的称为慢性病贫血,及继发于慢性系统性疾病如肝病、肾病及内分泌疾病的贫血,两者因发病机制有所不同,因此宜分别阐述。

一、慢性病贫血

慢性病贫血(anemia of chronic disease, ACD)系指继发于慢性感染、炎症和恶性肿瘤的一组贫血,表现为红细胞寿命缩短、铁代谢障碍、炎症性细胞因子增多导致红细胞生成素减少,及骨髓对贫血的代偿性增生反应抑制。迄今尚未找到合适的名称,有文献称为细胞因子介导的贫血(cytokine mediated anemia),20世纪后期以来统称为慢性病贫血。ACD的发病率甚高,仅次于缺铁性贫血,是住院患者中最多见的一类贫血。

【发病机制】

ACD的发病机制主要和炎症性细胞因子异常增多有关。包括:

1. 铁稳态的调节障碍 炎症性细胞因子,包括IL-6介导使肝产生和分泌hepcidin增多,使十二指肠上皮细胞和巨噬细胞膜的膜铁转运蛋白失活,从而将铁锁定在细胞内,造成十二指肠上皮细胞的铁吸收减少,而巨噬细胞却呈现铁过多。患者出现血清铁降低,但血清铁蛋白正常或增多,骨髓巨噬细胞铁增多,但幼红细胞铁减少,表现为铁利用障碍,形成功能性缺铁。

2. 前炎症刺激物的作用 包括脂多糖、IFN-γ、TNF-α。可上调DMT-1,增加巨噬细胞铁的摄取;下调膜铁转运蛋白,使十二指肠上皮细胞和巨噬细胞铁输出减少;脂多糖、IL-6、IL-1又可上调hepcidin。IFN-γ、IL-1、TNF-α及IFN-β可抑制红系祖细胞的增殖,红系祖细胞凋亡增加,下调EPO受体。前炎症细胞因子尚能对抗EPO的作用。

3. 红细胞寿命缩短 因吞噬细胞活性加强、细菌毒素、肿瘤的溶血素、血管损伤以及患者发热对红细胞膜的损伤等因素,使红细胞寿命缩短。

【病因】

ACD常伴随下列基础疾病:

1. 慢性感染 肺脓肿、肺结核、亚急性感染性心内膜炎、骨髓炎、慢性尿路感染、盆腔炎、脑膜炎、慢性深部真菌病及艾滋病等。

2. 慢性非感染性炎症性疾病 结缔组织病如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、风湿热、血管炎等,风湿科入院患者58%有ACD。

3. 恶性肿瘤 癌症、淋巴瘤、白血病、骨髓瘤等。

4. 严重外科创伤持续1~2个月可伴发ACD。

【临床表现与实验室检查】

ACD常有上述慢性感染、炎症或肿瘤病史,持续时间多在1~2个月以上,贫血为轻度和中度,非进行性,常为基础疾病所掩盖。贫血为正常细胞性、正常色素性,也可是小细胞和低色素性贫血(约占20%~50%患者)。血清铁(SI)降低,总铁结合力(TIBC)也降低;血清铁蛋白(SF)增高,血清可溶性运铁蛋白受体(sTfR)并不增高,但ACD伴缺铁时也可增高;红细胞游离原卟啉(FEP)和锌原卟啉(ZPP)仅轻度升高;骨髓铁染色可染铁增多,但铁粒幼细胞数量减少;血清EPO水平降低。

【诊断与鉴别诊断】

诊断ACD时必须注意排除基础疾病本身造成的失血、肾衰竭、药物致骨髓抑制,以及肿瘤浸润骨髓所致的贫血,特别是当患者有严重贫血时更须鉴别。

必须认真与缺铁性贫血进行鉴别。但必须注意ACD可同时合并有缺铁性贫血,如类风湿关节炎贫血合并缺铁者可达27%。与缺铁性贫血的鉴别见表20-2-7。MCV和血清可溶性运铁蛋白受体测定对鉴别ACD与缺铁性贫血也有一定价值,MCV<72fL在缺铁性贫血甚常见,但ACD罕见。

表 20-2-7 慢性病贫血与缺铁性贫血的实验室鉴别

贫血的种类	SI	TIBC	TS	SF	FEP	sTfR	骨髓铁
缺铁性贫血	↓	↑	↓	↓	↑↑	↑↑	阙如
慢性病贫血	↓	↓	正常或↓	↑	↑	正常	↑↑

【治疗】

ACD的治疗主要是针对基础疾病。基础疾病纠正后贫血得以改善。由于贫血常不严重且临床症状主要由基础疾病所引起，因此一般不需要对贫血进行特殊治疗。如贫血有严重症状，特别是老年患者宜输血。重组EPO(rhEPO)治疗可改善贫血，减少输血量，改善生命质量。补充铁剂对ACD本身无效，仅适用于ACD伴缺铁及EPO治疗无反应时，补铁应静脉补铁，因为肠道铁吸收已被阻断。常用rhEPO制剂有三种：epoetin alfa（人重组EPO)、epoetin beta(Neo Recormon，含糖基化和唾液酸的糖蛋白)及darbepoetin(系epoetin alfa的长效衍生物)。三种EPO均含有人内源性EPO相同的氨基酸序列，均有效和安全。剂量可每周10 000U皮下注射。肿瘤患者伴ACD，应用EPO治疗须注意这类药物可促使肿瘤进展及增加血栓栓塞并发症，因此未用化疗的肿瘤患者不推荐常规使用。

二、慢性肾衰竭贫血

慢性肾衰竭贫血(anemia in chronic of renal failure)是指肾作为排泄器官和内分泌器官的功能衰竭所致的贫血。当然慢性肾衰如有感染或炎症的持续存在可致ACD；慢性失血可引起IDA；反复血透可引起巨幼细胞贫血；溶血尿毒综合征可致微血管病性溶血性贫血等。在rhEPO使用之前，98%慢性肾衰血透患者有贫血，由于rhEPO的使用，贫血的患病率已有显著降低。肾衰贫血的发生率和肾小球滤过功能减退成比例，按美国慢性肾功能不全分期，贫血的发生率：第1、2期<10%，第3期20%～40%，第4期50%～60%，第5期>70%。

【发病机制】

(一) 肾产生EPO不足 由于慢性肾衰，肾分泌EPO减少，EPO和Hb反馈机制丧失，虽然有肾外器官可分泌EPO，但不足以代偿。骨髓对贫血反应的减退不能完全用EPO缺乏来解释，因为积极血透治疗并不能提高EPO水平，但骨髓红系生成可得以改善。此外，肾衰患者还能通过前炎症细胞因子(IL-1、TNF-α、IL-6及IFN-γ)使EPO产生减少，并通过hepcidin使铁吸收、转运和利用减少，幼红细胞凋亡增加，因此肾衰患者有EPO产生减少常同时伴缺铁。

(二) 尿毒症毒素可直接抑制红系生成 尿毒症患者的血浆可抑制红系集落形成和抑制血红素的合成，多胺类化合物可能和抑制因素有关，实验还发现尿毒症患者血浆可抑制多能干细胞的生长。继发性甲旁亢(甲状旁腺激素)可致骨髓抑制和骨髓纤维化。

(三) 红细胞寿命缩短 据统计20%～70%的尿毒症患者有红细胞寿命缩短，并且和尿毒症程度相关。红细胞寿命缩短机制是红细胞外因素，主要和尿毒症的毒素如胍类等有关，自由基引起红细胞膜脂质过氧化以及红细胞糖酵解及戊糖旁路的受损也有一定关系，尿毒症时红细胞离子交换受损。

【临床表现】

多数病例先发现有尿毒症，后出现贫血，一般肌酐清除率<40ml/min常出现贫血。亦有肾衰症状发展缓慢，以贫血为首发症状，患者以不明原因贫血就诊。贫血为正常细胞正常色素性，有时可轻度大细胞性，尿毒症贫血常比继发于其他慢性病的贫血来得严重，甚至可达重度贫血。红细胞形态多数正常，有时呈异形，网织红细胞数正常或轻度升高。白细胞数和血小板数通常正常，中性粒细胞数可增多，血小板功能异常。骨髓可呈轻度增生，如肾衰发展快，亦可呈红系增生减低。贫血程度与肾衰程度相关，而与基础肾病种类关系不大，但亦有认为高血压性肾病和多囊肾引起的肾衰，贫血不会太严重。肾衰血透患者常伴功能性缺铁。

【治疗】

肾移植是治疗肾衰贫血的根本方法，只要移植成功，贫血可迅速恢复。如无肾移植供者，则可采用rhEPO治疗，剂量以50～60U/kg开始，每周3次，静脉或皮下注射，可与血透同步，待Hb值达治疗目标(100～120g/L)，然后调整为维持剂量。Hb不宜上升过快，如4周内Hb上升>20g/L应减少25%EPO剂量。Hb上升速度过快可引起高血压，严重的甚至引起高血压脑病。一般治疗6～8周后Hb即可达治疗目标，以后每2周或3周用一次维持量，前者可使90%患者，后者可使75%的患者Hb维持在110g/L水平。EPO失效或存在EPO抵抗，要考虑是否缺铁、缺乏叶酸、透析不足、近期有感染或炎症、继发性甲旁亢、铝中毒、血管紧张素转换酶抑制剂的使用以及有EPO的抗体等因素。血透患者应用EPO治疗，补铁要及时，当SF<100μg/L就需要补铁，静脉补铁优于口服补铁。

三、肝病贫血

肝病贫血(anemia of liver disorder)系指患者具有肝疾病伴有轻中度贫血，但须除外因肝病的并发症，如上消化道大量出血引起失血性贫血，酗酒致酒精性肝病所致铁粒幼细胞性贫血，因肝病营养障碍缺乏叶酸所致巨幼细胞性贫血等。约75%的慢性肝病伴有贫血，常见的有酒精性肝硬化、胆汁性肝硬化、坏死后肝硬化及病毒性肝炎等。肝硬化

的患者全身血容量常较正常高 10%～15%，因稀血症加重了贫血的发生率和程度。

【发病机制】

（一）红细胞寿命缩短 酒精性肝病有 2/3 的患者有红细胞寿命缩短。具有黄疸的肝病如胆汁性肝硬化、病毒性肝炎、阻塞性黄疸等常伴红细胞寿命缩短。引起红细胞寿命缩短的机制是多因素的：肝炎、肝硬化、阻塞性黄疸均可引起红细胞膜脂质改变，导致红细胞形态改变和寿命缩短；慢性肝病和酒精性肝病致低磷血症均可使红细胞内代谢异常；充血性脾大等都可使红细胞寿命缩短破坏增加。

（二）抑制红系生成 肝病时骨髓对贫血的代偿反应差，酒精可直接抑制骨髓红系生成，肝硬化患者的血清在体外可抑制造血集落的形成，亦可通过细胞因子抑制骨髓红系生成，严重肝病可致红系生成障碍和髓内溶血，此时肝产生肾外 EPO 也减少。

【临床表现】

贫血为轻、中度。肝硬化失代偿期因全身血容量增加稀血症的存在，判断贫血的有无须考虑上述因素。肝病贫血为轻度大红细胞性，依据形态不同，可分为以下三类：①薄形细胞占 59%；②厚形细胞占 12%；③靶形细胞（超过10%）约占 29%。肝硬化贫血网织红细胞数呈轻度增高（平均 2.8%），网织红细胞持续>15%，应认为有刺细胞性溶血性贫血的存在，见于 5%的严重肝病患者，刺细胞形成的基础是红细胞膜脂质的改变，这种细胞易被脾捕捉，如通过脾窦则形成棘细胞。酒精性肝病伴溶血发作，同时具有黄疸、高脂血症，就称 Zieve 综合征。

四、内分泌疾病相关性贫血

许多内分泌激素参与红细胞生成的调节，包括甲状腺素、糖皮质激素、睾酮和生长激素。因此内分泌腺功能减低常伴轻、中度贫血。替代治疗可纠正贫血。

（一）甲状腺功能减退症（hypothyroidism） 简称甲减，约 21%～60%的患者有贫血，主要由于甲状腺激素减少，氧需降低，EPO 分泌减少，致骨髓红系生成减少。贫血的严重度和甲减严重度及持续时间相关。单纯性甲减贫血多数为正常红细胞或轻度大红细胞性贫血；如为小细胞低色素性贫血常考虑合并缺铁性贫血，此时应同时补充铁剂才能纠正贫血；如有显著大红细胞贫血，应考虑是否合并维生素 B_{12} 和叶酸缺乏性贫血。甲减贫血合并恶性贫血的概率增加。甲减贫血合并缺铁主要由于月经过多和胃酸缺乏，并且甲状腺激素对正常铁吸收是必需的。单纯甲减贫血补充甲状腺激素，贫血纠正是逐步的，约需 6 个月 Hb 才能回复正常，并无明显网织红细胞增多反应。

（二）甲状腺功能亢进症（hyperthyroidism） 简称甲亢，约 10%～25%的患者有轻度贫血，严重长期甲亢初诊时即有贫血。甲亢贫血常有小红细胞增多，其机制不详；红系生成加速，但有无效生成；甲亢时血浆容量增加，提示有稀血症存在。甲亢治疗后，贫血及小红细胞增多均可纠正。

（三）肾上腺皮质功能减退症（adrenocortical insufficiency） 慢性肾上腺皮质功能减退症几乎所有病例均有贫血，但因有脱水而被掩盖，激素替代治疗后，因血浆容量扩充，初 Hb 反下降，以后才逐渐上升。3%～16%非结核性肾上腺皮质功能减退可见恶性贫血。

（四）腺垂体功能减退症（hypopituitarism） 可致中、重度贫血。贫血主要原因系由于靶腺（甲状腺、肾上腺、性腺）功能减退，氧耗量降低，EPO 分泌减少，致骨髓红系增生减低；当然生长激素和泌乳素也有一定关系。贫血呈正常红细胞正常色素性，少数为轻度低色素性或大细胞性。采用甲状腺素、可的松、生长激素替代治疗，贫血可以纠正，EPO 治疗可提高有效率。

（五）甲状旁腺功能亢进症（hyperparathyroidism） 简称甲旁亢，继发性甲旁亢见于慢性肾衰贫血。原发性甲旁亢贫血罕见，约占 5.1%。贫血呈正常细胞正常色素性，无白细胞和血小板减少，网织红细胞不增高。贫血原因欠清，可能与肾功能不全、骨髓纤维化等因素有关，有认为甲状旁腺激素体外可抑制红系祖细胞生长。

参考文献

1. 李蓉生. 慢性病贫血的诊断及治疗. 中国实用内科杂志，2006，26(7)：501-503.

2. 徐世荣. 边缘血液病学. 天津：天津科学技术出版社，2010：290-322.

3. Goldman L，Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：Elsevier Saunders，2012：1036-1038.

4. Lankhorst CE，Wish JB. Anemia in renal disease：Diagnosis and management. Blood Review，2010，24：39-47.

第十四节 其他类型的贫血

王小钦 林果为

前数节已分别叙述了常见的贫血综合征，此外尚有其他类型的贫血综合征，现分述如下。

一、铁粒幼细胞性贫血

铁粒幼细胞性贫血（sideroblastic anemia，SA）是因幼红细胞线粒体有缺陷，导致血红素原卟啉环合成障碍和铁利用不良，使过多铁（Fe^{3+}）在幼红细胞线粒体中沉积引起的一组异质性贫血综合征。其共同特点是骨髓中铁粒幼细胞增多，出现环形铁粒幼细胞，并伴无效性红细胞生成，临床表现为低色素性贫血和体内铁负荷过度。环形铁粒幼细

胞是指骨髓涂片普鲁士蓝染色，幼红细胞内粗大的铁颗粒围绕细胞核呈环状分布（和线粒体环核分布一致）。依据2008年WHO标准，要求幼红细胞内铁颗粒≥5粒，环核1/3周以上，环形铁粒幼细胞≥15%（占红系）具有诊断价值。

依据病因不同，可分为以下三种临床类型。

（一）遗传性铁粒幼细胞性贫血（hereditary sideroblastic anemia）　本症罕见，可有多种遗传方式，但大多数为X连锁遗传，X染色体上编码红系δ-氨基γ酮戊酸合成酶（ALAS-2）的基因突变，使ALAS-2和磷酸吡哆醛的亲和力发生改变，造成ALA合成酶缺陷，应用维生素B_6治疗可能有效。患者绝大多数为男性。贫血大多出现于出生后几个月或几年，也可成年后发病。极个别有常染色体显性或隐性遗传，也可有其他线粒体基因的突变。Pearson（骨髓-胰腺）综合征是一种线粒体病，由于线粒体DNA缺失/重排引起多系统病变伴难治性贫血。维生素B_1反应性巨幼细胞贫血是常染色体隐性遗传疾病，*SLC19A2*基因缺陷影响维生素B_1转运蛋白，也常见环形铁粒幼细胞。

（二）继发性铁粒幼细胞性贫血（secondary sideroblastic anemia）　应用某些药物或嗜酒等可引起继发性铁粒幼细胞性贫血，发生率较原发性SA多见。常见的药物有抗结核药、吡哆醇拮抗药、氯霉素、乙醇、D-青霉胺等，还可继发于铅、锌中毒及慢性炎症性疾病和肿瘤等。其中乙醇是最常见的病因，大量饮酒几周后即可出现铁粒幼细胞性贫血，特别是酗酒和营养缺乏（维生素B_6缺乏）同时存在时。继发性SA环形铁粒幼细胞较少，红细胞无效生成也较轻微。但继发于药物的SA可以出现严重的贫血，甚至需要输血治疗。继发性SA一旦停药、脱离化学毒物接触或控制原发病，SA多能随之消失。使用维生素B_6可加速贫血的纠正。

（三）原发性铁粒幼细胞性贫血（primary sideroblastic anemia）　即骨髓增生异常综合征（MDS）的难治性贫血伴环形铁粒幼细胞（RARS）。MDS可有线粒体DNA突变，导致线粒体细胞病，环形铁粒幼细胞出现是MDS中重要的病态造血现象。RARS有两种类型：①单纯铁粒幼细胞性贫血，单纯累及红系祖细胞而其他二系细胞正常；②伴有多系发育异常的铁粒幼细胞性贫血。前者的预后优于后者，因前者白血病转变率甚低，生存期长。

铁粒幼细胞性贫血可呈小细胞低色素性贫血，也可呈正常红细胞性贫血，如伴MDS则呈大细胞型贫血，亦可有双形性贫血，即小细胞低色素性红细胞和正常红细胞、正色素性红细胞共存。

铁粒幼细胞性贫血的治疗原则视不同临床类型而异：①去除病因：戒酒、补充营养、停用有关药物和毒物接触；②补充维生素B_6，虽然仅有部分病例有效，但仍值得一试，100～200mg/d，3个月为1个疗程，大剂量维生素B_6可克服ALAS-2酶活性的缺陷，有效者，2～3周网织红细胞可上升，治疗数月血红蛋白恢复正常，有效者宜予维持治疗，但必须注意长程大剂量治疗有引起周围神经病的危险；③长期输血治疗宜同时用去铁治疗；④促红细胞生成素（EPO）治疗，凡血清EPO水平＞200U/L常无效，EPO和G-CSF联合应用可提高疗效；⑤异基因骨髓移植适用于维生素B_6治疗无效严重型遗传性铁粒幼细胞性贫血和高危（难治性贫血伴环状铁粒幼细胞）（RARS）。

二、急性失血后贫血

失血是贫血最常见的原因。慢性长期小量失血可使贮铁耗竭，引起缺铁性贫血。因外伤或疾病致血管破裂，或凝血、止血障碍等使大量血液在短期内丢失，可致急性失血后贫血（acute post-hemorrhagic anemia），主要影响血容量，其发生初期贮铁并不减少。

急性大量失血的主要病理生理改变是血容量急骤减少，动脉血压降低。早期代偿机制是通过心血管动力学的调整及肾上腺素能的刺激作用，使心率加快、心输血量增加，循环血量重新分配，皮肤、肌肉和脾、肾及胃肠道血管收缩，以保证重要脏器组织以及对缺氧敏感器官如心、肺、肝、脑组织的血液供应。并通过红细胞内合成更多的2,3-二磷酸甘油酸及血红蛋白氧离曲线右移，使组织氧释放增加。该期的主要临床表现是血容量不足。由于红细胞和血浆是按比例丢失，故测定血红蛋白和血细胞比容仍可在正常范围。2～3天后血容量的恢复主要依靠水、电解质和白蛋白从血管外被动员入血，使血浆容量扩增，血液被稀释，黏稠度降低，血流加快，有利于组织摄取更多的氧，但另一方面血红蛋白浓度和血细胞比容不断下降，出现贫血。急性失血引起组织缺氧，可刺激肾脏产生红细胞生成素，促进骨髓幼红细胞增生，急性失血3～6天后幼红细胞开始增生，7～10天达高峰，骨髓的代偿能力取决于骨髓造血功能、红细胞生成素的反应以及铁供应是否充沛。

贫血是正常细胞和正常色素性。血中网织红细胞在急性失血后2～3天内开始升高，6～11天达高峰，但一般不会超过15%～30%。急性失血后2～5小时白细胞也迅速增高可达（10～20）×10^9/L，最高可达35×10^9/L，主要是中性粒细胞增多，核左移，甚至出现幼粒细胞。急性失血后1～2小时内，血小板开始升高，个别可达1000×10^9/L。急性失血后3天骨髓可呈增生象，主要是幼红细胞增生，呈正常幼红细胞型。约在出血停止后10～14天幼红细胞增生象基本消失，白细胞和血小板多在3～5天恢复正常，白细胞、血小板和网织红细胞持续升高者，必须排除潜在出血的可能。

急性内出血，血液进入体腔、囊肿内和组织间隙，常因红细胞破坏出现游离胆红素和血清乳酸脱氢酶升高，结合珠蛋白降低加上网织红细胞增多，酷似溶血性贫血，须注意鉴别。

治疗原则首先应当针对出血的原因立即设法止血，另一方面要采取紧急措施补充血容量，防止休克的发生。迅速输入生理盐水、复方生理盐水、血浆、右旋糖酐、白蛋白或羟乙基淀粉，并立即配血尽早输入全血或红细胞。对贫血本身一般不需特殊治疗，应在渡过急性期后及早给予高蛋白质、富维生素的饮食，如果体内贮铁充分，造血功能正常，则红细胞在出血停止后4～6周恢复正常，血红蛋白的恢复要落后2周。有严重贫血者应输红细胞纠正贫血。原有慢性失血史或原先贮铁量不足者，出血停止病情稳定后可给予铁剂，以促进红细胞的生成和铁贮量的补充。

三、骨髓病性贫血

骨髓病性贫血(myelophthisic anemia)是骨髓被恶性肿瘤或其他异常细胞广泛浸润以及肉芽或(和)纤维组织大量增生，使骨髓结构破坏影响红系造血所致的贫血。由于血液骨髓屏障破坏及肝、脾和淋巴结的髓外造血，使幼稚细胞进入血流。其特征除贫血外周围血液出现幼粒、幼红细胞，故又称幼粒-幼红细胞性贫血(leuko-erythroblastic anemia)。

本症常见的病因是：①肿瘤组织浸润骨髓，见于造血系统肿瘤如白血病、淋巴瘤、骨髓瘤及毛细胞白血病；也见于非造血系统肿瘤发生血行转移，如乳腺癌、肺癌、前列腺癌、胃癌及神经母细胞瘤等。②骨髓纤维化，包括原发性和继发于慢性粒细胞白血病、癌肿以及血管炎等。③肉芽肿性炎症，如结核和真菌感染。④代谢性异常，类脂质沉积症如戈谢病和尼曼-皮克病及骨硬化症，后者系单核-巨噬系统遗传性缺陷，表现为破骨细胞功能减低。

肿瘤细胞浸润骨髓时可有骨痛、骨压痛和病理性骨折，如骨质破坏可引起高钙血症，血清碱性磷酸酶升高。若合并骨髓坏死时骨痛增剧且伴发热，骨髓梗阻与坏死指骨髓细胞成分因局部缺血导致凝固性坏死，是恶性肿瘤侵犯骨髓的一种常见并发症。肝、脾、淋巴结常见肿大。贫血程度不一，呈正常细胞、正常色素性。血片中可见多染性、嗜碱性点彩、异形及泪滴状红细胞，并出现幼粒细胞和幼红细胞，甚至巨核细胞裸核。白细胞和血小板高低不一。骨髓穿刺常有干抽现象，骨髓涂片和活检可发现原发疾病的表现，癌肿转移时骨髓涂片可见成堆癌细胞。骨髓活检对骨髓纤维化或肉芽肿的诊断更有价值。X线骨骼摄片有助于发现肿瘤转移、骨髓纤维化及骨硬化。

在诊断骨髓病性贫血时，必须注意周围血液出现幼粒和幼红细胞也见于大量失血、溶血、骨髓增生异常综合征及类白血病反应等，应加以鉴别。

治疗以针对原发病为主。对贫血本身可选用雄激素及促红细胞生成素。

四、微血管病性溶血性贫血

微血管病性溶血性贫血(microangiopathic hemolytic anemia，MHA)又称红细胞破碎综合征，是一组继发性贫血综合征，主要是由于红细胞在血管内受机械性损伤破坏所致的病症。可见于下列疾病：

1. 见于血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenia purpura，TTP)、溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome，HUS)及弥散性血管内凝血(disseminated intravascular coagulation，DIC)，是其临床表现的一部分。

2. 心脏和大血管病变，特别是心脏人工瓣膜置换术后。目前，人工瓣膜质量已显著提高，术后MHA出现率已很少见。

3. 恶性肿瘤广泛播散，肿瘤细胞可以直接侵犯微血管，受累血管内皮细胞增生，管腔内有微小瘤栓，其中以胃癌广泛转移为最多见，可达半数以上，其次为乳腺癌、肺癌、胰腺癌等。

4. 化疗相关的MHA，这些患者绝大多数使用了化疗药物如丝裂霉素C，器官移植后也可发生，与预处理化疗药物损伤内皮细胞有关。

5. 妊娠相关的MHA，妊娠期和产后均可发生，子痫和子痫前兆可以诱发，发生HELLP综合征(hemolysis，elevated liver enzymes and low platelets syndrome)。

除了基础疾病的临床表现外，溶血发生时有突然加重的黄疸、贫血、发热和出血的表现，尿色可加深、发红、暗红。

诊断标准为：①有皮肤、黏膜不同程度的出血和黄疸、贫血、发热等表现；②外周血涂片中破碎红细胞3%以上；③骨髓红系增生明显活跃，网织红细胞增多；④血小板计数明显减少；⑤血浆游离血红蛋白增高，常>50mg/L；⑥间接胆红素增高；⑦结合珠蛋白降低；⑧血红蛋白尿，慢性者可有含铁血黄素尿。满足第①、②项标准，再有其他两项指标，即可诊断。

需与自身免疫性溶血性贫血、Evans综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿、弥散性血管内凝血等鉴别。

治疗原则为积极治疗原发病，去除病因(例如心脏瓣膜的重新置换，肿瘤的控制，高血压和自身免疫系统疾病的治疗等)。加强支持治疗，慢性溶血者如有缺铁表现，可给予铁剂和叶酸。严重贫血时可以输红细胞。血浆置换仅在少数病例有效。

五、先天性红细胞生成异常性贫血

先天性红细胞生成异常性贫血(congenital dyserythropoietic anemia，CDA)是一组罕见的难治性遗传性贫血。主要特点是：①骨髓幼红细胞形态有病态表现如多核、核碎裂和巨幼样变；②无效造血；③继发性铁负荷过多。

CDA发病年龄差异很大，可在新生儿胎儿水肿时被诊断，也可在青少年发病。临床表现有间歇性黄疸、贫血、暗

红色尿等。少数病例仅有高胆红素血症，而无贫血。慢性患者常伴胆石症。肝脾大程度不一。

根据细胞形态和血清学的改变分为Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ三型，以CDA Ⅱ型最常见，约占病例的2/3，也有些病例难以归入三型中的任何一型，可称为变异型。

CDAⅠ型约占15%，为常染色体隐性遗传，CDAⅠ型基因定位于15q15.1-15.3。酸溶血试验阴性，诊断主要依据形态学改变。多以贫血、黄疸、肝脾大起病，可有指(趾)骨畸形等表现。贫血为大细胞性，骨髓红系增生伴巨幼样变。电镜下见幼红细胞核染色质呈海绵状，细胞核间有染色质连接，即染色质间桥。CDAⅠ型大多数进展缓慢，少数需要输血治疗，在输血依赖性患者可考虑脾切除。促红细胞生成素一般无效。干扰素α-2a在部分患者有效，特别是伴丙型肝炎的患者。如果有铁负荷过多的表现，应积极去铁治疗。

CDAⅡ型为常染色体隐性遗传，CDAⅡ型基因定位于20q11.2。本型除了骨髓红系形态学改变外，最大的特点是酸溶血试验阳性，患者红细胞在30%正常人血清中孵育，酸溶血试验呈阳性，但用自身血清做此试验为阴性，并且糖水试验亦为阴性，可与PNH鉴别。所以此型又称之为：遗传性多核幼红细胞伴阳性酸溶血试验(hereditary erythroblastic multinuclearity with positive acidified test，HEMPAS)。另一血清学特点为由于红细胞表面存在胎儿i抗原，所以用抗i和抗Ⅰ血清红细胞明显凝集。CDAⅡ型患者红细胞膜蛋白有糖基化缺陷，SDS-PAGE电泳可见带3蛋白移动速率加快，而Ⅰ型和Ⅲ型不明显。患者贫血为正细胞性，有黄疸和肝脾大。大多数进展缓慢，输血依赖者可以脾切除。预防继发性血色病甚为重要。曾有报道异基因骨髓移植获得治愈。

CDAⅢ型最少见，为常染色体显性遗传，CDAⅢ型基因定位于15q21-25。诊断主要依靠形态学，酸溶血试验阴性，但用抗i和抗Ⅰ血清红细胞可以凝集。贫血为大细胞性，轻到中度。骨髓中特征性表现为巨大的多核幼红细胞，可以占到30%以上，最多可达12个核。与CDAⅠ型不同，电镜下幼红细胞无海绵状染色质。以支持治疗为主。

参考文献

1. Goldman L，Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：Saunders Elsevier，2012：1039-1044.

2. Greer JP，Foerster J，Rodgers GM，et al. Wintrobe's clinical hematology. 12th ed. Philadelphia：Lippincott Williams & Wilkins，2009：1212-1220.

第三章 白血病和相关疾病

第一节 白血病概述

许小平

白血病(leukemia)是一组异质性恶性克隆性疾病，系造血干细胞/祖细胞突变引起的造血系统恶性肿瘤。其主要表现为异常血细胞(即白血病细胞)在骨髓及其他造血组织中失控制地增生，浸润各种组织，而正常造血功能受到抑制，正常血细胞生成减少，产生相应的临床表现，周围血细胞有质和量的变化。

【分类与分型】

一般可根据临床表现、细胞形态学、细胞化学、细胞免疫学及细胞和分子遗传学进行分类。常用的有下列分类方法。

(一)按病程缓急以及细胞分化程度分类 可将白血病分为：①急性白血病(acute leukemia)：病情发展迅速，骨髓及外周血中以异常的原始及幼稚细胞为主，一般要超过20%；②慢性白血病(chronic leukemia)：病程较缓慢，骨髓及外周血中以异常的较成熟细胞为主，其次为幼稚细胞，原始细胞常不超过10%～15%。

(二)按白血病细胞的形态和细胞化学特征分类 1976年FAB(法-美-英)协作组将急性白血病分成急性淋巴细胞白血病(acute lymphoblastic leukemia，ALL)，简称急淋，和急性髓系白血病(acute myeloid leukemia，AML)两类。FAB分类以形态学为主，自1976年发表以来，因方法简易实用，对白血病的治疗和和估计预后有一定价值。20世纪80年代以来经多次修订完善，已为世界各国血液病学家所采用，成为国际上统一的分型方法。FAB分类将ALL按原始淋巴细胞的大小及形态学分为L_1、L_2和L_3 3个亚

型，将 AML 分成 M_0 至 M_7 8 个亚型，其中 M_0、M_1、M_2、M_3 系按髓系白血病细胞的分化程度依次分型，M_4 为急性粒单核细胞白血病（acute myelomonocytic leukemia，AMMoL），简称急粒单，M_5 为急性单核细胞白血病（acute monocytic leukemia，AMoL），简称急单，M_6 为急性红白血病（acute erythroid leukemia，AEL），M_7 为急性巨核细胞白血病（acute megakaryoblastic leukemia，AMKL）。我国 1986 年在天津召开全国白血病分类、分型讨论会，以 FAB 分型方法为基础将 AML 分成 M_1、M_{2a}、M_{2b}、M_{3a}、M_{3b}、M_{4a}、M_{4b}、M_{4c}、M_4E_0、M_{5a}、M_{5b}、M_6、M_7 等亚型。

慢性白血病分为慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL），简称慢淋；慢性粒细胞白血病（chronic myelogenous leukemia，CML），简称慢粒；慢性粒-单核细胞白血病（chronic myelomonocytic leukemia，CMML）；慢性中性粒细胞白血病（chronic neutrophilic leukemia，CNL）；毛细胞白血病（hairy cell leukemia，HCL）和幼淋巴细胞白血病（prolymphocytic leukemia，PLL）等。

少见和特殊类型白血病包括低增生性白血病（hypoplastic leukemia）、髓系肉瘤（myeloid sarcoma）、嗜酸性粒细胞白血病（eosinophilic leukemia）、嗜碱性粒细胞白血病（basophilic leukemia）、肥大细胞（或组织嗜碱细胞）白血病（mast cell leukemia）、成人 T 细胞白血病（adult T cell leukemia）、浆细胞白血病（plasma cell leukemia）、毛细胞白血病、急性混合细胞白血病（mixed phenotype acute leukemia）和急性全髓增殖症伴骨髓纤维化（acute panmyelosis with myelofibrosis）等。

（三）根据白血病细胞形态、免疫学标记及细胞遗传学分类　随着单克隆抗体在白血病中的应用，又可根据免疫学标记把 ALL 分成 6 个亚型：早 B 前体型、普通型、前 B 型、B 细胞型、早 T 前体型和 T 细胞型。但大多数髓系细胞的单克隆抗体缺乏特异性，且髓系白血病细胞在不同成熟阶段的表面抗原并不呈一致性顺序出现，所以髓细胞白血病免疫学分类尚有待探索。由于单克隆抗体的较为广泛应用，已发现了有两系甚至三四系标记并存的恶性造血细胞。成人 ALL 中有 23%表达髓系抗原，AML 中有 20%表达淋巴细胞相关分化抗原，这是细胞系间反常抗原表达。而急性混合细胞白血病系指髓细胞系和淋巴细胞系共同累及的一组急性白血病。

对白血病细胞遗传学的研究，尤其是染色体高分辨技术的应用等，发现某些类型的白血病存在着特异或相对特异的遗传学特征。随着研究的不断深入，人们逐步认识到在白血病这组高度异质性的疾病中，细胞分子遗传学的标志性改变往往较形态学、细胞化学及免疫标志的变化更能深刻反映疾病本质。所以自 20 世纪 90 年代起，国际上白血病分型倾向于形态学（M）、免疫学（I）和遗传学（C）相结合的 MIC 分类法，如再加上分子生物学方法（M）则为 MICM 分类法。2001 年正式公布的世界卫生组织（WHO）造血和淋巴组织肿瘤分类，该分类于 2008 年第 4 版又作了重要修订（简称 WHO 分类）即是应用 MICM 分类法的典范。WHO 分类中疾病实体之间界限较 FAB 分类更为清晰，解决了某些单凭形态难以分型或易混淆白血病的诊断，目前已为国外众多国家的血液和肿瘤工作者所采用，国内有条件的单位也正在逐渐推广。WHO 分类将急性白血病分为 AML、ALL 和系列不明急性白血病三大类（详见表 20-3-1、表 20-3-2、表 20-3-3）。将 AML 和 ALL 中伴有重现性遗传学异常单独分开具有重要意义，对了解急性白血病发病机制，判断预后及采用不同治疗方案都有重要价值。以 AML 为例，仅 25%～30%的病例诊断为 AML，NOS。随着遗传学研究深入，今后诊断为 AML，NOS 的病例将逐渐减少。按 WHO 分类，原始淋巴细胞白血病（lymphoblastic leukemia，ALL）和淋巴母细胞淋巴瘤（lymphoblastic lymphoma，LBL）

表 20-3-1　WHO(2008)有关 AML 分类

AML 伴重现性遗传学异常
AML 伴 t(8;21)(q22;q22)；RUNX1-RUNX1T1
AML 伴 inv(16)(p13.1q22)或 t(16;16)(p13.1;q22)；CBFβ/MYH11
急性早幼粒细胞白血病伴 t(15;17)(q22;q12)；PML-RARA
AML 伴 t(9;11)(p22;q23)；MLLT3-MLL
AML 伴 t(6;9)(p23;q34)；DEK-NUP214
AML 伴 inv(3)(q21q26.2)或 t(3;3)(q21;q26.2)；RPN1-EVI1
AML（原始巨核细胞性）伴 t(1;22)(p13;q13)；RBM15-MKL1
AML 伴 NPM1 突变
AML 伴 CEBPA 突变
AML 伴 MDS 相关改变
治疗相关髓系肿瘤
AML，非特指型（AML，NOS）
AML 微分化型
AML 无成熟型
AML 成熟型
急性粒单核细胞白血病
急性原始单核细胞和单核细胞白血病
急性红系白血病
急性巨核细胞白血病
急性嗜碱性粒细胞白血病
急性全髓增殖症伴骨髓纤维化
髓系肉瘤
Down 综合征相关髓系增生症
原始细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤

表 20-3-2　WHO(2008)有关 ALL 分类

B原始淋巴细胞白血病/淋巴瘤，非特指型(B-ALL/LBL,NOS)
B原始淋巴细胞白血病/淋巴瘤伴重现性遗传学异常
B原始淋巴细胞白血病/淋巴瘤伴 t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL-1
B原始淋巴细胞白血病/淋巴瘤伴 t(v;11q23);MLL 重排
B原始淋巴细胞白血病/淋巴瘤伴 t(12;21)(p13;q22);TEL-AML1(ETV6-RUNX1)
B原始淋巴细胞白血病/淋巴瘤伴超二倍体
B原始淋巴细胞白血病/淋巴瘤伴亚二倍体
B原始淋巴细胞白血病/淋巴瘤伴 t(5;14)(q31;q32);IL3-IGH
B原始淋巴细胞白血病/淋巴瘤伴 t(1;19)(q23;p13.3);E2A-PBX1(TCF3-PBX1)
T原始淋巴细胞白血病/淋巴瘤

表 20-3-3　WHO(2008)有关系列不明急性白血病分类

急性未分化白血病
混合表型急性白血病伴 t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1
混合表型急性白血病伴 t(v;11q23);MLL 重排
混合表型急性白血病，B/髓，非特指型
混合表型急性白血病，T/髓，非特指型
混合表型急性白血病，非特指型-罕见类型
NK 细胞原始淋巴细胞白血病/淋巴瘤

同属一种疾病实体，称 ALL/LBL。FAB 分类中的 ALL-L_3 已命名为 Burkitt 淋巴瘤/白血病(Burkitt lymphoma/leukemia)，归入成熟 B 细胞肿瘤，不应称 B-ALL；将慢性白血病中慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma，CLL/SLL)、B-幼淋巴细胞白血病(B-PLL)、毛细胞白血病(HCL)归入成熟 B 细胞肿瘤；将 T-幼淋巴细胞白血病(T-PLL)、T-大颗粒淋巴细胞白血病(T-cell large granular lymphocytic leukemia，T-LGLL)、侵袭型 NK 细胞白血病(aggressive NK cell leukemia)、成人 T 细胞白血病/淋巴瘤(adult T-cell leukemia/lymphoma，ATLL)归入成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤；将慢性粒细胞白血病(CML)、慢性中性粒细胞白血病(CNL)、慢性嗜酸性粒细胞白血病(chronic eosinophilic leukemia，CEL)归入骨髓增殖性肿瘤(MPN)；将慢性粒-单核细胞白血病(CMML)归入骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms，MDS/MPN)。

【流行病学】

白血病是一种常见的恶性肿瘤，占癌症总发病数的3%～5%。据西方国家统计，白血病总年发病率 8～10/10万，近 30 年来都稳定在此水平，据推算全世界每年有新病例 20 万～25 万，在同一时期的估计病例数可达 50 万。在我国各年龄组恶性肿瘤的死亡率中白血病占第 6 位(男性)和第 8 位(女性)，在儿童及 35 岁以下的人群中则占第 1 位。

(一) 发病率与死亡率　白血病的分布是世界性的，其发病率和死亡率有相当大的地区差别。据统计，全球最高年龄标化死亡率见于西欧、大洋洲和北美洲，男性达 4.8～7.4/10 万人年，女性达 3.2～4.6/10 万人年，据以色列、哥斯达黎加的统计和上述工业化国家类似。但亚洲及拉丁美洲则较低，男性为 3.7～4.5/10 万，女性为 2.8～3.5/10 万。据美国统计，1970—1994 年年龄标化白血病死亡率，白种人男性 8.80/10 万，女性 5.16/10 万，与前 20 年类似。根据我国恶性肿瘤 3 年(1973—1975 年)死亡回顾调查，白血病年龄校正死亡率男性为 2.79/10 万，女性为 2.23/10 万，与亚洲国家相近而明显低于欧美国家。20 世纪 70 年代以后随着化疗方案和造血干细胞移植技术的不断改进，已有更多的患者能长期生存，因此上述死亡率已不能完全代表目前的发病情况。

白血病发病率和死亡率的地区差异基本相一致。根据 1997 年五大洲癌症发病率统计，白血病发病率最高的还是北美洲、澳大利亚和新西兰的白种人；其次是北欧、西欧；南欧和以色列犹太人为中等水平；中国、日本、印度为低水平，美国非西班牙裔白种人男性年龄较正年发病率高达 14.1/10 万人，女性为 8.3/10 万人。我国白血病的发病率与亚洲国家相近而明显低于欧美国家。中国医学科学院血液学研究所曾组织了全国 22 个省、市、自治区 46 个调查点，60 557 127人(1986—1988 年)的白血病发病率调查，年发病率为 2.76/10 万，大部分地区的发病率与全国发病率相比无明显差别，但油田和污染地区的发病率明显增高，大城市的发病率高于农村。

白血病发病率的种族差别只有 CLL 较肯定，而其他类型白血病并不明显。男性 CLL 的发病率北美洲为 0.9～3.1/10 万，欧洲为 0.1～2.7/10 万，大洋洲为 0.5～1.6/10 万，而亚洲为 0.1～0.4/10 万，我国为 0.05/10 万。

白血病的发病率是否逐年升高未有肯定的结论。国外多数统计资料认为从全球范围看，自 20 世纪 60 年代以来，白血病的发病率基本上是平稳的。所谓白血病总死亡率的增高主要和老年人白血病死亡率显著升高有关，儿童白血病发病率反而有不同程度的降低。我国平顶山市 10 年白血病发病率追踪观察也未发现有明显差别。

(二) 性别和年龄发病率　据各地区、各年代白血病的性别发病率调查，男女之比为 1∶1～1.6∶1。我国 1986—1988 年调查资料表明男性白血病发病率为 2.98/10 万，女性为 2.52/10 万，男性发病率略高于女性，尤其是青少年和老年人发病率的性别差别更明显，前者尤见于 ALL，

后者尤见于AML。CML各年龄组都是男性发病率高于女性，CLL在50岁以上年龄组，男性发病率明显高于女性。

观察白血病年龄的发病率曲线，发现在5岁以下及15～20岁间有两个小高峰，在40岁以后随年龄增加发病率逐渐升高，高峰年龄在60岁以后。各型白血病发病年龄不尽相同，据美国统计，ALL在5岁以下发病率较高(3.8/10万)，5岁以后逐渐下降，至25～29岁最低(0.2/10万)，到老年期又升高(3.7/10万)；AML在30岁以前发病率较低(0.8/10万)以后随年龄逐渐升高，至70岁以后可高达14.8/10万；CML发病率在25岁以前甚低(0.2/10万)，中年后发病率增高；CLL在30岁以前罕见，而老年人可达28.3/10万。我国1986—1988年的调查资料也有类似情况。白血病发病高峰年龄为50～69岁；ALL发病高峰年龄在10岁之前，之后逐渐降低，进入老年期又略为升高；CML发病率随年龄增长逐渐升高，50～59岁达高峰；CLL发病率在50岁以后才有明显升高。据上海地区报道：老年急性白血病的构成比已从1984年的9.3%上升至1993年的21.2%，并且逐年升高。

(三) 各型白血病的发病率与构成比　各型白血病的构成比以急性多于慢性。据美国统计各型白血病的构成比：AML 34%，CLL 28%，CML 13%，ALL 11%，其余为其他类型白血病。日本由于CLL发病率低(构成比2.5%)，因此急性白血病占70%以上。在儿童中绝大多数为急性，慢性仅占2.7%～5.7%，几乎所有儿童的慢性白血病均为慢粒。根据我国1986—1988年调查资料，各型白血病的发病率以AML最高(1.62/10万)，ALL次之(0.69/10万)，CML(0.36/10万)、CLL(0.05/10万)和特殊类型(0.03/10万)最低。1999年上海市白血病协作组统计2867例急性白血病FAB分型资料，各亚型构成比：AML 61.6%，ALL 35.4%，其他3%；其中儿童分别为31.3%、66.3%、2.5%；青壮年分别为70.6%、26.8%、2.6%；老年人分别为77.5%、17.0%、5.5%。ALL中L_1 43.6%、L_2 48.4%、L_3 8%。AML中M_1 7%、M_2 24.9%、M_3 22.7%、M_4 15.1%、M_5 26.5%、M_6 3.1%、M_7 0.7%。2007年上海市中美联合白血病协作组采用MICM分型统计572例成人急性白血病的WHO分型，各亚型构成比见表20-3-4。

表20-3-4　急性白血病WHO分型构成比

WHO亚型	例数	构成比(%)
AML	436	100.0
AML伴t(8;21)(q22;q22)	46	10.6
AML伴inv(16)(p13;q22)或t(16;16)(p13;q22)	13	3.0
AML伴t(15;17)(q22;q12)	78	17.9
AML伴11q23(MLL)	17	3.9
AML伴多系病态造血	57	13.1
治疗相关AML	4	0.9
微分化型AML	10	2.3
未成熟型AML	4	0.9
成熟型AML	56	12.8
急性粒单核细胞白血病	107	25.4
急性单核细胞白血病	38	8.7
急性红白血病	3	0.7
急性巨核细胞白血病	3	0.7
ALL	119	100.0
前体B-ALL	101	84.9
Burkitt白血病	1	0.8
前体T-ALL	17	14.3
其他类型白血病	17	

【病因与发病机制】

人类白血病的确切病因至今未明。许多因素被认为与白血病的发病有关。病毒可能是主要的因素，此外尚有遗传因素、放射、化学毒物或药物等因素。某些染色体的异常与白血病的发生有直接关系，染色体的断裂和易位可使癌基因的位置发生移动和被激活，染色体内基因结构的改变可直接引起细胞发生突变，免疫功能的降低则有利于白血病的发生。

(一) 病毒　早已证实，C型RNA肿瘤病毒或称反转录病毒是哺乳类动物(如小鼠、猫、牛、绵羊)和灵长动物自发性白血病的病因，这种病毒能通过内生的反转录酶按照RNA顺序合成DNA的复制品，即前病毒，当插入宿主的染色体DNA中后可诱发恶变。肿瘤病毒携有病毒的原癌基因(*v-onc*)，大多数脊椎动物(包括人)的细胞基因体内也有与*v-onc*同源的原癌基因。*V-onc*被整合入宿主细胞的基因后可使邻近的基因发生恶变。反转录病毒的感染也可致原癌基因激活，成为恶性转变的基因，导致靶细胞恶变。进入体内的病毒基因即使不含有*v-onc*，如果改变了基因的正常功能，也有可能引起白血病。

人类白血病的病毒病因研究已有数十年历史，但至今只有两种少见类型的白血病是和病毒相关：成人T细胞白血病肯定是由反转录病毒引起；EB病毒属DNA病毒，被认为和Burkitt白血病(成熟B-ALL)发病有关。1976年日本人发现了成人T细胞白血病/淋巴瘤(ATL)，以后流行病学调查，发现在日本西南部、加勒比海区域及中部非洲为高发流行区。1980年在ATL细胞系中发现ATL相关抗原，并在电镜下发现了病毒颗粒。美国的Gallo和日本的日昭赖夫分别从患者培养细胞株中分离出C型反转录

RNA病毒，命名为人类T细胞白血病/淋巴瘤病毒（HTLV-Ⅰ）和成人T细胞白血病病毒（ATLV），以后证实HTLV-Ⅰ和ATLV是一致的。这是对人类白血病病毒病因研究的重大贡献。在ATL细胞中发现有HTLV-Ⅰ前病毒DNA，ATL患者血清中可检出HTLV-Ⅰ抗体。ATL的高发区也是HTLV-Ⅰ感染的高发区。血清流行病学调查表明，日本ATL流行区40岁以上的健康人群中HTLV-Ⅰ抗体阳性率达6%～37%。而非流行区抗体阳性率仅0～0.015%。HTLV-Ⅰ具有传染性，可通过乳汁母婴传播，通过性交和输血传播，除ATL外其他类型白血病尚无法证实具有传染性。我国东南沿海的地理位置和气候条件与日本西南部相似，并且日本与我国相邻，两国交往密切。这些地区是否也有本病流行？我国预防医学科学院病毒学研究所等单位曾调查我国28个省、市、自治区人群的10 013份血清标本，发现8例HTLV-Ⅰ抗体阳性，其中3例日本人，2例中国台湾人，2例中国妇女系前述阳性者的妻子，1例系我国海员，常在日本港口居住。说明病毒可由与日本人密切接触而传播。1989年吕联煌在福建沿海地区发现HTLV-Ⅰ小流行区。共调查518人，包括白血病患者210人，发现2例成人T淋巴细胞白血病患者和5例血清HTLV-Ⅰ抗体阳性者，其中1例ATL，患者的妻子和次子血清HTLV-Ⅰ抗体均为阳性，1例毛细胞白血病患者血清HTLV-Ⅰ抗体也呈阳性。1982年Kalyanaraman从1例T细胞型毛细胞白血病患者的细胞株中分离出HTLV，他认为该例患者的病毒有别于以前分离出的HTLV，称为HTLV-Ⅱ型病毒，提出毛细胞白血病的病毒是HTLV-Ⅱ。HTLV-Ⅰ和HTLV-Ⅱ虽是两型病毒，但在血清学上可发生交叉反应，因此上述吕联煌报告的毛细胞白血病者HTLV抗体阳性，尚难确定其所感染的病毒是HTLV-Ⅰ或HTLV-Ⅱ。

（二）遗传因素　遗传因毒和某些白血病发病有关。白血病患者中有白血病家族史者占8.1%，而对照组仅0.5%。近亲结婚人群ALL发病率比期望值高30倍。单卵双胎者如一人患白血病，另一人患白血病的机会为20%，并且双胎可得同型白血病。家族性白血病占白血病病例总数的7%，国外已报道100多例。国内张氏和程氏曾报道11户22例和8户16例家族性白血病，主要为父母与子女或兄妹之间。1985年以来我国报道先天性白血病（congenital leukemia）11例，其中有急性粒细胞白血病（简称急粒）4例，急粒单1例，急单3例，急淋3例。在白血病的第1代家族中患白血病者，急性白血病占2%，CLL占3.5%，CML只占0.8%，故CLL的家族性较显著。

某些染色体有畸变、断裂或DNA修复有缺陷的遗传性疾患常伴较高的白血病发病率，如Down综合征（Down syndrome）、先天性血管扩张红斑症即Bloom综合征（Bloom syndrome）、共济失调毛细血管扩张症（ataxia telangiectasia）、遗传性8号染色体三体综合征和Fanconi贫血（Fanconi anemia）等。Down综合征有21号染色体三体异常，其发生急性白血病的危险性比一般人群高20倍，且发病比其他儿童为早（中数发病年龄2～3岁 *vs* 5～6岁），并且常伴AML-M_7。Bloom综合征易有染色体断裂，其发生急性白血病的危险性可高达50%。Fanconi贫血是常染色体隐性遗传性疾病，具有自发性染色体断裂，患者及其家族中白血病的发病率甚高。上述遗传性疾患不仅有染色体的异常，并且其体细胞在体外病毒作用下有很高的恶变率。先天性无丙种球蛋白血症虽未检出有染色体异常，但均有细胞免疫及体液免疫的缺陷，严重联合免疫缺陷者白血病的发生率也很高。

白血病和HLA抗原型别有某种联系尚有争议，如ALL常伴HLA-A_2和A_9等。上述说明遗传因素与白血病的发病有某种联系，但对大多数白血病而言，白血病毕竟不是遗传性疾病。

（三）放射因素　电离辐射有致白血病作用，其作用与放射剂量大小、放射部位及年龄有关。短期内较大剂量照射、全身和放射野较大的照射，特别是骨髓受到照射，可导致骨髓抑制和免疫抑制，照射后数月可观察到染色体的断裂和重组。尤其是年幼患者危险性较高。放射可诱发AML、ALL和CML，但未见CLL，并且发病前常有一段骨髓抑制期，其潜伏期为2～16年。1945年日本广岛和长崎遭原子弹袭击后幸存者中发生白血病数比未经辐射者高数十倍。在广岛和长崎严重辐射地区的白血病发病率分别较未辐射地区高30倍和17倍，到1978年止发现了135例急性白血病和53例CML，并发现其发病数和受照剂量有关。放疗也可致白血病，强直性脊柱炎患者放疗后白血病发生率较一般人群高十几倍，并且与剂量有关：累积剂量>20Gy，其相对危险度为14.4，<5Gy，相对危险度为4.2。真性红细胞增多症采用随机对照设计，不同治疗方法观察以后发生白血病危险性：放血治疗1%，^{32}P治疗6%，苯丁酸氮芥治疗11%。说明化疗致白血病作用高于放疗。职业性长期照射也可致白血病，据我国1950—1980年调查，临床X线工作者白血病发病率为9.61/10万（标化率9.67/10万），而其他医务人员为2.74/10万（标化率2.77/10万）。对1950—1990年间放射诊断工作者白血病的危险性进行分析，发现其白血病发病率为对照组的2.25倍。诊断性照射是否会致白血病尚无确切的根据，但孕妇胎内照射可增加出生后的小儿白血病的危险性。超低频非离子化电磁场也可致白血病，但作用甚小。

（四）化学因素　苯的致白血病作用比较肯定。苯的毒性作用和累积剂量有关，1～10ppm可致染色体损伤，124～200ppm有致白血病危险。我国对接触苯的工人调查，其发生白血病的危险性是一般人群的4～7倍，平均潜伏期11.4年，暴露在≥25ppm，危险性最高，并有剂量反应关系。据报道40例苯致白血病的类型包括急粒（15例）、红白血病（7例）、白血病前期（7例）、急淋（4例）、急单和急

粒单(3例)、CML(2例)、早幼粒及不能分类白血病各1例,未见CLL。苯致急性白血病以AML和红白血病为主,红白血病占相当比例值得引起注意;并且在出现白血病临床表现常有一阶段骨髓抑制期。上海医科大学经调查还发现长期接触氯乙烯工人发生白血病危险性是对照组的10～11倍,长期接触铅者发生白血病危险性是对照组的4倍,尚需要进一步研究它们与白血病发病的关系。

烷化剂和拓扑异构酶Ⅱ抑制剂可致继发性白血病也较肯定。烷化剂可致点突变,激活癌基因致染色体异常,拓扑异构酶Ⅱ抑制剂可致DNA复制关键酶缺失,导致染色体异常。Curtis调查了美国1973—1980年诊断为癌症的44万例患者,其中单用化疗者发现了47例继发性白血病,显著高于预期数,其中AML 34例。多数继发性白血病是在原有淋巴系统恶性肿瘤和易产生免疫缺陷的恶性肿瘤经长期烷化剂治疗后发生,乳腺癌、卵巢癌和肺癌化疗后也易发生继发性白血病。文献中搜集到22 986例霍奇金淋巴瘤,经化疗后0.17%～2.4%发生白血病,发病间隔2～8年。2861例多发性骨髓瘤,经化疗后0.6%～7.9%发生白血病,发病间隔2.5～6年。烷化剂应用后发生继发性白血病,潜伏期常为5～9年,老年人危险性增加,潜伏期可缩短,发生白血病前均有MDS前期,常呈骨髓低增生和纤维化,白血病类型多数是AML,很少有Auer小体,累及染色体异常多为复杂核型、单体7(-7)、del(5q)和-5。拓扑异构酶Ⅱ抑制剂致继发白血病潜伏期短(6个月～5年),无MDS前期,多数为AML-M_4和M_5,累及染色体异常为11q23和21q22。

近年来国内陆续报道乙双吗啉所致继发性白血病近80例。该药是乙亚胺的衍生物,用于治疗银屑病,是一种极强的致染色体畸变的物质。服乙双吗啉后1～7年发生白血病(中位数4年),白血病类型主要为AML,其中以M_3最多,可能是乙双吗啉作用于15号和17号染色体。与白血病发病有关的药物还有氯霉素和保泰松,但尚无非常肯定的结论。

(五)细胞遗传学和分子生物学发病机制　白血病是一组造血细胞恶性克隆性疾病。恶性克隆的产生可能有多种因素,其中反转录病毒感染使原癌基因激活可能是主要的,而放射线、化学毒物、烷化剂以及遗传因素致染色体异常和免疫功能降低等促使了恶性克隆的产生和发展,但大多数自发白血病缺乏上述因素。某些染色体的异常与白血病的发生有直接关系,染色体的断裂和易位可使癌基因的位置发生移动和被激活,染色体内基因结构的改变可直接引起细胞发生突变。白血病细胞染色体重排对细胞癌基因结构或调节发生改变,使基因产物发生质和量的改变,后者可能和白血病的发生和维持有一定关系。

t(8;21)(q22;q22)是AML中最常见的染色体易位之一,t(8;21)-AML中90%具有FAB-M_2的形态表现,t(8;21)引起21号染色体上核心结合因子(CBF)α亚单位和8号染色体上ETO基因融合。inv(16)或t(16;16)是FAB-M_4E_0的染色体异常,inv(16)引起16号染色体长臂CBFβ亚单位和短臂的*MYH11*基因融合。两个累及"核心结合因子"AML可以干扰DNA转录致白血病。t(8;21)和inv(16)AML有较高缓解率,有利于长期生存。t(15;17)致APL(M_3),系17号染色体维甲酸受体α基因(*RARα*)和15号染色体早幼粒细胞基因(*PML*)融合成*PML/RARα*融合基因,含*PML/RARα*融合基因转基因鼠,经长期潜伏期可发生白血病,正常*PML*基因有肿瘤抑制功能,*RARα*基因有促分化和抑制生长的作用。染色体11q23的*MLL*基因易位是肿瘤中常见染色体异常,*MLL*基因重排见于拓扑异构酶Ⅱ抑制剂引起的继发性白血病。FMS样酪氨酸激酶3(FLT3)基因突变主要包括两种形式:串联重复突变和ASP^{835}点突变,在急性白血病,尤其是AML发生中起重要作用。FLT3基因突变见于20%～40% AML,其中10%～30%为串联重复突变,5%～10%为点突变。FLT3阳性AML常呈高白细胞性,对治疗反应差。90%以上典型CML有Ph染色体,t(9;22),断裂点在第9号染色体长臂,使细胞癌基因*C-ABL*和22号染色体上*BCR*基因融合成*BCR/ABL*融合基因,编码P210蛋白,是一种酪氨酸激酶,促发CML细胞无限增殖。成人ALL最常见的染色体异常是Ph^1染色体,也形成*BCR/ABL*融合基因,但BCR断裂点和CML略有差别,因此ALL产生P190蛋白,见于20%成人ALL和5%儿童ALL。儿童ALL最常见易位是t(12;21)累及*TEL*和*AMLI*基因,也因干扰CBF正常功能致DNA转录异常,见于25%儿童ALL和4%成人ALL。近年来研究发现白血病细胞中仅有极少数具有无限自我更新和起始白血病能力的细胞,称为白血病干细胞(LSC),在AML(除外M3)、ALL和CML都证明了白血病干细胞的存在,白血病的发生和维持都依赖于白血病干细胞。

参考文献

1. 张之南.血液病诊断及疗效标准.第3版.北京:科学出版社,2007:103.

2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008:110-178.

3. Lee GR, Foerster J, Luken J, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 2004:2209-2233, 2273-2278.

第二节　急性白血病

许小平

【临床表现】

各类急性白血病(AL)的共同临床表现可由于正常造

血细胞生成减少，导致感染、发热、出血和贫血；也可由于白血病细胞浸润导致肝、脾、淋巴结肿大及其他器官病变。症状的缓急主要取决于白血病细胞在体内的积蓄增长速率和程度。

（一）发热和感染　约半数以上患者以发热起病，当体温＞38.5℃时常常由感染引起。感染是急性白血病最常见的死亡原因之一。据上海市白血病协作组统计，初诊时46.1%的AML和42%的ALL患者有感染发热。据国外494例急性白血病1894次发热分析，明确为感染者占64%，不明原因者35%，非感染性者仅占1%。急性白血病发生感染的机制：①中性粒细胞数量减少和功能缺陷：白血病细胞能抑制骨髓正常粒系祖细胞的生成，加上化疗药物对骨髓的抑制毒性，在诱导缓解期常发生显著的粒细胞缺乏症，极易并发各种细菌或真菌感染。中性粒细胞＜1×10^9/L时，感染机会中度增加；＜0.5×10^9/L时，显著易感染；＜0.1×10^9/L时，几乎都有严重的感染。感染的发生还和粒细胞缺乏持续的时间有关，超过2周者几乎都有严重感染，且真菌和原虫感染的危险性显著增高。粒细胞的趋化、游走、吞噬及杀菌功能降低，不能产生正常的炎症反应，感染极易扩散。②免疫缺陷：化疗及应用肾上腺皮质激素等可加重免疫紊乱。免疫球蛋白合成减少，补体缺乏，使机体对具有荚膜的细菌如肺炎链球菌或流感杆菌的防御能力显著减弱，加上细胞免疫功能减低，患者易发生范围广泛的各种病原体感染，如沙门菌、李斯特菌、结核杆菌、军团菌、诺卡菌、新型隐球菌、病毒、卡氏肺孢子菌、弓形虫、粪类圆线虫等。③皮肤黏膜屏障破坏更有利于病原体的入侵。④院内感染：长期住院患者的感染半数系院内获得，细菌常呈耐药性。感染以咽峡炎、口腔炎最多见，肺部感染、肛周炎及肛周脓肿也常见。皮肤黏膜感染很少化脓，但易形成蜂窝织炎。胃肠道感染常是脓毒血症的主要来源。泌尿系感染时尿路刺激症状不明显；当白细胞＜0.1×10^9/L时，仅11%有脓尿。在发病早期，感染常由革兰阳性球菌如粪链球菌、金黄色葡萄球菌或表皮葡萄球菌所引起；但长期反复抗生素治疗后体内菌群发生变化，加以肠道黏膜溃疡和肠壁白血病细胞浸润，此时革兰阴性杆菌感染较多见。细菌多数来自患者本身的肠道，其中50%以上系住院后获得，以硝酸盐阴性、肺炎和铜绿假单胞菌为多见，占感染死亡的75%，尤其是假单胞菌感染患者常出现典型的坏死性皮损，死亡率高。结核复发也有报道。真菌常为终末期感染，但也有发生在病程早期，尸检发生率占13%，以念珠菌及曲菌多见。急性白血病发生病毒感染时病情常较凶险，如麻疹或水痘易并发肺炎、脑炎等。病毒感染中巨细胞病毒（CMV）常见于急性白血病缓解期，尤其是儿童ALL。

（二）出血　约40%～70%的患者起病时伴出血倾向。在未并发DIC者，出血的发生率约67%～75%，死于出血者占10%～15%。并发弥散性血管内凝血（DIC）的患者几乎全部有出血，其中死于DIC者占20%～25%。AML有出血倾向（58%）者明显多于ALL（42%）。

出血的机制如下：①血小板减少：约95%的AL病例有血小板减少，是引起出血最重要的原因。皮肤瘀点、瘀斑和齿龈渗血最常见，可有鼻出血和月经过多。视网膜出血时可引起失明，蛛网膜下腔出血常引起突然死亡。因血小板功能障碍并非是AL出血的主要原因。当血小板在20×10^9/L以上时可无严重出血，但低于5×10^9/L者常引起致命的出血倾向。如血小板在20×10^9/L以上有严重出血常提示有其他机制参与出血，但某些AL可有血小板的黏附、聚集和释放功能异常，血小板膜糖蛋白Ⅰb和Ⅱb/Ⅲa异常，电镜观察常见α颗粒减少和体积变小。②血管壁损伤：由于白血病细胞浸润、感染内毒素以及大量化疗所引起。当白血病细胞数异常增多时，可使小动脉和小静脉内有白血病细胞堆积，称白细胞淤滞，可发生出血。③凝血障碍：单个凝血因子缺乏较少见。凝血障碍常呈大块瘀斑和血疱，伴有疼痛。内脏出血多见，如消化道、泌尿道、颅内出血。最常见的类型是DIC，AL并发DIC的发生率为7%～30%，早幼粒细胞白血病可达33.1%。异常的早幼粒细胞颗粒中含有促凝物质，常发生在大剂量化疗后。④抗凝物质增多：AL患者肝素或肝素类物质增多，发生率约占10%～15%。细菌感染释放有抗凝作用的多糖体，故感染可使出血加重。

（三）贫血　约2/3的AL患者在确诊时有中度贫血，某些急性白血病患者在发病前数月甚至数年可先出现难治性贫血。贫血发生的机制为：①白血病细胞克隆能抑制正常多能造血干细胞以及红系祖细胞，并使红系祖细胞对红细胞生成素的反应性降低。白血病细胞破坏诱导红系生成的微环境等，从而使红系生成减少。②无效性红细胞生成：测定血浆和红细胞内放射性铁的转换以研究骨髓红系造血，发现白血病患者红系铁转换率正常或升高，但成熟红细胞的铁摄取量却显著降低，提示无效性红细胞生成，另外，某些类型的白血病患者伴幼红细胞增生异常，表现为巨幼样变和细胞分裂受阻。③溶血：明显溶血绝大多数见于淋巴细胞白血病。隐性溶血表现为对输血的要求明显增加，发生机制可能和免疫有关，少数可能有红细胞内在缺陷。DIC可伴微血管病性溶血性贫血。④其他：急慢性失血以及某些抗代谢化疗药物例如甲氨蝶呤（MTX）和阿糖胞苷（Ara-C）等可引起DNA合成障碍，导致巨幼细胞性贫血。

（四）淋巴结和肝脾大　初诊时ALL患者62.2%、AML患者41%有淋巴结肿大，常见为浅表淋巴结肿大。淋巴结肿大以ALL为著。60%～80%的T-ALL有纵隔淋巴结肿大，严重者可引起气管、颈静脉压迫等症状。在AML中以M_4及M_5发生淋巴结肿大多见，由于肝脾大可引起食欲减退、腹胀、乏力、消瘦等。临床上肝脾大以ALL最为显著，据上海地区统计，初诊时ALL有60%的病例有肝大，47.9%有脾大，而AML仅31.8%的病例有肝大，20.9%有脾大。

(五) 神经系统 中枢神经系统白血病(CNSL)以蛛网膜及硬脑膜浸润最高,分别占 82%及 78.6%,其次为脑实质(62%)、脉络丛(42%)及脑神经(22%),可发生在白血病活动期或缓解期。约有 2%的急性白血病患者初诊时有中枢神经系统累及,如未进行中枢神经系统白血病的预防处理,则 70%的 ALL、20%～40%的儿童及 5%的成人 AML 可发生中枢神经系统白血病。轻者可无症状或仅有轻微头痛,脑脊液压力增高。严重的才呈典型脑膜炎表现,但不发热。脑脊液检查可见压力增高,细胞数增多甚至发生混浊,蛋白增多,糖降低。利用细胞离心沉淀涂片染色检查,可检出白血病细胞。白血病细胞在蛛网膜增生影响了脑脊液循环,引起颅内压增高和交通性脑积水,可出现头痛、恶心、视力模糊、视乳头水肿和眼外展麻痹。神经根周围浸润可造成脑神经麻痹,尤其是通过脑神经孔的Ⅲ和Ⅶ对脑神经。直接压迫和浸润视神经可引起失明。视网膜浸润可导致盲点出现,通过眼底检查即可诊断。当周围血原始细胞显著增多($>50～75\times10^9/L$)时,常可引起白细胞淤滞,多见于 AML 和 CML 的急变期。大量白血病细胞在小血管以及血管周围的脑实质中集聚,导致小血管阻塞以及出血性梗死,常发生在大脑半球,很少在小脑及脑干或脊髓。临床表现类同脑卒中(脑血管意外),患者有头痛、轻瘫,迅速进入昏迷,常致死亡。白血病发生脑膜浸润大多为弥漫性,但偶尔也可见因形成髓系肉瘤而引起脊髓压迫症。

(六) 口腔及皮肤 白血病细胞浸润口腔黏膜可引起齿龈肿胀或巨舌等,多见于 AML-M_5 及 M_4。白血病性齿龈炎常继发感染、出血,甚至发生继发性口干燥症。偶见急性白血病可首发于皮肤。皮肤浸润表现有白血病疹(leukemid)、结节、斑块和溃疡等。白血病疹呈淡紫色小丘疹,常有痒感,以 AML-M_4 及 M_5 为明显。活检或皮损印片有助于诊断。皮肤感染很多见,表现为蜂窝织炎,常呈大片状,迅速发展,最常见于面部,多由革兰阳性细菌所引起。病毒性皮炎常发生在化疗中或化疗后,以单纯疱疹及带状疱疹为多见。髓细胞肉瘤可发生在皮肤和乳腺等部位。所谓 Sweet 综合征(Sweet syndrome)又称急性发热性嗜中性(细胞)皮肤病,发生率约 10%,可能是白血病细胞抗原在皮肤沉积所致。

(七) 心脏和呼吸系统 急性白血病的肺部表现可由感染、浸润及白细胞淤滞等引起。初诊时有肺浸润者占 5%,尸检中发现者占 50%。肺浸润以 AML 常见,浸润多位于肺泡间隔,尤位于血管和小支气管周围,但引起肺动脉栓塞导致肺梗死者罕见,极少数可出现空洞。肺门和纵隔淋巴结肿大的发生率分别为 27%和 36%。因浸润出现渗出性胸膜炎及血性胸水者多见于 ALL,亦可见于 AML-M_5,并可与结核等并存。肺部浸润的 X 线表现可呈弥漫性网状结节样改变,也可散在分布,和感染并存可呈片状阴影。肺部血管的白细胞淤滞可导致呼吸窘迫综合征,主要见于高白细胞急性白血病患者,病死率高。心肌及心包浸润的尸检报告可达 35%,多见于 ALL;有临床症状者仅 5%,可表现为心肌炎、心律失常、心衰,偶有心包炎表现。

(八) 骨和关节 骨痛及胸骨下端压痛常见。初诊时有骨、关节症状者 ALL 占 11%,AML 占 2%。慢粒急变常有显著骨痛。骨痛可由于:①白血病细胞影响骨膜;②不明原因的骨梗死和骨髓坏死;③高尿酸血症致痛风发作;④溶骨性髓细胞肉瘤等。骨骼病变可通过 X 线摄片、骨扫描等检查而诊断。伴骨髓坏死者也不少见,易发生于儿童 ALL。以关节肿起病者多见于小儿,常被误诊为风湿性或类风湿关节炎,也可发生继发性痛风性关节炎。

(九) 性腺 性腺浸润占 4%～27%,约 2%的 ALL 初诊时即有睾丸白血病。由于对中枢神经系统白血病的有效防治,使睾丸白血病成为第二个髓外复发的部位。尤以白细胞明显增高者以及 ALL 更易发生。睾丸白血病可无症状,常呈双侧或单侧弥漫性肿大,质硬,不透光,可经局部穿刺或活检证实。卵巢白血病症少见。阴茎异常勃起偶见于急性白血病患者,可能和海绵体内白血病细胞栓塞有关。

(十) 其他 约 25%的患者在确诊为白血病时胃肠道已有白血病浸润,但临床表现少见;即使有症状也与浸润程度不相称,表现为腹痛、腹泻、胃肠道出血、黏膜炎症、肠梗阻等。白血病肾脏浸润率可达 52%。白血病细胞可浸润甲状腺、胰腺、下丘脑和垂体后叶,且可并发糖尿、低血糖或尿崩症等。低血糖系外周血大量白血病细胞"窃取"血糖所致。急性白血病患者的生化代谢紊乱常是多因素的,化疗可使之加重,造成症状的复杂化,严重者可致死,故需及时纠正。高尿酸血症是 AL 最常见的代谢紊乱。由于白血病细胞的高代谢状态,故尿酸可增高,尤其当诱导缓解化疗后白血病细胞大量崩解,使血浆尿酸浓度显著增高。大量尿酸由尿中排泄可导致严重肾病,甚至急性肾衰竭。急性白血病患者的电解质紊乱变化多端,无一定规律性。低钠血症较常见,可由于原发性或化疗药物如环磷酰胺、长春新碱所致的继发性抗利尿激素分泌过多综合征而引起。高钾血症在白血病细胞大量崩解时常见,甚至可致心跳骤停;低钾血症见于 AML-M_4 及 M_5,因这类白血病患者的血清溶菌酶增高导致肾小管损害。抗生素引起的肾病和肠道功能紊乱也可引起低钾。高钙血症的出现常提示预后不佳,患者出现乏力、嗜睡、恶心、烦渴等精神症状,常伴骨痛、骨质疏松、溶骨性病变和病理性骨折。高钙血症的多尿及排钾增多可引起代谢性碱中毒,低钙血症也是白血病化疗中的严重并发症。高镁血症常见于白血病活动期。代谢性酸中毒常由于乳酸积聚所引起,多见于急性白血病活动期,因大量白血病细胞的无氧糖酵解所致;由并发深部真菌感染等引起者亦有报道。急性白血病化疗后大量白血病细胞杀伤,细胞内容物大量释放入血可引起急性溶瘤综合征,出现高磷、高钾、低钙、高尿酸血症、少尿、急性肾衰竭等,可致患者迅速死亡。

【辅助检查】

急性白血病的实验室检查进展很快，电镜、细胞分子遗传学和免疫学等检查均已在临床广泛应用。目前血象、骨髓象和细胞化学检查仍为诊断与病情随访的基础，但细胞遗传学检查在分型和预后判断中的意义日益受到重视。

（一）血象　急性白血病初诊时，多数病例外周血有不同程度的血红蛋白及红细胞减少，据统计血红蛋白测定的范围自17～147g/L。贫血大多数呈正常细胞性，仅少数有成熟红细胞大小不等、嗜碱性点彩、多染性红细胞及出现幼红细胞，半数病例网织红细胞计数偏低。白血病可引起红细胞血型抗原的减弱，造成血型鉴定的困难。急性白血病初诊时外周血白细胞计数可降低、正常、增高或显著增高。约50%的AML和30%的ALL患者白细胞计数可$<5\times10^9/L$，甚至可$<1\times10^9/L$；也有$>100\times10^9/L$，称为高白细胞急性白血病，占所有急性白血病的8.5%。约有5%的AML，9%的儿童ALL和17%的成人ALL发生高白细胞急性白血病，尤见于T细胞ALL和AML-M_5。高白细胞急性白血病病情凶险，早期病死率高，缓解率低，预后差。外周血白细胞分类，最主要的发现是被累及的血细胞系列的原始和幼稚（早幼）细胞百分比显著增多，范围可从5%～100%，但白细胞不增多性白血病患者，外周血中可仅有极少量甚至没有原始细胞或幼稚细胞出现。急性白血病患者初诊时均有不同程度的血小板减少，据统计血小板计数范围为$(8～175)\times10^9/L$，有52.4%的患者低于$60\times10^9/L$。

（二）骨髓象　急性白血病初诊时骨髓象绝大多数呈增生活跃、明显活跃或极度活跃，分类中最主要的特征是被累及的血细胞系列有原始和幼稚（早幼）细胞大量增生，而正常造血细胞如幼红细胞和巨核细胞则明显受抑制。据统计，增生极度活跃者占45.4%，明显活跃占30.2%，活跃占20.6%，增生减低占3.8%；后者多见于AML。约有10%的AML骨髓活检中显示增生降低，称为低增生性急性白血病。据统计，分类中原始细胞平均占64.4%，最低占10%，最高占99.2%。

白血病患者的骨髓涂片大多缺乏油滴（84.4%），骨髓小粒的有无则与细胞类型有关，ALL和急单大多无骨髓小粒，而急粒和红白血病则多数具有骨髓小粒。白血病细胞具有共同的形态特点：大小不一，多数体积增大，核质比值增大，细胞核形态不规则，常有异形，核染质粗糙，分布不均，核仁较正常原始细胞为大且显著；核分裂象多见，核质发育失调，胞核发育常落后于胞质，细胞分化停滞在原始细胞或幼稚细胞（早幼）阶段，而趋向于成熟的细胞极少见，呈所谓"裂孔"现象。在部分AML的胞质内常可发现有Auer小体。这是白血病细胞克隆的形态标志，系嗜苯胺蓝颗粒聚集和浓缩过程紊乱，融合成有结晶核心的Auer小体。据统计，它的出现率按高低排列：急粒（42.2%），急粒单（36.8%），急性早幼粒（34.9%），红白血病（25%），急单（19%）；一般不会出现在ALL中，CML急变期找到Auer小体纯属罕见。每份涂片Auer小体阳性的原粒细胞一般占1%～5%，Auer小体常见于原粒和早幼粒细胞，罕见于成熟中性粒细胞。

（三）细胞化学染色　细胞化学染色在急性白血病的分型诊断中有重要意义。①ALL的细胞化学染色特征：过氧化酶（POX）、苏丹黑B（SB）和氯化醋酸AS-D萘酚酯酶（AS-D-CE）均呈阴性反应；醋酸AS-D萘酚酯酶（AS-D-AE）阴性或弱阳性；α-醋酸萘酚酯酶（α-NAE）大多阴性，一些细胞可呈局灶性阳性，少数病例有局灶性强阳性反应；PAS染色在部分病例的部分细胞中呈块状或颗粒状阳性，而无弥漫性着色；酸性非特异性酯酶（ANAE）和酸性磷酸酶（ACP）呈阴性或弱阳性反应。T细胞ALL的ANAE、ACP及末端脱氧核苷酸转移酶（TdT）的活性都显著增高；B细胞ALL的ACP、ANAE及TdT均为阴性反应。FAB协作组规定ALL可有3%原始细胞POX染色可呈阳性，因此POX阳性原始细胞>3%可作为ALL和急粒的鉴别点。其实ALL的3%POX阳性原始细胞并非是白血病原始细胞，而是正常的原粒和早幼粒细胞。②急粒细胞化学染色的特征：POX和SB染色对分化差的原粒细胞呈阴性反应，分化好的呈阳性反应，其强弱程度各异，M_1型以阴性或弱阳性反应多，M_{2a}和M_3型以强阳性为多，Auer小体也呈阳性；AS-D-CE染色呈特异性阳性反应；非特异性酯酶（NSE）可呈阳性反应，但不被NaF抑制或抑制率<50%；中性粒细胞碱性磷酸酶（NAP）明显减少或消失；尿液水解和热盐水溶解试验时核被溶解；PAS染色根据白血病细胞的分化程度可呈阴性反应或呈弥漫性淡红色反应，M_3型呈弥漫性红色反应。③急单细胞化学染色的特征：POX和SB染色时原幼单核细胞呈阴性或弱阳性反应；NSE呈阳性或强阳性反应，可被NaF抑制，抑制率>50%；AS-D-CE呈阴性反应，偶见弱阳性反应；NAP积分增高；血、尿溶菌酶活性显著增高。④急粒单细胞化学染色的特征：具有上述两系细胞的特征，并且过氧化酶-溶菌酶（POX-Lz）双重染色时Lz活性>POX，AS-D-CE和AS-D-E双重染色时两类不同细胞可显示两种不同的染色。⑤红白血病的幼红细胞PAS染色呈阳性反应，且多为颗粒或块状分布。

（四）电镜检查　白血病的诊断目前主要依靠光镜水平的细胞形态学和细胞化学染色技术，但是一些无明显分化特征的急性白血病细胞在光镜下不易鉴别，须借助于白血病细胞的超微结构诊断。白血病细胞在透射电镜下具有下列特征：细胞大小差别较大、外形不规则；细胞核形状不规则，常有深浅不等凹陷及畸形；细胞核内可出现核泡、核内小体、假包涵体和核环等结构；细胞质内线粒体和内质网可出现不正常的集中，线粒体和高尔基体可出现肿胀和髓鞘样变等；细胞质内微丝可明显增多，常呈束状出现在细胞核周围，在细胞核凹陷处更多；部分细胞质内可出现一些特

殊结构,如Auer小体、板层小体等,还可看到一些聚集成团的小管状结构,其性质未明。

在鉴别各类白血病细胞时可参考下列数点:①细胞质颗粒的大小和形态:例如白血病性原始粒细胞细胞质颗粒要大于白血病性原始单核细胞的颗粒,嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞白血病其细胞质颗粒有特殊形态。②细胞核的形态结构:如核质比例以白血病性原始淋巴细胞最高,其次是白血病性原始单核细胞和原始巨核细胞;细胞核内异染色质与常染色质的比例也是白血病性原始淋巴细胞最高;核内小体多见于白血病性原始粒细胞,核环多见于白血病原始淋巴细胞,核泡多见于白血病性原始单核细胞,原始巨核细胞白血病未见上述特殊结构。③细胞器的形态结构:非常原始的白血病细胞中细胞器都比较少,难以区分类型。当细胞分化时,细胞器的差异也趋向明显,可作为白血病分型的参考。例如早幼粒细胞中糙面内质网丰富;幼单核细胞的糙面内质网比早幼粒细胞少,呈细管状分散分布,高尔基体也比早幼粒细胞小;幼淋巴细胞中糙面内质网很少,高尔基体不发达。对一些内部形态结构上很难鉴别的白血病细胞,则须进一步结合扫描电镜和电镜细胞化学检查。扫描电镜主要观察细胞的表面形态。急粒白血病细胞有较多嵴状突起和少量小的皱折状突起,很少有微绒毛;急性单核细胞白血病细胞表面有很多具有宽阔基底部的皱折状突起和少量嵴状突起,微绒毛少见;ALL白血病细胞表面有数量不等的微绒毛,而嵴状和皱折状突起极少;巨核细胞白血病细胞表面较光滑,具有大小不等的泡状或结节状突起。毛细胞白血病扫描电镜下白血病细胞胞质突起呈较钝的细长绒毛;透射电镜下,50%患者可见胞质内圆柱状包涵体,呈多层平行外鞘的中空结构,称为板层核糖体复合物,对诊断有重要意义。

电镜细胞化学检查,目前主要有髓过氧化物酶(MPO酶)、血小板过氧化物酶(PPO酶)及胞嘧啶-5′-单核苷酸酶(CMP酶)3种。MPO酶阳性反应的白血病细胞见于急粒和急单,阴性反应见于ALL和巨核细胞白血病;PPO酶是巨核细胞系统和血小板标志酶,定位于巨核细胞的内质网和核膜中,有助于巨核细胞白血病的诊断;CMP酶有助于鉴别急粒和急单,前者反应较弱,后者反应较强。

(五)免疫表型检查　急性白血病的分型诊断具有重要意义,按目前细胞形态学和细胞化学检查方法作为分型的基础,其符合率为60%～70%。20世纪80年代以来,由于杂交瘤技术与分子生物学技术的发展,大量单克隆抗体相继问世,加上免疫荧光和免疫细胞染色方法的标准化,为建立急性白血病免疫分型诊断奠定了基础。早年采用分化抗原细胞膜标记的识别对ALL的亚型作鉴别,如羊红细胞(E-玫瑰花)受体以识别T细胞ALL,小鼠红细胞受体识别不成熟B细胞,膜表面免疫球蛋白(SmIg)识别B细胞ALL,胞质免疫球蛋白(CyIg)识别前B细胞ALL,普通型ALL抗原可识别普通型ALL。但随着白细胞表面分化抗原的研究,并研制出大批相应的单克隆抗体,上述免疫分型方法已为单克隆抗体所取代。

按照T细胞分化模式,在淋巴系干细胞阶段仅有CD34、HLA-DR及TdT表达,继而出现CD7,同时胞质中开始表达CD3,标志着发育至幼稚胸腺细胞阶段,此时部分细胞可出现CD5、CD2;到皮质胸腺细胞期,CD1、CD4、CD8共同表达;髓质胸腺细胞和外周血T细胞一样,CD1消失,CD4或CD8在不同细胞上独立表达,胞膜上出现T细胞抗原受体复合物CD3标志。按照B细胞分化过程,其抗原表达继淋巴系干细胞之后,B系祖细胞便出现CD19,胞质中CD10开始表达;早前B细胞期CD34、TdT消失,膜CD10及胞质CD22出现;进入前B细胞期,Cyμ链、CD22、CD20均已表达;SmIg为成熟B细胞标志。按照髓系(粒-单系)细胞的分化过程,CD33和CD13是髓系发育成熟全过程均存在的抗原;CD34在髓系祖细胞表面出现,分化至原粒细胞逐渐消失;HLA-DR存在于CFU-GM和各期单核细胞上;到幼稚及成熟期,粒、单核细胞表面出现CD11b,粒系同时有CD15,单核细胞则表达CD14。细胞表面免疫学标记对白血病分型诊断意义见表20-3-5。

表20-3-5　细胞表面免疫学标记对白血病分型的诊断意义

标记名称	正常细胞的分布	白血病细胞的分布
HLA-DR	早期髓系、单核系、B细胞系	ALL、AML、CLL(APL阴性)
CD34	造血干/祖细胞	ALL、AML(早期阶段的亚型)
CD19、CD20	B细胞系	ALL(B细胞)、CLL、HCL
CD21	中间阶段的B细胞系	CLL
CD22	B细胞系	ALL(B细胞)、HCL
CD79α	B细胞系	ALL(B细胞)
SmIg	中间及成熟B细胞系	ALL(L_3)、CLL、HCL
CD13	髓系和单核系	AML(所有亚型)
CD14	髓系和单核系	AML(常为M_4、M_5)
CD15	髓系和单核系	AML(分化好的亚型)
CD33	早期髓系、单核系	AML(所有亚型)
CD117	造血祖细胞、肥大细胞	AML
MPO	髓系	AML
CD1	早期(胸腺)T细胞	T-ALL
CD2	T细胞系	T-ALL
CD3	成熟T细胞	T-CLL、ATL
CD5	T、B细胞	T-ALL、B-ALL
CD7	T细胞系	T-ALL、20%AML
CD16	NK、粒细胞	NK白血病
CD25	激活的T和B细胞	HCL、ATL
CD41	血小板、巨核系	AML-M_7
CD61	血小板、巨核系	AML-M_7

应用单克隆抗体(McAb)进行免疫分型过程中，有认为B系McAb中的CD10、CD19、CD22的特异性较好，T系McAb中的CD3、CD4、CD8的特异性较好，但表达率低，髓系McAb中的阳性表达率依次为CD33＞CD13＞CD14＞CD15。60%ALL表达普通型ALL抗原(CALLA，即CD10)，CALLA为糖蛋白，偶见于正常早期淋巴细胞和其他非造血组织，CALLA阳性的ALL实际上是极早期B细胞。10%～20%的成人和5%～10%的儿童ALL有髓系抗原的表达(CD13和CD33)，称表达髓系抗原的ALL(My^- ALL)；约20%～30%的AML表达淋系抗原，常见TdT、CD7、CD2和CD19，称表达淋系抗原的AML(Ly^- AML)。诊断急性双系列(或双表型)白血病，WHO髓系肿瘤分类提出应根据欧洲白血病免疫学分型协作组(EGIL)提出的积分系统(表20-3-6)计算积分，髓系积分＞2分，淋系积分＞2分才能确立。

表20-3-6　欧洲白血病免疫分类积分系统(EGIL)

积分	B淋巴细胞系	T淋巴细胞系	髓系
2	cCD79α*	c/mCD3	MPO
	cIgM	抗TCR	
1	cCD22		
	CD19	CD2	CD117
	CD20	CD5	CD13
	CD10	CD8	CD33
0.5		CD10	CD65
	TdT	TdT	CD14
	CD24	CD7	CD15
		CD1a	CD64

注：* CD79α在某些前体T细胞白血病/淋巴瘤也有表达

(六)细胞遗传学检查　多数急性白血病都有染色体数量和结构上的异常，表现为染色体数量的增加或丢失，染色体结构改变，如易位、缺失和倒位等。白血病完全缓解后染色体异常可消失，复发时再次出现。

据目前的资料，ALL约66%有特异性染色体变化，在有染色体畸变的AML中约60%有特异性染色体变化，因此细胞遗传学检查已成为急性白血病的形态学、免疫学、细胞遗传学(MIC)分类诊断的重要项目之一。AML的特异性染色体变化有：①t(8;21)(q22;q22)：与急粒M_2型有特殊联系，据报道30%的M_2型患者有t(8;21)，t(8;21)往往伴有性染色体缺失，85%的男性患者缺少Y染色体，60%女性患者缺少X染色体。②t(15;17)(q22;q21)：此易位限于早幼粒白血病(M_3型)，至少见于90%的M_3患者；t(15;17)的检出对细颗粒和微颗粒型急性早幼粒白血病有重要价值，此外约1/3的患者伴有+8。③t/del(11)(q23)：本组染色体异常呈异质性，易位中最多见的是t(9;11)，其他尚有t(11;9)(q23;p13)、t(10;11)(p11-p15;q23)和t(11;17)(q23;q21-25)，它们均可出现在AML患者，约50%为急单M_{5a}型，但也可见于T细胞ALL。④inv/del(16)(q22)：多见于急粒单白血病M_4E_O型。⑤t(9;22)(q34;q11)：急粒白血病少见Ph染色体异常，主要见于M_1型，它与慢粒不同，Ph(＋)的AML初诊时多数细胞为正常二倍体。⑥t(6;9)(p21-22;q34)：多见于M_2或M_4型患者，极易涉及骨髓嗜碱性粒细胞但非绝对，约20%患者有MDS病史。⑦inv(3)(q21;q26)：可见于M_1、M_2、M_4、M_7型和MDS转变的AML白血病，伴血小板数升高，其他染色体异常如插入、易位等多见于M_1型。⑧t(8;16)(p11;p13)：系伴吞噬细胞增多，有吞噬红细胞现象的M_{5b}型具有此异常。⑨t/del(12)(p11-13)：可见于AML M_2型和M_4型，其部分细胞向嗜碱性粒细胞分化。⑩＋4：多见于M_4或M_2型AML。成人ALL 15%～20%有Ph染色体，其断裂点精确位置可能与慢粒不同，伴有Ph染色体的ALL常为非T非B型，有时为前B细胞型；t(4;11)最常见于新生儿ALL，t(8;14)可见于ALL L_3型，t(1;19)见于前B细胞ALL；约20%ALL有染色体数量的增加，可达50～60条，这种超二倍体白血病化疗效果好。

【诊断与鉴别诊断】

(一)诊断　急性白血病时白细胞常显著增高，外周血液有数量较多的异常原始及幼稚细胞，但对白细胞不增多性白血病则必须借助骨髓检查才能发现白血病细胞。在未进行骨髓象检查之前，某些临床表现常易造成误诊。如儿童急性白血病常因发热、关节肿痛、心动过速而误诊为风湿热；有全血细胞减少的临床表现易误诊为再生障碍性贫血；某些急性白血病初起时可单系血细胞减少，如以粒细胞减少或血小板减少为首起表现的急性白血病常易误诊为粒细胞缺乏症或血小板减少性紫癜。上述情况只要及时进行骨髓象检查即可明确诊断。

ALL须注意和传染性单核细胞增多症及传染性淋巴细胞增多症鉴别。传染性单核细胞增多症可有发热、淋巴结和肝脾大，外周血液和骨髓象中出现大量不典型淋巴细胞，易误诊为ALL，但传染性单核细胞增多症常无贫血和血小板减少，嗜异凝集试验及EB病毒血清试验有助于鉴别；传染性淋巴细胞增多症虽有显著的淋巴细胞增多，但均为成熟淋巴细胞，形态正常，且无贫血和血小板减少。儿童的神经母细胞瘤和横纹肌肉瘤及青少年和成年人的Ewing肉瘤及小细胞肺癌，有骨髓浸润时呈小圆细胞形态，如不注意时易误诊为ALL，须注意鉴别，肿瘤细胞的免疫表型和基因重排的类型有助于鉴别。药物引起粒细胞缺乏症的恢复期，骨髓可有早幼粒细胞显著增多，须注意和急粒相鉴别，前者常无贫血和血小板减少，且早幼粒细胞形态正常，存在环核浅染带，无Auer小体。粒细胞类白血病反应白细胞可超过$50×10^9$/L且有核象左移，须注意与急粒鉴别。

类白血病反应的骨髓象原粒细胞极少超过2%且NAP积分增高。低增生性急性白血病要注意和急性再生障碍性贫血相鉴别，只要仔细检查骨髓不难鉴别，因为前者原始细胞百分比已达诊断急性白血病的标准。

（二）分型诊断

1. FAB分类标准和国内分型标准　法美英协作组（FAB协作组）于1976年和1985年先后提出急性白血病的形态学诊断标准及修改建议，1991年又增补了AML的一项亚型，即AML微分化型（M_0）。M_0不能用通常的形态学和细胞化学方法找到肯定的髓系分化证据，但原始细胞可以通过单克隆抗体免疫标记和（或）超微结构（包括超微细胞化学）证实有髓系性质。M_0的诊断标准为：骨髓原始细胞Ⅰ型＋Ⅱ型在非红系（non-erythroid cell，NEC）中≥90%，原始细胞形态大多数类似ALL-L_2的原始淋巴细胞、AML-M_1原始细胞或少部分似AML-M_5原始单核细胞，无嗜天青颗粒及Auer小体，常规细胞化学染色阴性。免疫表型无特异性高的淋系标志如cCD3、cCD79a和cCD22，但可表达特异性较低的淋系相关标志如CD2、CD4、CD7、CD10和CD19等，髓系分化抗原CD13、CD14、CD33、CD64、CD65或CD117等阳性，单抗检测细胞质髓过氧化物酶（cMPO）阳性。急性未分化白血病（acute undifferentiated leukemia，AUL）与AML-M_0不同，AUL是指细胞表面无系列特异或系列相关抗原表达，细胞形态和细胞化学特征也无法确定哪一系列的白血病。有认为是否属于真正的AUL尚须经过基因分型的检测如髓过氧化物酶（MPO）基因表达、免疫球蛋白重链（IgH）或T细胞受体（TCR）基因重排等，证实无任何基因型和免疫学标志，才属于真正的AUL。除此以外，FAB分型与国内分型不同之处在于不将AML-M_2进一步区分为M_{2a}和M_{2b}两个亚型。

1986年天津白血病分类、分型讨论会提出国内诊断标准。该标准系在FAB分类基础上提出（表20-3-7）。

表20-3-7　急性白血病国内诊断标准

AML

M_1（急性粒细胞白血病未分化型）：骨髓原粒细胞在NEC中≥90%，早幼粒细胞很少，中幼粒细胞以下阶段不见或罕见

M_2（急性粒细胞白血病部分分化型）：分为以下两种亚型：

　M_{2a}：骨髓中原粒细胞为30%～<90%（NEC），单核细胞<20%，早幼粒细胞以下阶段>10%

　M_{2b}：骨髓中原始粒细胞及早幼粒细胞明显增多，以异常的中性中幼粒细胞增生为主，其胞核常有核仁，有明显的核浆发育不平衡，此类细胞>30%

M_3（急性颗粒增多的早幼粒细胞白血病）：骨髓中以颗粒增多的异常早幼粒细胞增生为主，>30%（NEC）；其胞核大小不一，胞质中有大小不等的颗粒。可分为两种类型：

　M_{3a}（粗颗粒型）：嗜苯胺蓝颗粒粗大，密集甚至融合

　M_{3b}（细颗粒型）：嗜苯胺蓝颗粒密集而细小

M_4（急性粒单核细胞白血病）：按粒系和单核细胞系形态不同，可包括下列四种类型：

　M_{4a}：原始和早幼粒细胞增生为主，原、幼单核和单核细胞≥20%（NEC）

　M_{4b}：原、幼稚单核细胞增生为主，原始和早幼粒细胞>20%

　M_{4c}：原始细胞既具粒细胞系，又具单核细胞系形态特征者>30%

　M_4E_O：除上述特点外，还有粗大而圆的嗜酸颗粒及着色较深的嗜碱颗粒，占5%～30%（NEC）

M_5（急性单核细胞白血病），分为以下两种亚型：

　M_{5a}（未分化型）：骨髓中原始单核细胞Ⅰ型＋Ⅱ型≥80%（NEC）

　M_{5b}（分分化型）：骨髓中原始和幼稚单核细胞（NEC）>30%，原单核细胞（Ⅰ型＋Ⅱ型）<80%

M_6（红白血病）：骨髓中红细胞系>50%，且带有形态学异常，NEC中原粒细胞（或原始＋幼稚单核细胞）Ⅰ型＋Ⅱ型>30%；若血片中原粒细胞或原单核细胞>5%，骨髓NEC中原粒细胞或原始＋幼稚单核细胞>20%

M_7（急性巨核细胞白血病）：外周血中有原巨核（小巨核）细胞；骨髓中原巨核细胞≥30%；原巨核细胞有电镜或单克隆抗体证实；骨髓细胞少，往往干抽，活检有原始和巨核细胞增多，网状纤维增加

ALL

L_1：原始和幼稚淋巴细胞以小细胞（直径≤12μm）为主；核圆形，偶有凹陷与折叠，染色质较粗，结构较一致，核仁少而小，不清楚；胞质量少，轻中度嗜碱。过氧化物酶或苏丹黑阳性的原始细胞一般不超过3%

L_2：原始和幼稚淋巴细胞以大细胞（直径>12μm）为主；核形不规则，凹陷和折叠可见。染色质较疏松，结构较不一致，核仁较清楚，一个或多个；胞质量常较多，轻中度嗜碱，有些细胞深染

L_3：似Burkitt型，原始和幼稚淋巴细胞大小较一致，以大细胞为主；核形较规则，染色质呈均匀细点状，核仁明显，一个或多个，呈小泡状；胞质量较多，深蓝色，空泡常明显，呈蜂窝状

注：①NEC指非红系细胞计数；②原粒细胞Ⅰ型指典型原粒细胞，胞质中无颗粒，Ⅱ型指有原粒细胞特征，胞质量少，有少量细小颗粒，原单核细胞Ⅰ型、Ⅱ型标准与原粒细胞类似

2. 世界卫生组织分类标准　WHO分类标准与FAB分类标准在细胞形态学方面的重大区别是不再将骨髓原始细胞区分为Ⅰ、Ⅱ两型；诊断AML骨髓原始细胞的标准从≥30%下降至≥20%。

按WHO分类，AML伴t(8;21)(q22;q22)、inv(16)(p13.1q22)/t(16;16)(p13.1;q22)及t(15;17)(q22;q12)，不管原始细胞数量均可诊断相应类型AML。而伴t(9;11)(p22;q23)、t(6;9)(p23;q34)、inv(3)(q21q26.2)/t(3;3)(q21;q26.2)及t(1;22)(p13;q13)，当原始细胞<20%是否可诊断为AML目前尚未有定论。ALL与LBL的区别以骨髓淋巴细胞25%为界限。急性白血病原始细胞表达两种以上系列特异性抗原而又不能确定为哪一系白血病称急性未定系列白血病(acute leukemias of ambiguous lineage，ALAL)。WHO(2008)造血和淋巴组织肿瘤分类及诊断标准将ALAL分为急性未分化白血病(acute undifferentiated leukemia，AUL)和混合表型急性白血病(mixed phenotype acute leukemias，MPAL)两类，后者根据细胞分子遗传学、免疫学和形态学检测结果，又可分为若干亚型。

3. ALL的免疫分型标准　1994年在法国召开了欧洲白血病免疫学分型协作组(EGIL)会议，提出ALL四型21类法，即先按T、B淋巴细胞系和髓系抗原积分系统确定不同抗原积分，再按积分和抗原表达及分化程度把ALL分为四型(裸型、纯型、变异型、多表型)21亚型。由于该分型法比较复杂，不便临床医生记忆，国内学者卞寿庚等将其简化归纳为表20-3-8。

表20-3-8　ALL的免疫学分型(EGIL，1994)

1. B淋巴细胞系ALL[CD19+和(或)CD79+和(或)CD22+，至少两个阳性]	
早期前B-ALL(B-Ⅰ)	无其他B细胞分化抗原表达
普通型ALL(B-Ⅱ)	CD10+
前B-ALL(B-Ⅲ)	胞质IgM+
成熟B-ALL(B-Ⅳ)	胞质或膜κ或λ+
2. T淋巴细胞系ALL(胞质/膜CD3+)	
早期前T-ALL(T-Ⅰ)	CD7+
前T-ALL(T-Ⅱ)	CD2+和(或)CD5+和(或)CD8+
皮质T-ALL(T-Ⅲ)	CD1a+
成熟T-ALL(T-Ⅳ)	膜CD3+，CD1a+
α/β+ T-ALL(A组)	抗TCRα/β+
γ/δ+ T-ALL(B组)	抗TCRγ/δ+
(α/β+ T-ALL、γ/δ+ T-ALL：是T-ALL中根据膜表面T细胞受体-TCR的表达情况进行的分组)	
3. 伴髓系抗原表达的ALL(My+ ALL)	表达1或2个髓系标记，但又不满足急性双系列或双表型白血病诊断标准

4. 急性白血病的预后分型　急性白血病的预后分型对于指导急性白血病的治疗具有重要意义。国内外大量资料表明，急性白血病患者的预后与发病时的年龄、白细胞计数、髓外浸润情况及FAB分型等多种因素有关，但随着白血病细胞分子遗传学研究的不断深入，越来越多的证据显示在众多的预后相关因素中，白血病细胞的细胞分子遗传学改变特征与预后的关系最为密切。目前国际上公认AML可根据染色体核型分析将其分成良好、中等、不良3个不同的预后组(表20-3-9)。

表20-3-9　按细胞遗传学特征AML的预后分组

预后	细胞遗传学特征
良好	t(15;17)，inv(16)(p13;q22)/t(16;16)，t(8;21)(q22;q22)不伴del(9q)
中等	+8，正常核型
不良	-5/del(5q)，-7/del(7q)，20q，21q，del(9q)，inv(3q)，11q23，t(9;22)(q34;q11)，t(6;9)，17q，3个以上的复合异常
未知	小于3个的其他染色体异常

AML大约有40%～50%的患者骨髓细胞染色体检查为正常核型，称为细胞遗传学正常的急性髓细胞白血病(CN-AML)。CN-AML的整体预后为中等，但近年随着分子生物学研究的进展，发现CN-AML患者可根据不同的基因改变作进一步预后分组(表20-3-10)。

2012年，欧洲白血病网在综合近十几年细胞和分子遗传学预后研究的基础上，提出一个不包括APL的AML预后判断系统(表20-3-11)。

表 20-3-10　CN-AML 的分子生物学预后分组

基因改变	染色体定位	预后意义
FLT3-ITD	13q12	OS 缩短；DFS 缩短
ERG 过表达	21q22.3	OS 缩短
BAALC 过表达	8q22.3	OS 缩短；DFS 缩短 EFS 缩短
NPM1 突变	5q35	CR 率提高；OS 延长
CEBPA 突变	19q13.1	OS 延长；DFS 延长
MLL-PTD	11q23	OS 缩短；EFS 缩短

注：OS：总生存；DFS：无病生存；CR：完全缓解；EFS＝无事件生存

表 20-3-11　欧洲白血病网(ELN)预后系统

预后分组	细胞分子遗传学特征
良好	t(8;21)(q22;q22)；RUNX1-RUNT1 inv(16)(p13.1;q22)或 t(16;16)(p13.1;q22)；CBFB-MYH11 NPM1 突变不伴有 FLT3-ITD(正常核型) CEBPA 突变(正常核型)
中等Ⅰ	NPM1 突变伴有 FLT3-ITD(正常核型) 野生型 NPM1 伴有 FLT3-ITD(正常核型) 野生型 NPM1 不伴有 FLT3-ITD(正常核型)
中等Ⅱ	t(9;11)(p22;q23)；MLLT3-MLL 细胞遗传学异常不能归入良好组或不良组
不良	inv(3)(q21q26.2)或 t(3;3)(q21;q26.2)；RPN1-EVI1 t(6;9)(p23;q34)；DEK-NUP214 t(v;11)(v;q23)；MLL 重排 －5 或 del(5q)；－7；17p 异常； 复杂核型

2012 年 5 月美国 NCCN(National Comprehensive Cancer Network)肿瘤临床实践指南也推出一个 AML 的预后分组(表 20-3-12)。

由于 WHO 从 2001 年起将急性淋巴细胞白血病和淋巴母细胞性淋巴瘤视为同一疾病实体的不同表现，成人 ALL 与预后相关因素较 AML 显得更为复杂，但特殊的细胞分子遗传学特征同样在预后判断中日益得到重视。目前许多学者认为成人 ALL 75％属高危组，25％为标危组。判别高危和标危的因素可综合归纳为表 20-3-13，其中以发病年龄、起病时白细胞计数以及 Ph 染色体[即 t(9;22)]尤为重要。

表 20-3-12　美国 NCCN 预后分组(2012)

危险状态	细胞遗传学	分子异常
低危	inv(16)或 t(16;16) t(8;21) t(15;17)	正常核型 伴 NPM1 突变或独立的 CEBPA 突变，但不伴 FLT3-ITD
中危	正常核型 ＋8 t(9;11) 其他意义未明的核型	t(8;21)，inv(16)，t(16;16) 伴 c-KIT 突变
高危	复杂核型(≥3 克隆染色体异常) －5，5q⁻，－7，7q⁻ 除外 t(9;11)的 11q23 inv(3)，t(3;3) t(6;9) t(9;22)	正常核型 伴 FLT3-ITD 突变

【治疗】

(一) 治疗原则　急性白血病的治疗目标是彻底清除体内的白血病细胞，同时使正常造血功能得以恢复。化疗是实现这一目标的最主要手段，但目前常用的化疗药物，除肾上腺糖皮质激素外几乎都有抑制造血功能的不良反应，并且对肝、肾、胃肠道也有毒性作用，所以用药时要严密观察，随时调整剂量。同时必须加强支持治疗，防治感染和出血，以保证化疗的顺利进行。治疗方法宜个体化，根据白血病类型、病情程度和客观条件灵活掌握。

20 世纪 70 年代以来急性白血病的化学治疗取得了很大进展。儿童 ALL 的 3～5 年无病存活率达 70％以上，成人也已达 25％；儿童 AML 的 3～5 年无病存活率达40％～50％，成人为 30％左右。80 年代后异基因及自身造血干细胞移植迅速开展，急性白血病近期疗效又有进一步提高。

(二) 支持疗法

1. 控制感染　根据复旦大学附属华山医院抗生素研究所及血液学研究室 20 年来调查研究，20 世纪 80 年代革兰阴性杆菌特别是铜绿假单胞菌感染一直是化疗后粒缺患者感染的主要病原体，但近年肺炎克雷伯菌和嗜麦芽假单胞菌、不动杆菌等的感染有所增加。随着第三代头孢菌素的广泛应用，白血病患者的细菌感染出现新的特点：①革兰阳性球菌逐步呈上升趋势，其中主要是凝固酶阴性的葡萄球菌和金黄色葡萄球菌，肠球菌、草绿色链球菌感染也有所增多。②致病菌出现耐药趋势，特别是产新型耐药酶如超广谱 β-内酰胺酶(ESBLs)的细菌和新出现的耐药菌株感染明显增加。对怀疑感染发热的患者应反复寻找病原菌并进行药敏试验。在细菌培养有结果前先按经验早期应用广谱高效抗生素，以后再根据病原学检查及药敏试验结果调整用药。一般应静脉给药，剂量要充分。对产 ESBLs 细菌的

表 20-3-13　成人急性淋巴细胞白血病的预后因素

特征	高危因素	标危因素
患者相关因素		
年龄	>50 岁	<35 岁
行为状态	差	好
血浆白蛋白水平	低	正常
治疗相关因素		
治疗反应延迟	获得 CR 的时间>4 周，治疗第 7 天外周血中、第 14 天骨髓中原始细胞持续存在	获得 CR 的时间<4 周，原始细胞得到及时清除
对糖皮质激素的反应	延迟，不完全	快速，完全
化疗的剂量强度	减少	
药效学	6-MP、MTX 未达到治疗所需水平	药物达到治疗所需水平
疾病相关因素		
白细胞计数增多	$>30\times10^9$/L(B 细胞系) $>100\times10^9$/L(T 细胞系)	$<30\times10^9$/L
细胞遗传学	t(9;22)，t(4;11)	t(12;21)超二倍体
免疫表型	早期和成熟 T 细胞型、早-前 B 细胞型(裸型)	皮质 T 细胞型
其他特征		
P-糖蛋白	高表达	
P53	异常表达	
P15INK4b	高度甲基化	
谷胱甘肽	高水平	
Caspase-2 和 Caspase-3	高水平	

治疗可参考以下原则：①如怀疑产 ESBLs 菌感染时，不管体外药敏结果是否敏感，应避免使用青霉素类、头孢菌素类抗生素；②选择使用碳青霉烯类抗生素、加 β-内酰胺酶抑制剂抗生素(头孢哌酮/舒巴坦、哌拉西林/他唑巴坦等)、氨基糖苷类及头霉素类抗生素。嗜麦芽窄食单胞菌感染在插管和置管患者亦较常见，该菌对亚胺培南耐药，应选择头孢哌酮/舒巴坦、头孢他啶、替卡西林/克拉维酸等含 β-内酰胺酶抑制剂抗生素，也可试用头孢吡肟、环丙沙星、复方磺胺甲噁唑等。对于耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(MRSA)和耐甲氧西林凝固酶阴性葡萄球菌(MRCNS)感染首选万古霉素或去甲万古霉素，肾功能有损害者可选择替考拉宁。利奈唑胺在肺组织液中浓度相对较高，但长期使用可能引起造血功能的抑制，可根据具体情况酌定。

如果是真菌感染，局限在口腔或咽部，可涂搽制霉菌素。深部真菌感染以念珠菌最常见，包括白念珠菌、热带念珠菌、光滑念珠菌、近平滑念珠菌、克柔念珠菌等。曲霉菌和隐球菌感染近来也不少见。常用的抗真菌药有三唑类(氟康唑、伊曲康唑、伏立康唑)、棘白菌素类(卡泊芬净、米卡芬净)、大环内酯多烯类(两性霉素 B 及两性霉素 B 脂质体)等。氟康唑对白念珠菌、近平滑念珠菌、热带念珠菌敏感，对新型隐球菌敏感率达 89%，光滑念珠菌、克柔念珠菌耐药，对曲霉菌无效。伊曲康唑抗菌谱广，可治疗深部白念珠菌和曲霉感染，不宜用于尿路感染，肾功能减退，肌酐清除率<30ml/min 禁用。伏立康唑为第二代三唑类抗真菌药，抗菌谱包括耐氟康唑和伊曲康唑的念珠菌属，新型隐球菌、毛孢子菌、球孢子菌、曲霉菌、组织胞浆菌。卡泊芬净作用于真菌细胞壁的葡聚糖合成酶，主要用于治疗对三唑类及两性霉素 B 耐药的曲菌属和念珠菌属感染。两性霉素 B 可与真菌细胞膜上甾醇结合，使真菌细胞膜内重要物质外漏，致其死亡。主要用于治疗耐氟康唑和伊曲康唑的念珠菌属、曲霉菌、毛霉菌、球孢子菌、皮炎芽生菌、组织胞浆菌感染。两性霉素 B 不易透过血脑屏障，治疗隐球菌性脑膜炎需要和氟胞嘧啶合用。由于两性霉素 B 肾毒性显著，对于总量>0.5g 无效或不能耐受者，深部真菌感染伴肾功能减退(血肌酐>221μmol/dl)者，可考虑用两性霉素 B 脂质体治疗。

急性白血病患者的病毒感染以单纯疱疹病毒(HSV)、水痘-带状疱疹病毒(VZV)和巨细胞病毒(MCV)感染为多见。无环鸟苷(阿昔洛韦)为病毒 DNA 多聚酶抑制剂，对 HSV、VZV 及 CMV 感染都有预防和治疗作用。更昔洛韦是目前最有效的抗 MCV 药，但有导致粒细胞减少的副作用。阿糖腺苷亦可用于 HSV、VZV 感染的治疗，但对 MCV 感染无效。此外，可用于预防和治疗病毒感染的药物还有干扰素、膦甲酸钠、大蒜素等。

由于急性白血病患者机体免疫功能低下，对严重细菌和病毒感染疗效不佳者可静脉滴注大剂量丙种球蛋白，每

日约 20g，共 5 天。

2. 纠正贫血　纠正贫血最有效的方法为积极缓解白血病。有显著贫血可酌量输注红细胞悬液。自身免疫溶血性贫血可用肾上腺皮质激素。病情开始缓解，但血红蛋白恢复不满意，可加丙酸睾酮注射，司坦唑醇口服或红细胞生成素皮下注射。

3. 防治出血　白血病获得缓解是纠正出血的最有效方法。血小板计数<2×10^9/L 伴出血可输注单采血小板。急性白血病并发弥散性血管内凝血，一经肯定诊断，应迅速给予低分子肝素治疗，持续至凝血现象好转。当弥散性血管内凝血并发纤维蛋白溶解症，可在肝素治疗同时并用抗纤溶药物(如对羧基苄胺、氨甲环酸等)。局部出血(如鼻咽部)用填塞或吸收性明胶海绵止血。

4. 纠正高尿酸血症　大量白血病细胞破坏分解时血尿酸增高，有时尿路为尿酸结石梗阻，引起少尿等急性肾衰竭。别嘌醇为黄嘌呤氧化酶抑制剂，能阻断次黄嘌呤和黄嘌呤变为尿酸，可纠正尿酸过高。剂量为 10mg/kg 体重，每日 3 次口服，共 5～6 天。当血尿酸超过 595μmol/L(10mg%)，应大量输液和碱化尿液。

(三) 化学治疗

应先确定白血病类型，再选择适当药物。为了防止耐药性产生，首治时应采用对白血病细胞敏感的药物，在患者耐受范围内尽可能加大剂量，采用联合或序贯化疗，务望在短时间内(2～3 周或 1～2 个疗程)杀伤大量肿瘤细胞而使疾病进入缓解期。化疗疗程以超过白血病细胞增殖周期或倍增时间为妥。急性白血病细胞的倍增时间为 4～5 天，所以抗白血病药物应连续应用 5～10 天，使进入周期的所有细胞都受到药物作用。为了避免造血系统不可逆性损害，应该间歇用药，以使正常血细胞得以恢复而白血病细胞不致增殖为原则。正常血细胞增生较白血病细胞为快，而血细胞从骨髓增殖池释放至外周血中需 8～15 天，因而间歇期应以 1～2 周为好。这样既能杀灭大量白血病细胞，又有利于血象恢复。

急性白血病化疗可分成诱导缓解和缓解后继续治疗两大阶段：①诱导缓解：所谓缓解，即指白血病细胞减少到一定程度，正常造血功能得以恢复，患者症状消失，一般检查方法血片中不能找到白血病细胞。用于诱导的药物要求对白血病细胞较敏感，短期内能杀伤大量白血病细胞，并尽可能避免白血病细胞对化疗药物产生耐药性。因此要特别重视初治效益，力争 1～2 个疗程即达到完全缓解。对全血细胞减少伴骨髓增生低下的老年急性白血病患者，如全身情况较差，也可先用小剂量化疗，如阿糖胞苷或三尖杉酯碱，待血象稍见上升，再按常规剂量化疗方案治疗。对此类患者必须反复检查骨髓，随时调整剂量。②缓解后继续治疗：急性白血病患者经治疗获得完全缓解后，体内仍残留一定数量的白血病细胞，称为微小残留白血病(MDL)必须继续应用抗白血病药物，以消灭尽可能多的残留白血病细胞，从而达到长期无病生存乃至彻底治愈的目标。缓解后继续治疗期药物要求耐药性出现缓慢，且与诱导缓解药物无交叉耐药性。对继续治疗时间目前尚无统一意见，大多主张 AML 在完全缓解后巩固强化 6～8 个月即停药；ALL 患者经巩固强化后，尚须维持治疗 3 年之久。(表 20-3-14)

药物剂量和用法应根据患者具体情况作调整。

本书介绍的药物参考剂量低于国外文献推荐的药物剂量。

1. AML(非 APL)的治疗

(1) 诱导缓解治疗：柔红霉素与阿糖胞苷联合的 DA 方案是除 APL 以外其他各型 AML 最常用的诱导治疗方案(参见表 20-3-14)。完全缓解(CR)率为 60%～85%，但对于 60 岁以上的患者 CR 率只有 45%～55%。由于柔红霉素对心脏具有明显毒性，因此一般应限制累积剂量不超过 $550mg/m^2$，老年患者及原有心脏疾病患者更需谨慎使用。对原有冠状动脉疾病或充血性心力衰竭史者，发生心脏毒性的危险性更高，可给予右雷佐生(dexrazoxane)以减少风险。关于诱导治疗中柔红霉素的最合适剂量，国外两个随机研究报告，与阿糖胞苷联合应用时，柔红霉素 $90mg/(m^2 \cdot d)$连续 3 天与 $45mg/(m^2 \cdot d)$连续 3 天比较，患者的完全缓解率更高。去甲氧柔红霉素是柔红霉素的衍生物，其特点是不诱导 P-糖蛋白表达，细胞毒作用较柔红霉素更强，心脏毒性较低，与其他蒽环类无交叉耐药性。一些临床研究显示，应用去甲氧柔红霉素代替 DA 方案中的柔红霉素，疗效更优。此外，蒽醌类药物米托蒽醌与阿糖胞苷组成方案也可用于 AML 的诱导缓解治疗。20 世纪 80 年代国外有作者报告在 DA 方案的基础上加依托泊苷(VP16)对<55 岁的年轻患者能进一步提高完全缓解率，延长生存期，尤其对于 M_4 和 M_5 型患者。但这一结果并未得到其他研究者的一致认同。三尖杉酯碱或高三尖杉酯碱与阿糖胞苷组成的 HA 方案是国内常用于 AML 的诱导缓解治疗的另一方案，其 CR 率为 76.0%，与 DA 方案相似。但应注意三尖杉酯碱或高三尖杉酯碱也有较强的心脏毒副作用。1995 年中国医学科学院血液学研究所设计以高三尖杉酯碱与阿糖胞苷+柔红霉素组成的 HAD 方案治疗成人初治 AML 取得 85%的完全缓解率，其中 1 个疗程完全缓解率达 80%。据认为 HAD 方案的优势主要在于高三尖杉酯碱与柔红霉素之间存在一定的协同作用。

大剂量 Ara-C(HD-Ara-C)在 AML 的疗效已得到国外多项研究的肯定。但用于诱导缓解治疗因治疗相关死亡率相对较高，因此并不能提高完全缓解率。目前多数学者主张将大剂量 Ara-C 主要用于完全缓解后的治疗。

(2) 缓解后治疗：多数研究者认为诱导完全缓解后的治疗方案和强度直接影响患者的长期生存率。美国东部肿瘤协作组(Eastern Cooperative Oncology Group，ECOG)比较以下 4 个治疗组的远期疗效：①停药观察；②长期小剂量维持治疗；③常规剂量联合化疗巩固加长期小剂量维持化疗；④含 HD-Ara C 联合方案巩固强化后停药，不再维持治疗。4 组的 4 年 DFS 率依次为 0、15%、20%和 30%。

表 20-3-14　成人急性白血病诱导缓解治疗的常用化疗方案

方案名称	药物	参考剂量(mg)	用　法	备　注
AML				
DA	DAUN	40～80	d1～3,iv	
	Ara-C	150～200	d1～7,ivgtt	
HA	H	4～6	d1～7,ivgtt	
	Ara-C	150～200	d1～7,ivgtt	
IA	IDA	10～15	d1～3,iv	
	Ara-C	150～200	d1～7,ivgtt	
DAE	DAUN	40～80	d1～3,iv	
	Ara-C	150～200	d1～7,ivgtt	
	VP16	100	d1～7,ivgtt	
ALL				
VP	VCR	2	每周 1 次,iv	至少 2～3 周
	P	60～100	每日分次,po	
VDLP	VCR	1～2	每周 1 次,共 4 周,iv	
	DAUN	40～60	d1～3,iv	
	P	60～100	每日分次,po	第 15 天开始逐步减量
	L-ASP	5000～1000(U)	d19～28,ivgtt	用前必须做皮试
VDCP-L	VCR	2	每周 1 次,共 4 周,iv	
	DAUN	40～60	d1～3,d15～17,iv	
	CTX	600～1000	d1,d15,iv	
	P	60～100	每日分次,po	第 15 天开始逐步减量
	L-ASP	5000～1000(U)	d19～28,ivgtt	是否加用 L-ASP 根据患者具体情况而定
Hyper-CVAD	CTX	400	d1～3,q12h,iv	即 Hyper-CVAD 方案,第 1、3、5、7 个疗程用
	VCR	2	d4,d11,iv	第 2、4、6、8 个疗程用 HD-MTX-Ara-C 方案
	ADM	60	d4,iv	美司钠 600～800mg/d,d1～3,ivgtt,维持至 CTX 结束后 6h
	DXM	20	d1～4,d11～14,q12h,ivgtt	

注:VCR:长春新碱;P:泼尼松;DAUN:柔红霉素;ADM:多柔比星;L-ASP:左旋门冬酰胺酶;DXM:地塞米松;H:三尖杉酯碱(或高三尖杉酯碱);Ara-C:阿糖胞苷;IDA:去甲氧柔红霉素;VP16:依托泊苷

HD 和中剂量(ID)Ara-C 单用或联合蒽环类、鬼臼类等药物是当前广泛使用的完全缓解后的强化巩固治疗方案。美国癌症与白血病协作组(CALGB)的研究显示,接受标准剂量阿糖胞苷+柔红霉素诱导治疗以及 3 个疗程大剂量阿糖胞苷巩固治疗的患者 4 年 DFS 率达 44%。治疗相关死亡率为 5%,严重神经毒性反应发生率为 12%。如果再按细胞遗传学危险度分层后进行比较,具有良好细胞遗传学改变患者的 DFS 率为 60%,中危患者为 30%,不良预后者为 12%。但应注意到 HD Ara-C 对有 MDS 病史及老年患者的疗效并不理想。

也有一些研究认为缓解后的治疗强度并非是影响 AML 患者长期生存率的主要因素。澳大利亚白血病和淋巴瘤组(ALLG)M_7 临床试验采用 ICE 方案(去甲氧柔红霉素 9 或 12mg/m^2×3;Ara-C 3g/m^2,每天 2 次,第 1、3、5、7 天;依托泊苷 75mg/m^2×7)诱导治疗 292 例 15～60 岁 AML 患者,234 例获得完全缓解(CR),其中 225 例 1 个疗程达 CR,9 例 2 个疗程达 CR,总 CR 率为 80%。将 CR 患者中的 202 例随机分为两组进行巩固治疗:一组为 ICE 组,即用原方案治疗 1 个疗程。另一组为 IcE 组(去甲氧柔红霉素 9mg/m^2×2;Ara-C 100mg/m^2×5,依托泊苷 75mg/m^2×5),共 2 个疗程。ICE 组与 IcE 组的 3 年无复发存活率(RFS)分别为 49%和 48%;3 年存活率分别为 61%和

62%。该项研究的结果似乎表明要提高AML患者的长期生存率关键取决于诱导缓解治疗的强度。

2. 急性早幼粒细胞白血病(acute promyelocytic leukemia，APL)的治疗

(1) 诱导缓解治疗：急性早幼粒细胞白血病因15号与17号染色体之间易位形成*PML/RARα*的融合基因，其表达的PML/RARα融合蛋白通过阻断细胞分化和凋亡导致APL发生。采用全反式维甲酸(ATRA)诱导分化是目前国际上公认的伴t(15;17)急性早幼粒细胞白血病的首选诱导缓解方案。ATRA可与RAR受体结合，加快PML/RARα融合蛋白的降解，使早幼粒细胞继续分化成熟。常用剂量为45mg/(m²·d)，或60～80mg/d连续口服至CR。1991年华东地区ATRA协作组会议共总结787例急性早幼粒细胞白血病，初治603例，完全缓解率为85.4%，复治60例，完全缓解率为74%；单独应用ATRA治疗组，其完全缓解率为85.2%。1995年上海第二医科大学附属瑞金医院又报道以30～40mg/d的剂量治疗，同样可以达到87.5%的完全缓解率。ATRA治疗伴t(15;17)APL一般不诱发弥散性血管内凝血，但可引起分化综合征(以前称维甲酸综合征)，表现为不明原因的发热、呼吸困难、胸膜和心包积液、肺浸润、肾衰竭、低血压以及不明原因的体重增加5kg。可伴有或不伴有白细胞计数增高。此外，ATRA诱导过程中还可出现颅内压增高、皮肤黏膜干燥、消化道反应、肝功能损害、外阴水肿甚至溃疡等不良反应。但以分化综合征最为严重，发生率为24.8%～28.5%。紧急救治方法为地塞米松20mg/d静脉注射，连续3天，并正压持续吸氧等各种对症处理。ATRA的另一缺点是不能用做维持治疗。诱导缓解成功后，如不加用其他化疗，3～4个月后大多复发。目前国内外大多推荐口服ATRA后加用蒽环类药物(去甲氧柔红霉素或柔红霉素)3～4天作为APL的首选诱导方案。

继ATRA之后我国学者又首创砷剂治疗APL取得成功。最常用的砷剂有三氧化二砷(亚砷酸，As_2O_3)、硫化砷(As_2S_3)和四硫化四砷(As_4S_4)，其中以As_2O_3应用最广。砷剂治疗APL的主要机制为诱导早幼粒白血病细胞凋亡。亚砷酸的常规用法是5或10mg/m²，加入5%葡萄糖溶液500ml中静脉滴注3～4小时，连续28天为1个疗程。间歇1～2周，再重复1个疗程，连用2个疗程未缓解可视为无效。CR率90%～98%，并可较早获得分子生物学缓解。砷剂的另一重要特点是与ATRA无交叉耐药，ATRA治疗后复发和难治的患者应用As_2O_3再诱导治疗，CR率为78%～93%。砷剂的主要毒副作用有白细胞增高、分化综合征、心电图Q-T间期延长、周围神经病变、皮疹及胃肠道反应等。近年国内外有学者尝试ATRA联合As_2S_3用于初治APL患者的诱导治疗。结果表明ATRA联合As_2O_3诱导缓解要比单用ATRA或As_2O_3达到CR时骨髓细胞PML-RARα转录本更低，因此复发率亦更低。2012年美国NCCN肿瘤临床实践指南已将ATRA联合As_2S_3诱导方案推荐作为不能耐受蒽环类药物治疗的APL患者的首选诱导治疗策略。

(2) 缓解后的治疗：在ATRA(或As_2O_3)+DNR(或IDA)联合诱导治疗后，用DNR或IDA至少2个疗程巩固治疗已经成为缓解后治疗的常规措施。亦有作者根据CR后3、6个月PCR *PML-RARα*检测结果分为两组，阴性患者采用ATRA与As_2O_3交替治疗28周的巩固疗法(As_2O_3 0.15mg/kg，1～4周，9～12周，17～20周，25～28周，每周用5天，ATRA 45mg/m²/d，1～2周，5～6周，9～10周，13～14周，17～18周，21～22周，25～26周)；阳性患者则在此基础上加用抗CD33单抗GO 9mg/m²，每月1次，共3次，两组均取得较好疗效。关于缓解后骨髓细胞分子生物学监测时间，2012年美国NCCN肿瘤临床实践指南推荐为2年。期间患者必须每3个月进行一次骨髓细胞*PML-RARα*融合基因的PCR检测，以便及时了解有无分子水平的复发。

尽管以ATRA为基础的治疗使APL的预后大为改观，但仍有部分患者存在复发的风险。西班牙和意大利协作组通过对217例APL患者的随访观察表明，患者初诊时外周血白细胞和血小板计数是预后的独立因素。白细胞计数≤10×10⁹/L，血小板计数>40×10⁹/L属低危组(24%)；白细胞计数≤10×10⁹/L，血小板计数≤40×10⁹/L为中危组(53%)；白细胞计数>10×10⁹/L则归入高危组(23%)。

较长时期内，Ara-C在APL诱导缓解和缓解后治疗中的作用一直不甚明了。但2008年国外临床试验的结果显示对于初治时白细胞数≥10×10⁹/L、血小板数<4×10⁹/L的患者采用Ara-C与DNR联合诱导和巩固治疗，完全缓解率和3年存活均较不含Ara-C的对照组具有一定的优势。2012年美国NCCN指南对于高危组APL患者诱导缓解成功后还推荐大剂量Ara-C作为巩固治疗的策略之一。

目前多数学者主张首次获得CR的APL患者，不推荐立即行造血干细胞移植。造血干细胞移植的时机一般可选择在CR2期。欧洲血液和骨髓移植组织报道，APL患者CR2期行异基因造血干细胞移植的总生存率、无病生存率、复发率及治疗相关死亡率分别为58%、57%、15%和33%；自体造血干细胞移植为40%、45%、44%和25%。故无合适供体者采用自体造血干细胞移植亦不失为一项有效的治疗措施。

ATRA的应用使APL患者生存期显著延长，但中枢神经系统白血病的发生率也随之多见，其原因是否与ATRA治疗使白血病细胞的黏附分子表达增高有关尚不清楚。临床上应将中枢神经系统白血病的预防作为APL患者缓解后治疗的一项常规措施。

3. ALL的治疗

(1) 诱导缓解治疗：泼尼松与长春新碱联合的VP方

案，可使标危儿童 ALL 的完全缓解率达 95%，是 ALL 的基本诱导治疗方案。然而该方案用于成人 ALL 的诱导缓解治疗，CR 率仅为 47%，在 VP 加用蒽环类药物，其 CR 率可提高到 83%。目前由 VP 方案加柔红霉素组成的 VDP 方案已普遍成为 ALL 诱导缓解治疗的标准方案。在 VDP 方案方案中蒽环类的剂量和用法一些学者也进行过研究。去甲氧柔红霉素 12mg/(m²·d)，2～4 天诱导治疗 ALL 的死亡率高达 50%，而减低剂量至 10mg/(m²·d)，2～3 天，其相关死亡率降至 9%。柔红霉素或米托蒽醌持续静滴并不优于静脉推注，而且柔红霉素用药延长至 1 周也不优于 3 天的疗效。近年来国外又有阿柔比星(阿霉素)取代柔红霉素的趋势。

地塞米松与泼尼松比较，用于 ALL 的治疗主要有两方面的优势：①抗白血病作用更强，体外实验证明地塞米松对 ALL 细胞的作用较泼尼松强 16 倍。②更容易渗透进入中枢神经系统，在脑脊液中药物浓度更高，半衰期更长。荷兰的一项历史对照研究显示，地塞米松与泼尼松比较，ALL 患者 3 年 EFS(无事件生存)分别为 80%与 66%。另一些临床试验也证实，在减少 ALL 中枢神经系统白血病的复发率及 3 年 EFS 方面，地塞米松优于泼尼松。左旋门冬酰胺酶是另一种常用于 ALL 诱导缓解的药物，在 VDP 方案中加入左旋门冬酰胺酶的 VDLP 方案也是目前常用的 ALL 诱导治疗方案。国外有临床研究显示，左旋门冬酰胺酶并不能提高诱导治疗的 CR 率，但可延长缓解期。一些非随机研究认为，在 VDLP 方案基础上加入环磷酰胺(VDCP-L)可进一步提高 CR 率，尤其适用于成人 T-ALL 患者。

含 Hyper-CVAD 方案的诱导缓解治疗是近年来推出的一种新的成人 ALL 治疗策略，与上述方案不同之处主要在于将环磷酰胺改为分段使用，并增加了交替使用大剂量阿糖胞苷和大剂量 MTX。研究结果表明诱导缓解率和长期生存率较 VAD(长春新碱、阿柔比星、地塞米松)更高。

Hyper-CVAD(第 1、3、5、7 个疗程)环磷酰胺 300mg/m²，静脉注射 2～3 小时，每 12 小时 1 次，共 6 次，第 1～3 天。长春新碱 2mg，静脉注射，第 4 天，第 11 天。阿柔比星 50mg/m² 第 4 天，地塞米松每天 40mg，第 1～4 天和第11～14 天。HD-MTX-Ara-C(第 2、4、6、8 个疗程)MTX 1g/m² 静脉注射，第 1 天，15mg 甲酰四氢叶酸静脉注射，在 MTX 完成后 12 小时，每 6 小时 1 次，共 8 次。Ara-C 3g/m² 输注 2 小时，每 12 小时 1 次，共 4 次，第 2～3 天。甲泼尼龙(甲基强的松龙)50mg 静脉注射，每天 2 次，第 1～3 天。

另有报道在含 Hyper-CVAD 方案基础上加用抗 CD20 单抗美罗华治疗 Burkitt 淋巴瘤/白血病，CR 率为 86%，3 年 OS 率、EFS 率、DFS 率分别达 89%、80%和 88%。与单用含 Hyper-CVAD 方案的历史对照组比较，优势较为明显。

(2) 缓解后治疗：与 AML 的治疗策略一样，成人 ALL 取得 CR 后必须进行强化巩固治疗，时间应坚持 3 年以上。前 6 个疗程的强化治疗对于提高患者的长期无病存活率尤为重要。国内贵阳会议曾建议 CR 后的前 6 个疗程强化治疗方案为：第 1、4 个疗程为 VDCP-L，第 2、5 个疗程为 VP16＋Ara-C(EA)方案，第 3、6 个疗程为大剂量甲氨蝶呤。每疗程之间间隔期一般为 2～3 周，不宜过长。对于高危患者可采用 Hyper-CVAD 与 HD-MTX-Ara-C 交替方案强化治疗。

4. Ph 染色体阳性 ALL 的治疗　Ph 染色体阳性 ALL (Ph^+ ALL)占成人 ALL 的 20%～30%左右。随着年龄的增加，发生率也随之增高。在 50 岁以上的 ALL 患者中发生率可>40%。Ph^+ ALL 主要见于前 B-ALL，90%以上的患者表达 CD34；50%以上的患者还表达髓系抗原标记，如 CD13、CD33 等。临床上白血病计数常增高，但脾及淋巴结肿大少见。Ph^+ ALL 的预后不良，化疗虽然能使 60%的患者获得 CR，但易复发，平均缓解期仅为 9 个月，其 5 年 DFS 低于 10%～20%。有报道 Hyper-CVAD 方案虽能使 90% 的 Ph^+ ALL 达 CR，但并不能明显改善 DFS。异基因造血干细胞移植的疗效显著高于化疗和自体造血干细胞移植，缺点是移植相关死亡率亦增高。国外报道 167 例 Ph^+ ALL 诱导缓解后随即分组为：亲缘移植组 49 例、非亲缘移植组 23 例、自体移植组 7 例。继续化疗组 77 例，其治疗相关死亡率分别为 37%、43%、14%和 8%。5 年复发率异基因移植组(亲缘与非亲缘组)29%，自体移植组和化疗组为 81%；5 年生存率异基因移植组(亲缘与非亲缘组)43%，自体移植组和化疗组为 19%。

来自 GIMEMA 临床试验的一组资料显示，101 例 Ph^+ 成人 ALL 患者中 p190 bcr/abl 阳性占(59 例)57.6%，p210 bcr/abl 阳性占 42.4%(p210 bcr/abl 单独阳性 23 例，p210 与 p190 共同阳性 19 例)。均采用泼尼松、长春新碱、大剂量柔红霉素(总剂量达 270mg/m²)和 L-asp 诱导治疗，继以大剂量 Ara-C 联合米托蒽醌强化治疗，并在 CR1 期行异基因或自体造血干细胞移植。在可评估的 92 例资料中，治疗相关死亡率为 15.2%，总 CR 率为 67.4%，其中 p190 bcr/abl 阳性组 CR 率为 69.8%，p210 bcr/abl 阳性组为 64.1%。两组间无显著性差异。52 例行强烈再诱导治疗后进行造血干细胞移植，36 例(20 例异基因造血干细胞移植，16 例自体造血干细胞移植)获得持续 CR。作者评估时 6/20 例、4/16 例仍然处于持续缓解之中。未接受造血干细胞移植的 16 例无 1 例存活。研究还认为 p190 bcr/abl 阳性组在 OS 和 DFS 方面要优于 p210 bcr/abl 阳性组。

甲磺酸伊马替尼(imatinib mesylate)在 CML 治疗取得成功以后，国外开展了治疗 Ph^+ ALL 的临床试验。Ⅰ期临床试验 20 例 Ph^+ ALL 异基因造血干细胞移植后复发的病例，应用伊马替尼 600mg/d 治疗，有 11 例(55%)获得完全血液学缓解，4 例骨髓完全缓解，但外周血象未完全恢复，5 例患者为难治性或仅获得部分缓解。在有效的病例中，应用伊马替尼治疗的前 4 周，骨髓或外周血供者嵌合体增加

到96%，提示伊马替尼对 Ph^- 白血病细胞有选择性抑制作用，从而间接促进Ph阴性细胞增殖。

Anderson肿瘤中心研究了在初发 Ph^- ALL患者中应用伊马替尼联合Hyper-CVAD方案的疗效，8个疗程的诱导缓解和巩固治疗中，每疗程的第14天给予伊马替尼，8个疗程结束后给予伊马替尼600mg/d，维持治疗1年。初步的研究结果显示这种联合治疗是安全的，并且缓解率较高。但是否对患者的长期DFS有益尚不清楚。

（四）难治性急性白血病的治疗　国内外学者对于难治性白血病的判断标准尚未完全统一。其中德国AMLCG协作组提出的4项标准得到较为广泛的认可：①标准方案诱导治疗2个疗程不能缓解；②CR1后6个月内复发；③CR1后6个月后复发，且原诱导缓解方案再诱导治疗无效；④二次或多次复发。从中可以看出，所谓的难治性白血病其实包括原发性难治和复发两类患者。

难治性白血病的治疗策略，首先应选择与原治疗方案无交叉耐药性的药物，以组成新的治疗方案；也可将常规化疗药物加大剂量使用。如上述治疗方案仍不见效，则必须采用与常规药物作用机制不同的抗白血病新药。总之凡患者年龄较轻，一般状况尚可，系复发的早期病例，尽量采用较大剂量方案。高龄患者、一般情况较差，或已到疾病晚期，应酌情使用较保守治疗。

1. 复发或难治性AML的化学治疗　难治与复发AML的治疗目前尚无统一的化疗方案。原则上采用无交叉耐药的化疗药物及加大阿糖胞苷的剂量。其中大剂量阿糖胞苷是近十余年来研究得最多的用于难治与复发急性白血病的化疗方案。大剂量阿糖胞苷可单独使用，也可选用去甲氧柔红霉素、米托蒽醌、胺吖啶（amsacrine，AMSA）及依托泊苷等联合应用。

氟达拉滨是一种合成的嘌呤类似物，其结构类似于Ara-C，在Ara-C的2位上加氟，增强了对腺苷脱氨酶的脱氨作用，在糖的部位增加了磷，则使其水溶性增强。在体内经磷酸化成为有活性的三磷酸形式F-Ara-ATP，通过抑制核糖核酸还原酶、DNA多聚酶、DNA引物酶、DNA连接酶的作用而抑制DNA的合成，并能部分抑制RNA聚合酶Ⅱ减少蛋白质的合成。由氟达拉滨、大剂量阿糖胞苷联合G-CSF组成的FLAG方案是目前常用的难治与复发AML的治疗方案。其特点是G-CSF可动员静止期白血病细胞进入增殖周期，氟达拉滨可增强阿糖胞苷的细胞毒作用。FLAG方案治疗难治复发白血病的CR率达50%～75%。对晚期复发（停药>6个月）患者的CR率明显好于早期复发（停药<6个月）和难治患者。

非大剂量阿糖胞苷的治疗方案有两类。一类是标准剂量阿糖胞苷联合去甲氧柔红霉素、米托蒽醌、依托泊苷、安吖啶（m-AMSA）等；另一类不含阿糖胞苷，如依托泊苷联合米托蒽醌、阿柔比星（阿克拉霉素）、m-AMSA等。Brown等采用大剂量VP16（总量1.8～4.2g/m²）加大剂量环磷酰胺（50mg/kg×3～4天），难治性AML CR率为42%，其中对大剂量阿糖胞苷耐药的病例CR率也达30%。该方案的主要毒副作用有黏膜炎、肝脏损害及出血性膀胱炎，17%的患者死于骨髓抑制期发生的严重感染。

拓扑替康是拓扑异构酶Ⅰ抑制剂，可特异性与DNA单链断端上的拓扑异构酶Ⅰ相结合，阻止拓扑异构酶Ⅰ对单链断端的修复，破坏DNA双链结构，从而导致细胞死亡。Lee等采用去甲氧柔红霉素每天10mg/m²，第1～3天；Ara-C 1g/m²，12小时1次，第1～5天；拓扑替康1.25mg/m²，第1～5天，治疗难治复发AML 40例，CR率为59%，中位CR率和生存期分别为6个月和12个月。

CAG方案最初由日本学者报道，以小剂量阿柔比星（阿克拉霉素）和阿糖胞苷与G-CSF联合应用治疗难治和复发、继发AML，CR率分别达到87%和62%。其原理是AML细胞表达G-CSF和GM-CSF受体，G-CSF可预激（priming）处于 G_0 期的白血病细胞进入增殖周期与化疗药物接触，从而增强抗白血病的疗效。由于本方案中阿克拉霉素和阿糖胞苷的剂量明显低于常规剂量，因此毒副反应相对较小。该方案不仅适用于难治和复发AML，也可试用于老年及低增生AML患者。

2. 难治性或复发性ALL的化学治疗　无论是难治或复发ALL对化疗药物均有不同程度的耐受性，对常规联合化疗反应皆不满意，预后较差，是当今急需探讨的课题之一。虽然50%的复发性ALL使用原诱导缓解方案仍有效，但再度缓解期极短。与AML相似，复发病例的疗效与上次缓解期的长短有关：第1次缓解期越长，获第2次缓解的概率越高，完全缓解后持续时间也越长。复发后病情严重患者很少能再次完全缓解，即使缓解，极少（<5%）能长期存活。ALL患者的复发部位如在髓外，如中枢神经系统或睾丸等预后更差。对难治和复发的成人ALL目前治疗方法主要有大剂量MTX方案、大剂量CTX为基础的方案以及大剂量Ara-C为基础的方案等。单用Ara-C对晚期ALL的疗效不如AML，CR率仅30%左右。伊达比星（去甲氧柔红霉素）联合大剂量Ara-C治疗难治性ALL的CR率为44%。鬼臼类药物VM26或VP16、安吖啶与HD-Ara-C亦有协同作用。FLAG方案对复发和难治性ALL也有效。

Martino等1999年报道含大剂量CTX和大剂量Ara-C的多药联合方案治疗难治与复发ALL的疗效，具体药物和剂量为：VCR 2mg，第1天；米托蒽醌（MTZ）12mg/m²，第1～3天；Ara-C 1.2g/m²，12小时1次，第1～4天；CTX 1.5g/m²；泼尼松80mg/(m²·d)，第1～4天；MTX 500mg/m²，第5天。45例ALL（难治17例，第1次复发28例）中，34例达CR，CR率为74%；难治组CR 15例，CR率为88%。缓解患者中23例接受造血干细胞移植。45例总的中位生存期为5.7个月，2年生存率25%；34例CR患者中位DFS为4.6个月，23例接受造血干细胞移植患者的

中位生存期超过 15.4 个月。

总之，复发和难治性成人 ALL 的预后也极差，与 AML 相似，平均缓解期仅 6～12 个月，长期存活者少见。所以多数学者主张患者一旦缓解后应尽早进行异基因造血干细胞移植。

3. Ph 染色体阳性 ALL 对伊马替尼耐药后的治疗　对于伊马替尼发生耐药的 Ph^{-} ALL 患者，目前已有新一代的靶向药物达沙替尼(dasatinib)和尼罗替尼(nilotinib)可供选用。但两药针对的 *BCR-ABL* 基因突变状态不同，应根据突变的检测结果进行选择(表 20-3-15)。

表 20-3-15　Ph 染色体阳性 ALL 对伊马替尼耐药后的治疗选择

突　变	治疗推荐
T315I	HSCT 或临床试验
V299L、T315A、F317L/V/I/C	尼罗替尼
Y253H、E255K/V、F359V/C/I	达沙替尼
其他突变	大剂量伊马替尼或达沙替尼或尼罗替尼

（五）中枢神经系统白血病的预防与治疗　随着急性白血病缓解率提高和存活期延长，中枢神经系统白血病的发生率也明显增多。目前所用抗白血病药物在常规剂量下多数不能通过血脑屏障，故中枢神经系统成为白血病细胞的隐蔽所，常为急性白血病复发的重要根源，应加强防治。

对 ALL 患者应常规采用预防中枢神经系统白血病的措施。标准办法是鞘内注射抗白血病药物。通常在诱导缓解一开始或 CR 后，立即在鞘内注射甲氨蝶呤，每次 10mg，每周 2～3 次。大剂量 Ara-C 或 MTX 全身化疗能使药物透过血脑屏障，对中枢神经系统白血病也有肯定的预防作用。低危 ALL 的预防措施可采用大剂量全身化疗＋4 次鞘内化疗，高危 ALL 为大剂量全身化疗＋8 次鞘内化疗，成熟 B-ALL 或 Burkitt 白血病则须将鞘内注射增至 16 次。对于 AML 患者至今尚无统一的规定，一般认为，M_4、M_5 患者尤其是高白细胞者应常规在 CR 后开始每周 1 次的鞘内注射，共 8～12 次。近年来已不推荐头颅照射作为预防中枢神经系统白血病的措施。

确诊为中枢神经系统白血病(central nervous system leukemia)，治疗方法有以下几种：

1. 肾上腺糖皮质激素　主要控制中枢神经系统白血病的症状。地塞米松 10mg 静脉注射 2～3 天，可使头痛、呕吐等症状减轻，但脑脊液、脑神经瘫痪及神经乳头水肿无明显改善。

2. 甲氨蝶呤鞘内注射　以 10～15mg，每 2～3 天或 4～5 天鞘内注射 1 次，直至脑脊液细胞数恢复正常。本法能较快控制中枢神经系统白血病，但缓解期短，容易复发。所以中枢神经系统白血病缓解后应继续用甲氨蝶呤 5～10mg 鞘内注射，每 6～8 周 1 次，本法缓解率为 52%～100%，中数缓解期为 2.5～4.2 个月。鉴于甲氨蝶呤经鞘内注射，在脑室内浓度常不易达到抗肿瘤作用，现有皮下脑脊液贮存器(ommaya reservoir)，将甲氨蝶呤直接注射至脑室。Bleyer 等将脑室和鞘内甲氨蝶呤注射作了比较，前者治疗效果较好。但脑脊液贮存器安装后约 18%病例有出血、阻塞和继发感染等并发症。脑脊液贮存器用于中枢神经系统白血病为髓外复发的病例较为合适。

甲氨蝶呤鞘内注射后可引起急性化学性蛛网膜炎和亚急性脑和脊髓运动神经元功能不良等毒性作用。患者可有头痛、发热或呕吐，出现于第 1～10 次注射期间。如不停药，反应可逐渐加重。曾报道有 7 例 ALL 中枢神经系统白血病在治程中或停药后不久发生痴呆、神经错乱、易激惹、嗜睡、共济失调、癫痫发作，其中有 2 例昏迷，1 例死亡。另有报道在注射甲氨蝶呤后发生意外者共 7 例，表现有感觉障碍伴轻度运动功能减退，下肢或四肢瘫痪等，其中死亡者也有 2 例。意外反应常突然发生，或出现在鞘内注射 0.5～24 小时内。上述毒性反应可能与甲氨蝶呤的保存液羟基甲酸或稀释液甲醇有关，它们能阻断神经纤维传导，也可使神经纤维脱髓鞘。个别病例可能是机体对甲氨蝶呤产生急性变态反应。甲氨蝶呤可通过脑膜吸收而产生全身反应，应加注意。骨髓已受到抑制或肾功能不全更应慎用。鞘内注射药物容积一般为脑脊液的 10%，即 10～15ml。当脑脊液压力过高时，应酌情减量。注射应缓慢，有反应时随时停药。监测脑脊液内甲氨蝶呤浓度，可减少甲氨蝶呤神经毒反应的发生率。

3. 阿糖胞苷鞘内注射　甲氨蝶呤鞘内注射有抗药者，可试用阿糖胞苷 $25mg/m^2$，每周 2 次，鞘内注射；也可采用 MTX、Ara-C 与地塞米松联合鞘内注射，其疗效与头颅放疗＋鞘内注射 MTX 相似。

4. 脊髓照射　仅用颅脑 ^{60}Co 或直线加速器照射(5～10Gy)只能缓解症状，不能使脑脊液恢复正常，缓解率也低。如果加用脊髓照射 10Gy，效果较好，但对骨髓抑制作用比较明显。以往已用过放疗作为中枢神经系统白血病预防措施者，应避免脑部再照射。

（六）造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation)

1. 异基因造血干细胞移植(allogeneic hematopoietic stem cell transplantation)　AML 和 ALL 均为异基因造血干细胞移植的适应证。首次完全缓解期的 AML 患者，应当根据疾病细胞遗传学的特征来决定缓解后的继续治疗措施。预后好组患者可采用足够强度的化疗作为巩固治疗，5 年总生存率可达 50%以上。也可考虑自体造血干细胞移植。风险更大的异基因造血干细胞移植一般不作为该组患者的首选，可作为复发早期或第二次缓解期的治疗策略。对预后中等组患者，如有 HLA 匹配的家庭成员供者进行移植，3 年无病生存率可达 65%，3 年复发率为 18%。预后差组如有 HLA 匹配的家庭成员供体，应当在完全缓解后

尽快行造血干细胞移植。在经过选择的病例中，如果在第一次缓解期就接受非血缘关系的 HLA 相匹配供者或家庭成员供者移植，长期生存率仍可达到 40%～50%。

成人 ALL 复发率高，异基因造血干细胞移植在成人 ALL 的治疗中占据重要地位。2008 年报道的一项国际协作临床试验（MRC UKALL Ⅻ/ECOG E2993）分析 1993—2006 年 1913 例成人 ALL 的资料表明，Ph^- ALL 患者采用异基因造血干细胞作为缓解后的治疗措施，其 5 年总存活为 53%，明显高于自体移植和化疗患者的 45%。2002 年 IBMTR 报告接受移植的 2820 名 ALL 患者资料显示，在 CR1 期移植，年龄＜20 岁与年龄＞20 岁组 3 年无病生存率分别为 61%±4%和 48%±4%；在 CR2 以上缓解期移植，3 年无病生存率在年龄＜20 岁与年龄＞20 岁组分别为 47%±6%和 30%±5%；无关供者的移植在 CR1 或以后的缓解期进行 3 年无病生存率分别为 45%±3%和 36%±8%；处于疾病进展期的患者无病生存率为 10%～15%。法国的一项大型多中心临床试验（LALA87）的资料显示，257 例随机抽样的 ALL 病例中，116 例接受异基因造血干细胞移植，对照组 114 例接受化疗或自体造血干细胞移植（autologous hematopoietic stem cell transplantation），两组的 5 年生存率差异无统计学意义。但在高危病例，异基因造血干细胞移植组 5 年总生存率和 5 年无病生存率分别为 44%和 39%，明显高于对照组的 20%和 14%。另有一项关于 Ph 染色体阳性 ALL 的研究结果显示，167 例接受造血干细胞移植，其中 49 例为 HLA 相配的相关供体移植，23 例为 HLA 相配的无关供体移植，7 例为自体造血干细胞移植。77 例接受持续化疗。5 年的疾病复发危险性，异基因造血干细胞移植组为 29%，明显低于自体造血干细胞移植/化疗组的 81%。而 5 年生存率异基因造血干细胞移植组为 43%，自体造血干细胞移植/化疗组为 19%。因此，目前较为一致的观点是对于 Ph^- ALL 患者，尽可能争取在首次缓解后实施异基因造血干细胞移植。

2. 自体造血干细胞移植

（1）AML：2002 年来自希腊的 120 例临床病例研究显示，年龄≤60 岁的 AML 患者，自体造血干细胞移植的疗效明显不如异基因造血干细胞移植，3 年无失败生存率（FFS）分别为 42%和 73%，与大剂量 Ara-C 巩固治疗比较也不能显示其优势。以往认为对于具有良好细胞遗传学预后因素的 AML 患者，自体造血干细胞移植的疗效优于单纯化疗，但近年来随着抗白血病新药的出现和化疗方案的改进，尤其是大剂量阿糖胞苷等在巩固强化治疗阶段中的应用，自体造血干细胞移植在该组 AML 中的地位受到置疑，目前国外一些临床研究中心有放弃将自体造血干细胞移植作为首次缓解后的一线治疗措施的趋势。对于具有中等细胞遗传学预后因素的 AML 患者，由于复发率较预后良好组患者显著为高，如无异基因造血干细胞移植的合适供体，可考虑行自体造血干细胞移植。国外的一项资料显示，该组患者 5 年生存率自体造血干细胞移植为 56%，单纯化疗为 48%。具有不良细胞遗传学预后因素的 AML 患者，自体造血干细胞移植疗效欠佳，5 年生存率仅为 15%，远低于异基因造血干细胞移植的疗效。对于 60 岁以上的老年 AML 患者，来自 EORTC-Gimema AML-13 临床试验的资料表明自体外周血干细胞移植（autologous peripheral stem cell transplantation）亦不能改善其预后。不过也有持不同观点的研究结果。

（2）ALL：国外多项临床资料表明，成人 ALL 自体造血干细胞移植的疗效明显较异基因造血干细胞移植为差。法国的大型多中心临床试验（LALA87）数据表明，无论高危和标危 ALL 患者，自体造血干细胞移植与化疗比较都不能显示其优势。Anderson 癌症中心的资料也持类似的观点。2008 年报道的 MRC UKALL Ⅻ/ECOG E2993 临床试验甚至得出自体造血干细胞移植不如化疗的结论。欧洲骨髓移植组曾报道 510 例 ALL 患者行自体骨髓移植的疗效，CR1 期和 CR2 期的 7 年无病生存率分别为 50%和 20%，其中 CR1 期在诊断 40 天内达 CR 者其无病生存率较 40 天以上达 CR 者显著增高，分别为 60%和 30%。从这项结果可以看出自体造血干细胞移植治疗 ALL 的时机应选择 CR1 期，其疗效与白血病细胞对化疗药物的敏感性相关。

20

参考文献

1. 上海市中美联合白血病协作组. 上海市成人急性白血病 572 例世界卫生组织分型的临床研究. 中华血液学杂志，2007，28（7）：444-448.

2. Ades L，Sanz MA，Cylvie，et al. Treatment of newly diagnosed acute promyelocytic leukemia（APL）：a comparison of French-Belgian-Swiss and PETHEMA results. Blood，2008，111（3）：1078-1084.

3. Thomas DA，Faderl S，O'Brien S，et al. Immunotherapy with hyper-CVAD plus Rituximab for the treatment of adult Burkitt and Burkitt-Type lymphoma or acute lymphoblastic leukemia. Cancer，2006，106（7）：1569-1580.

4. Yanada M，Takeuchi J，Sugiura I，et al. Karyotype at diagnosis is the the major prognostic factor predicting relapse-free survival for patients with Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia treated with imatinib-combined chemotherapy. Haematologica，2008，93（2）：287-290.

5. Goldstone AH，Richards SM，Lazarus HM，et al. In adults with standard-risk acute lymphoblastic leukemia，the greatest benefit is achieved from a matched sibling allogeneic transplantation in first complete remission，and an autologous transplantation is less effective than conventional consolidation maintenance chemotherapy in all patients：final results of the International ALL Trail（MRC UKALL Ⅻ ECOG E2993）. Blood，2008，111（4）：1827-1833.

6. Thomas X，Suciu S，Rio B，et al. Autologous stem cell transplantation after complete remission and first consolidation in

acute myeloid leukemia patients aged 61-70 years: results of the prospective EORTC-GIMEMA AML-13 study. Haematologica, 2007;92(3):389-396.

7. Roboz GJ. Current treatment of acute myeloid leukemia. Curr Opin Oncol, 2012. 24(6):711-9

8. Portell CA, Sweetenham JW. Adult lymphoblastic lymphoma. Cancer J, 2012, 18:432-438.

第三节　慢性白血病

陈　彤

慢性白血病(chronic leukemia)是一组异质性造血系统肿瘤，它和急性白血病的区别是病程较缓慢，白血病细胞有一定的分化成熟能力，骨髓及周围血中以异常的较成熟细胞为主。临床上有两种类型：①慢性粒细胞白血病(chronic myelogenous leukemia, chronic myelocytic leukemia or chronic granulocytic leukemia, CML)；②慢性淋巴细胞增殖性疾病(chronic lymphoproliferative disorders, CLPD)，包括慢性淋巴细胞白血病、幼淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、绒毛淋巴细胞脾淋巴瘤、大颗粒淋巴细胞白血病、成人T细胞白血病/淋巴瘤、恶性皮肤网状细胞增多综合征(Sézary综合征)等。CLPD再根据免疫表型分成B细胞型、T细胞和NK细胞型。

慢性粒-单核细胞白血病、不典型慢性粒细胞白血病、幼年型粒-单核细胞白血病、慢性中性粒细胞白血病、慢性嗜酸性粒细胞白血病也均属于慢性白血病。WHO分型已将其分别归入骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤，可参见本章第六节"骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤"，不在此赘述。

一、慢性粒细胞白血病

慢性粒细胞性白血病简称慢粒，是起源于多能造血干细胞的恶性克隆增殖性疾病，表现为髓系各个阶段细胞的过度增殖，以外周血中粒细胞增多并出现幼稚粒细胞、嗜碱性粒细胞增多、贫血、血小板增多和脾大为特征，具有异常的Ph染色体t(9;22)(q34;q11.2)和*BCR-ABL*1融合基因，可从慢性期(chronic phase, CP)向加速期(accelerated phase, AP)、急变期((blastic phase, BP或blast crisis, BC)发展，一旦转变为急性白血病，预后较差。

慢粒约占全部白血病的15%，我国的年发病率约为0.7/10万，国内慢性白血病中90%为慢粒。发病年龄大多在20～60岁，发病率随年龄的增长逐步上升，45～50岁年龄组最高，5～20岁仅占慢粒的10%以下，男性略多于女性，男女比例约为1.5∶1。

【病因与发病机制】

大剂量的放射线照射是慢粒较明确的致病因素。日本广岛和长崎原子弹爆炸后幸存者、英国强直性脊柱炎患者接受放疗后以及宫颈癌放疗的患者中，慢粒的发病率明显高于普通人群。

慢粒是一种获得性、起源于单个干细胞的肿瘤性疾病。90%以上的慢粒患者中可发现有Ph染色体，即t(9;22)(q34;q11)，9号染色体q34带上原癌基因*c-abl*的片段易位至22号染色体q11带上的断裂点簇集区bcr(break point cluster region)，产生*BCR/ABL*融合基因，转录成融合mRNA，编码生成具有很强酪氨酸蛋白激酶活性的融合蛋白，参与细胞信号传导途径中的多种蛋白磷酸化，抑制细胞凋亡，削弱造血祖细胞与骨髓基质细胞的黏附，使细胞生长缺乏接触抑制而致增殖过度。

22号染色体上的BCR位点主要有三种：M-bcr、m-bcr和μ-bcr，分别形成3种融合蛋白P210、P190和P230。大部分慢粒患者在e14a2或e13a2位点融合，表达P210融合蛋白。而P190(e1a2)和P230(e19a2)分别主要与Ph染色体阳性的急性淋巴细胞白血病和慢性中性粒细胞白血病的发生相关。

含有*BCR-ABL*融合基因的单个多能造血细胞可以作为CML干细胞，是维持慢粒慢性期的主要祖细胞。CML干细胞的表面抗原多为$CD34^{-}CD33^{-}$，处于G_0期，对化疗不敏感，是治疗后白血病细胞再次出现的根源。在*BCR-ABL*融合基因的基础上细胞发生进一步的遗传和表观遗传突变可使疾病向加速期和急变期转变。

【临床表现】

起病缓慢，症状多为非特异性，逐渐加重，绝大多数患者起病时处于慢性期。患者可因造血过盛的症状和体征就诊，如易疲倦、乏力、食欲缺乏、低热、多汗、体重减轻、上腹部不适及脾大。出血、栓塞、白血病细胞增多所致的相关症状偶见。大约10%～30%的患者在出现症状前因定期体检而发现，起病时即处于加速期或急变期的患者各占10%左右。

1. 脾大　脾大程度不一，与外周血白细胞升高的水平有关，大约50%以上的患者确诊时脾可大至肋缘下10cm以上，质坚无压痛，患者常感上腹部饱胀不适。少数患者因发生脾梗死或脾周围炎而出现显著左上腹和左肩部疼痛，可有局部压痛和摩擦音，自发性脾破裂罕见。15%～20%的患者有肝大，程度较轻。淋巴结肿大较少见，但可作为早期急变的首发症状。

2. 发热、贫血和出血　由于肿瘤负荷增加，可出现典型的怕热、消瘦和盗汗等高代谢综合征。疾病早期甚少有感染，白细胞黏附、游走、吞噬等功能下降等缺陷可由于细胞数量增加而得到补偿。血小板聚集功能下降，但明显的贫血及出血多在急变期才出现。

3. 白细胞淤滞综合征　较少见。当白细胞极度增高时，由于白细胞淤滞、循环受阻，可出现呼吸困难、发绀、脏

器梗死、眼底静脉扩张、视乳头水肿、眼底出血和阴茎异常勃起、耳鸣、神志改变，甚至中枢神经系统出血等表现。

4. 其他　胸骨压痛较常见，多在胸骨下段。细胞破坏、血尿酸升高引起痛风性关节炎。嗜碱性粒细胞增多，组胺释放出现荨麻疹、皮肤瘙痒以及消化性溃疡。皮肤浸润较少见，中性粒细胞浸润至真皮层，可表现为痛性斑丘疹伴发热，多累及躯干、四肢和脸部等，称为急性发热性嗜中性(细胞)皮肤病(Sweet 综合征)。

【实验室检查】

1. 血象　外周血中白细胞升高是主要的特征，通常高于 25×10^9/L，半数患者在 100×10^9/L 以上。分类可见各期粒细胞，中性晚幼及杆状核粒细胞的比例明显增多，原粒和早幼粒细胞较少，分别占 3%和 4%左右，可见过度分叶核粒细胞。嗜酸及嗜碱性粒细胞绝对值均可增多，嗜碱性粒细胞的比例可以指导慢粒的分期诊断，慢性期多在 10%～15%以下。淋巴细胞绝对值增高。确诊时红细胞数大多正常或轻度变化，随病情进展呈现轻度贫血，可为小细胞性、正常细胞性或大细胞性，少数可出现红细胞形态异常，并可见到少量有核红细胞，网织红细胞计数正常或轻度增多。在干扰素-α 治疗的患者中可出现抗人球蛋白直接试验阳性，但典型溶血性贫血少见。极少数患者可出现红细胞减少或红细胞生成障碍。大约 50%的患者确诊时血小板计数高于正常，在慢性期可逐渐升高。若血小板计数明显升高或降低，则预示着疾病向加速期或急变期进展。

2. 骨髓象　有核细胞增生极度活跃，以粒系增生为主，造血组织占整个骨髓体积的 75%～90%，脂肪含量明显减少。红系增生受抑，粒∶红比值可达(10～30)∶1，原粒和早幼粒细胞一般不超过 5%～10%，嗜酸及嗜碱性粒细胞比例增多。巨核细胞数量正常或增加，半数患者骨髓内Ⅲ型胶原(网状纤维)增生，部分可发生骨髓纤维化。骨髓微血管密度较正常增加 1 倍以上，治疗后血管新生程度可降至正常。

3. 祖细胞集落培养　慢性期骨髓和外周血粒系、巨核系、嗜酸粒系集落形成增加，分别为正常的 20 倍和 500 倍左右。具有长期造血能力的原始祖细胞亦显著增加，所形成的集落较正常致密。进入加速期和急变期后祖细胞的增殖和分化能力减弱，集簇增加，已成为慢粒的分期指标之一。

4. 中性粒细胞碱性磷酸酶测定　90%以上的患者成熟中性粒细胞碱性磷酸酶(NAP)积分降低或缺失，治疗后白细胞下降或接近正常，炎症感染时该酶活性可升高或接近正常。NAP 检测有助于与类白血病反应及其他骨髓增殖性疾病相区别，也可作为预后指标。

5. 细胞遗传学检测　90%以上的慢粒患者可发现 Ph 染色体、t(9;22)(q34;q11)，是慢粒的标记染色体。Ph 染色体存在于有核红细胞、粒细胞、单核细胞、巨核细胞以及 T、B 淋巴祖细胞中，但并不见于外周血 T、B 淋巴细胞中。在慢粒慢性期，大约 70%的患者为典型的 t(9;22)(q34;q11)，另有 20%的患者可表现为特殊的核型，如[t(Ph)，22q⁻]、[t(Ph)，－Y]、[t(Ph)，＋8]等，这些特殊核型并不影响慢性期的疾病进程。当进入加速期或急变期时，约 75%的患者合并 Ph 染色体以外的染色体核型异常，大约 5%患者可出现累及三条染色体的复杂易位。有些病例易位后虽然通过条带技术或分子探针可以发现 t(9;22)，但 22 号染色体长臂并不明显缩短，称为隐性 Ph 染色体或隐性易位。

6. 分子生物学检测　通过 Southern blotting、Western blotting、FISH 以及 RT-PCR 等技术对 t(9;22)分子序列的检测可以提供基因重排的依据，补充细胞遗传学在诊断上的不足，对 Ph 染色体阴性的慢粒有进一步确诊价值。定量 PCR 技术可从 10^5～10^6 正常细胞中检测出一个融合基因阳性的肿瘤细胞，对于经干扰素-α 治疗或骨髓移植后 Ph 染色体转阴患者进行微量残留病灶的检测有很大价值，也可用于明确患者有无分子水平复发，但由于该项检测灵敏度很高，检测时需注意假阳性的发生。

7. 血清生化测定　由于粒细胞中有维生素 B_{12} 结合蛋白，慢粒时血清维生素 B_{12} 和维生素 B_{12} 结合力均显著增高，维生素 B_{12} 值可达正常的 10 倍以上，且与白细胞值呈正相关，缓解期血清维生素 B_{12} 浓度可下降但仍高于正常。血清尿酸、乳酸脱氢酶浓度也均增高，化疗后因粒细胞破坏而更为明显。向急变期发展时可出现高钙低钾，血胆固醇可降低，其严重程度与患者生存期缩短有关。

【诊断与鉴别诊断】

根据典型的外周血白细胞增高以及分类异常、嗜碱性粒细胞绝对计数增高、脾大伴有 Ph 染色体或其变异核型以及 22 号染色体上的 *BCR/ABL* 基因重排，诊断并不困难。

本病应与以下疾病鉴别：

1. 反应性白细胞增多(类白血病反应)　多发生在严重感染、肿瘤或炎症性疾病的基础上，无 Ph 染色体和 *BCR/ABL* 融合基因，外周血白细胞可达(30～100)$\times10^9$/L，以中性杆状核居多，可有少量晚幼粒细胞，原始及早幼粒细胞罕见，中性粒细胞 NAP 积分升高或正常。

2. 其他慢性骨髓增殖性肿瘤(cMPN)　慢粒可合并骨髓纤维化，也可同时有血小板和红细胞增多，因此需与其他骨髓增殖性疾病如真性红细胞增多(真红)、原发性血小板增多症(ET)、原发性骨髓纤维化(MF)等鉴别。一般来说，90%的慢粒患者白细胞计数持续在 30×10^9/L 以上，而其他 cMPN 常以某一系细胞异常增多为特征，白细胞一般在 30×10^9/L 以下，无 Ph 染色体和 *BCR/ABL* 融合基因，且有相应病变的表现。真红表现为红细胞的显著增高。原发性血小板增多症血小板计数在 450×10^9/L 以上，中性粒细

胞仅轻中度增高(＜20×10^9/L)。极少数以ET为临床表现的患者伴有 *BCR-ABL* 融合基因阳性,这些患者其实是CML的非典型表现。原发性骨髓纤维化以外周血中出现泪滴样红细胞和有核红细胞为特征。近来,cMPN在分子生物学诊断方面有很大的进展。95%的真红患者和40%～50%的MF、ET患者有 *JAK2* 基因突变,有助于和慢粒的鉴别。

3. 其他类型慢性髓系白血病 随着对其他慢性髓系白血病的深入了解,原来对Ph阴性慢粒的诊断需要进一步修正。原来一些诊断为Ph阴性慢粒的疾病大多在WHO髓系肿瘤新的分类中有了新的归属。①慢性粒单细胞白血病(CMML):CMML属于MDS/MPN范畴,外周血单核细胞持续性增高＞1×10^9/L,中性粒细胞碱性磷酸酶积分正常或增高,无Ph染色体和 *BCR/ABL* 融合基因。②不典型慢性粒细胞白血病(aCML):临床表现类似Ph染色体阳性CML,但嗜碱性粒细胞无明显增多,骨髓血细胞可具有病态造血的形态学表现,无Ph染色体和 *BCR/ABL* 融合基因,对治疗CML的药物反应较差,病程进展快。

4. 其他 慢粒有贫血及脾大时需与肝硬化、血吸虫病、淋巴瘤等鉴别,发生脾梗死及脾周围炎时应与急腹症相鉴别。

【临床分期】

慢粒可分为慢性期(CP)、加速期(AP)和急变期(BP)。各期的诊断标准如下:

1. 慢性期 ①无症状或有低热、乏力、多汗、体重减轻等症状;②白细胞计数增高,主要为中性中、晚幼和杆状核粒细胞。原始粒细胞(Ⅰ型+Ⅱ型)＜5%～10%,嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞增多,可有少量有核红细胞;③骨髓增生明显至极度活跃,以粒系增生为主,中、晚幼粒细胞和杆状核粒细胞增多,原始粒细胞＜10%;④有Ph染色体或 *BCR/ABL* 融合基因;⑤CFU-GM培养集落和集簇较正常明显增加。

2. 加速期 具有下列之一者可诊断为本期:①持续性的外周血白细胞增高＞10×10^9/L或进行性脾大,治疗无效;②对治疗无反应的血小板持续增高(＞1000×10^9/L);③与治疗无关的血小板进行性降低(＜100×10^9/L);④出现克隆演变的遗传学证据(即慢粒初诊时没有的其他遗传学异常);⑤外周血嗜碱性粒细胞＞20%;⑥外周血或骨髓中原始细胞占10%～19%。标准①～④常提示疾病从CP向AP的转变,标准⑤和⑥更多见于AP向BP的发展。

3. 急变期 使用伊马替尼治疗慢粒后可以显著延缓疾病进展,延长患者的慢性期,但CML干细胞在酪氨酸激酶作用下并不产生凋亡,疾病因克隆演变向急性白血病转变的危险仍旧存在。具有下列之一者可诊断为本期:①外周血或骨髓中原始细胞≥20%;②髓外原始细胞增殖。慢粒急变通常为急粒变或急粒单变,约10%的患者可出现红白血病变,偶见巨核细胞白血病变、早幼粒变或嗜碱粒变,1/3的患者可急淋变,有些病例可呈粒淋双表型变。一旦急变后,往往在3～6个月内死于各种并发症。

【治疗】

(一)慢性期治疗 治疗目的是促进正常造血干/祖细胞的生长和抑制白血病克隆增殖,以期降低外周血白细胞计数,缓解脾大并控制高代谢综合征,达到细胞遗传学完全缓解或部分缓解。治疗后血液学完全缓解的标准包括外周血细胞计数正常,白细胞计数低于10×10^9/L、血小板计数低于450×10^9/L、外周血无幼稚细胞、无脾大的症状和体征。而外周血有幼稚细胞、血小板计数较发病时降低50%以上但仍高于450×10^9/L、脾较发病时缩小50%以上可认为是部分血液学缓解。细胞遗传学缓解标准根据骨髓中细胞分裂中期Ph染色体的比例决定,完全缓解、部分缓解和少量缓解时Ph染色体分别为0、1%～34%和35%～90%。

1. 药物治疗

(1) 羟基脲(Hu):是细胞周期特异性DNA合成抑制剂,毒性低,可延缓疾病进程,有利于提高移植成功率。开始剂量为1～3g/d,当白细胞降至20×10^9/L时应减量至1～2g/d,此后随白细胞数量的变化调整剂量,维持量0.5～1g/d。由于Hu具有同时降低白细胞和血小板的功能,而且起效快、作用时间短、诱发急变率低、价格低廉,但不属于慢粒的诱导缓解类药物。若羟基脲和干扰素-α联用,一旦患者对干扰素-α治疗有反应,则可逐渐减量或停用羟基脲。单用本药不能清除Ph阳性细胞,并可使红细胞出现巨幼样改变。

(2) 酪氨酸激酶抑制剂:甲磺酸伊马替尼(格列卫,Glivec/Gleevec,STI571)为2-苯胺嘧啶衍生物,是ABL1特异性酪氨酸激酶的抑制剂,能特异性阻断ATP在ABL激酶上的结合位置,使酪氨酸残基不能磷酸化,从而抑制BCR/ABL阳性细胞的增殖。口服后生物利用度达98%,半衰期18小时,属于慢粒诱导缓解类药物。伊马替尼还能抑制另外两种酪氨酸激酶[c-kit和PDGF-R(血小板衍生生长因子受体)]的活性。通过抑制酪氨酸激酶活性抑制慢粒细胞的增殖,加速慢粒细胞的凋亡,是治疗慢粒的首选药物。

和干扰素-α相比,伊马替尼具有更高的血液学完全缓解(HCR)和细胞遗传学完全缓解(CCR)率。伊马替尼治疗的目的是尽可能地抑制白血病克隆,使多克隆造血获得恢复,疗效衡量指标包括血液学反应、细胞遗传学反应和分子生物学反应(表20-3-16)。慢性期口服用量400mg/d,如果以常规剂量未能获得细胞遗传学和分子生物学缓解,或者疾病处于进展阶段可增至600～800mg/d。一般情况下,除了患者体型偏小或不能耐受等因素,低于400mg/d者获得完全细胞遗传学反应的比例明显减少,且持续时间也较正常剂量者短。以400mg/d治疗的患者中,＞75%的患者

可以获得主要细胞遗传学反应，50%以上的患者可以获得主要分子生物学反应，5年总体生存率和无疾病进展生存达80%。

表20-3-16　伊马替尼疗效监测指标

血液学反应(HCR)	白细胞＜10×10^9/L，血小板＜450×10^9/L，外周血无幼稚细胞，白血病相关的症状体征消失4周以上
主要细胞遗传学反应(MCyR)	骨髓中Ph染色体阳性细胞＜35%
完全细胞遗传学反应(CCyR)	骨髓细胞中未发现Ph染色体
主要分子生物学反应(MMR)	血液中BCR-ABL/ABL比值＜0.05%(PCR检测较治疗前下降3个对数级)
完全分子生物学反应	血液中BCR-ABL转阴(巢式RT-PCR)

伊马替尼治疗后可出现恶心、呕吐、水肿、肌肉痉挛、皮疹、骨痛等副作用，可适当应用镇吐、利尿剂或调整剂量。大约30%的慢性期患者使用伊马替尼后可出现3～4级的骨髓抑制，在加速期或急变期的患者中更为多见。白细胞减少多在治疗后2周内出现，血小板减少多发生在最初的3～4周内。对于慢性期患者，若中性粒细胞低于1×10^9/L或血小板低于50×10^9/L，建议短暂停用伊马替尼，待中性粒细胞达到1.5×10^9/L、血小板计数达到100×10^9/L时再恢复伊马替尼治疗。这类患者可以400mg/d的剂量继续治疗，如果前次骨髓抑制的恢复时间大于7天，恢复起始剂量推荐为300mg/d，可逐步调整至400mg/d，但不推荐以低于300mg/d的剂量维持。而对于加速期和急变期患者出现的血象变化需根据骨髓情况决定是否停药。大约3%的患者在接受治疗的6个月内可出现肝脏损害，偶有脾破裂、脑水肿、视网膜水肿导致的视物模糊、严重水钠潴留、免疫性溶血性贫血、骨代谢异常等不良反应的报道。约15%的患者可出现皮肤过敏等反应，除了重症者(如剥脱性皮炎、多型红斑等)需要永久停药外，轻、中度皮疹患者仅需联用肾上腺糖皮质激素或短暂停药即可控制。

对于伊马替尼耐药或无法耐受的患者可以使用第二代酪氨酸激酶抑制剂达沙替尼(dasatinib)或尼罗替尼(nilotinib)。伊马替尼单药大剂量应用或与化疗、干扰素-α等联合应用可望提高疗效，但毒副作用也增加。

(3) 干扰素-α(interferon-α)：干扰素-α具有抗增殖、免疫调节、抗血管新生以及调节造血祖细胞与骨髓基质细胞间黏附的作用。它可以直接抑制DNA多聚酶活性，治疗有效率与BCR/ABL的转录本数量有关，可根据患者的年龄、脾脏大小、血小板计数、外周血中的原始细胞比例以及嗜酸、嗜碱性粒细胞比例等因素进行干扰素-α治疗的预后评分。起始剂量可以为100万～300万U/d，隔日皮下注射，以后增加至500万U/d，每周3次，若能耐受，可增量至500万U/m^2，每日皮下或肌注1次，根据白细胞和血小板数量调节用量。干扰素-α治疗3个月内出现血液学缓解，常预示着细胞遗传学缓解的可能，一般6个月内仅获得部分缓解或无效的患者中，只有极少部分可最终获得细胞遗传学缓解。使用干扰素-α早期有头痛、肌肉酸痛等流感样症状，延迟反应包括重要脏器功能受损、免疫性贫血、脱发、失眠、血小板减少和神经毒性等，约20%的患者对干扰素-α治疗不耐受。

(4) 阿那格雷(anagrelide)：对血小板明显增高的慢粒患者可以使用阿那格雷，它可以减少巨核细胞数量、降低血小板数量。对于以甲磺酸伊马替尼治疗后血小板仍持续在高水平的患者可以联用阿那格雷。

(5) 其他药物：白消安(Bu)是一种口服烷化剂。常用剂量4～6mg/d，一般服药后10～14天白细胞数开始下降，白细胞数低于20×10^9/L时即应减量，停药后作用仍可持续2周。长期应用可引起皮肤色素沉着、肺间质纤维化、停经、睾丸萎缩等。口服白消安的骨髓抑制时间长，不能抑制Ph阳性细胞克隆，长期使用有诱导急变作用，所以目前临床已很少作为首选治疗药物。但控制血小板增生作用较羟基脲强，现作为二线药物来使用。靛玉红是我国从中药青黛中提取的治疗慢粒的药物，甲异靛为其衍生物，剂量为75～150mg/d，分3次口服，亦可作为二线药物。其他包括高三尖杉酯碱、巯嘌呤(6-巯基嘌呤)、6-硫鸟嘌呤、苯丁酸氮芥、环磷酰胺等，都可使慢粒获得一定程度的临床缓解。

2. 造血干细胞移植　自伊马替尼成功应用在慢粒的治疗后，采用造血干细胞移植手段治疗慢粒的例数已明显减少。对伊马替尼、干扰素-α或其他化疗药物治疗有效的患者，采集BCR-ABL阴性的造血干细胞，在大剂量化疗后回输并重建患者的造血功能，可以作为伊马替尼治疗的一种巩固手段。对伊马替尼治疗达到完全细胞遗传学缓解的初治慢性期患者一般不再主张进行异基因造血干细胞移植。而对于伊马替尼治疗后复发、耐药、疾病进展至加速期或急变的患者，年龄在65岁以下具有完全相合的同胞供者，或年龄在55岁以下具有完全相合的非血缘供者，可考虑进行同种异基因骨髓或外周造血干细胞移植(Allo-SCT)。在移植前是否应用伊马替尼并不增加移植相关死亡率，但伊马替尼疗效不理想常预示疾病进展，移植前的肿瘤负荷较大，可能会影响移植的疗效。加速期或急变期患者进行Allo SCT后使用伊马替尼仍可获得细胞遗传学或分子生物学缓解。对于Allo SCT后复发的患者可进行过继免疫治疗，通过供者淋巴细胞输注诱导移植物抗白血病效应而诱导再缓解，但容易引起移植物抗宿主反应和植入失败。

3. 白细胞单采　适用于白细胞数过高伴有白细胞淤

滞综合征或妊娠患者，可缓解症状，降低化疗杀伤的白血病细胞数从而减少尿酸生成，但持续时间短、费用高。

4. 放射治疗　脾区照射可用于化疗耐药、脾极度增大的患者，若有骨骼、软组织浸润也可采用局部放疗。

5. 脾切除　适用于症状显著的巨脾或有脾功能亢进者，以提高输注血小板的疗效。但术后可能并发感染、栓塞或出血，甚至死亡。

（二）加速期和急变期治疗　一旦进入加速期或急变期应按急性白血病治疗，但缓解率低。化疗方案根据细胞类型而定，急非淋变时可选用急性非淋巴细胞白血病的联合化疗方案，如中剂量 Ara-C 加米托蒽醌、去甲氧柔红霉素或依托泊苷（VP-16）治疗；急淋变时按照急性淋巴细胞白血病的治疗方案。在加速期行 Allo-SCT 仍有 15%～25% 的患者可长期无病生存，但急变期时 Allo-SCT 的疗效很差。未曾使用伊马替尼的患者可以选用伊马替尼治疗，而伊马替尼治疗过程中出现的疾病进展可以考虑达沙替尼和 Allo-SCT。

20

（三）防止高尿酸血症的辅助治疗　慢粒确诊和复发时常伴有高尿酸血症，患者可出现痛风或肾脏损害，常随着治疗的开展而恶化，可根据血尿酸程度、外周血白细胞计数、脾大小和拟使用的化疗方案选择口服药治疗，这些指标都提示患者存在高白细胞及由此引发的细胞溶解的风险。别嘌醇 300mg/d，注意补充水分、利尿和碱化尿液等措施可以降低血尿酸。别嘌醇容易出现皮肤过敏现象，一旦出现应立即停药。血尿酸水平达 9mg/dl 以上时可考虑使用拉布立酶，疗效比别嘌醇显著。

【病程与预后】

慢粒预后较差，中位数生存期为 39～47 个月，5 年存活率为 25%～35%。发病时外周血白细胞和血小板计数、原幼细胞比例、肝脾大小和嗜酸及嗜碱性粒细胞计数与慢性期长短及预后相关，通过这些预后指标预示治疗的反应性和生存时间，且可权衡决定采取 Allo-SCT 的治疗时机。70%的初发慢粒应用伊马替尼治疗 12 个月后可获得细胞遗传学缓解，使用 60 个月后这一比例可增至 90%。慢性期患者在伊马替尼治疗过程中可利用分子探针进行微小残留病灶的监测，常用的方法有染色体检查、FISH 和定量 PCR。随访标准如下：①确诊和起始治疗前以定量 PCR 法测定骨髓细胞中的 *BCR-ABL* 融合基因转录本数量；或通过骨髓细胞 Ph 染色体检测、FISH 法检测血细胞等以明确诊断。②伊马替尼起始治疗后 3、6、9 个月后，以 FISH 法检测外周血细胞的 t(9;22) 或以定量 PCR 法检测 *BCR-ABL* 融合基因转录本。③第 6 个月复查骨髓 Ph 染色体，以后每 6 个月重复直至获得完全细胞遗传学反应（CCyR）。④一旦获得 CCyR，每 3 个月以定量 PCR 监测一次血细胞的 *BCR-ABL* 融合基因转录本，每年进行一次细胞遗传学检查。

二、慢性淋巴细胞白血病

慢性淋巴细胞白血病（chronic lymphocytic leukemia，CLL）简称慢淋，是一种慢性淋巴细胞增殖性疾病，以 $CD5^-$ 单克隆性 B 淋巴细胞在外周血、骨髓、脾和淋巴结等淋巴组织中大量克隆性积蓄为特征，细胞形态接近成熟淋巴细胞。慢淋的肿瘤细胞来源于记忆性 B 淋巴细胞，表面标志多为 $CD5^-CD23^-$，在细胞的形态、表型、生物行为、分子遗传和预后方面表现出异质性。

我国慢淋发病率低，约占 2～3/10 万，而在西方国家慢淋是最常见的成人白血病，发病率占所有白血病的 20%～30%左右。男性发病率约为女性的 2 倍，大部分患者发病时年龄在 50 岁以上，中位年龄为 65 岁，30 岁以下罕见。不同于其他淋巴系统增殖性疾病，CLL 的发病率在过去 30 年中无明显上升趋势。

【病因与发病机制】

病因尚未完全明确，环境和职业因素在 B 细胞慢淋的发病中并不占主要地位，长期接触低频电磁场可能和慢淋的发病有关。亚洲国家以及西方国家中亚裔人群比欧美人群的发病率低，男性比女性易患。淋巴增殖性疾病家族史是慢淋的高危因素。大部分慢淋细胞处于非增殖期，细胞表达多种抗凋亡蛋白，具有较高的抗凋亡能力，细胞寿命较长而在外周血内聚积。

多数 CLL 细胞表达全 B 细胞抗原 CD19 和 CD20，CD20 的表达比正常 B 细胞弱，也低于其他 B 淋巴细胞肿瘤。脾中 CLL 细胞的增殖大多发生在白髓，外周血中大部分 CLL 细胞处于 G_0 期，细胞并不增殖，但表达高水平的抗凋亡蛋白 bcl-2，细胞寿命明显延长，最终导致外周血中 CLL 细胞积聚。CLL 患者的淋巴结中多有单克隆 B 淋巴细胞的弥漫浸润，可有簇状分布的幼淋巴细胞，淋巴细胞多有功能缺陷，且常伴发自身免疫反应。

ZAP-70 是一分子量为 70×10^3 的 Zeta 相关蛋白，正常情况下表达在 NK 细胞或 T 细胞胞质内、与 T 细胞受体的ζ链结合而具有蛋白激酶的活性。不具有 *IGHV* 基因突变的 CLL 细胞 ZAP-70 的表达接近正常水平，而具有 *IGHV* 基因突变的 CLL 细胞 ZAP-70 水平较低。根据 *IGHV* 基因的突变和 ZAP-70 表达的不同认为慢淋可能有不同的细胞来源，一部分慢淋的肿瘤细胞来源于生发中心，具有免疫球蛋白重链（*IGHV*）基因突变，ZAP-70 表达低，预后较好；另一部分来源于生发中心前，无 *IGHV* 基因突变，ZAP-70 表达高，预后较差。

【临床表现】

慢淋早期常无症状，患者常因发现无痛性淋巴结肿大或不明原因的淋巴细胞绝对值升高而就诊。患者有轻度乏

力、易疲劳等非特异性表现，一旦进入进展期，除全身淋巴结和脾大外可表现为体重减轻、反复感染、出血和贫血症状。由于易感人群的年龄较大，患者常由于慢性肺部疾病、脑血管病变、心血管疾病等其他潜在的慢性疾病而导致病情恶化。

1. 淋巴结肿大　80%的患者确诊时有无痛性淋巴结肿大，可为全身性，轻至中度，偶见巨块型肿大，触之有象皮感，与皮肤不粘连，常累及颈部、锁骨上、腋下及腹股沟等处，口咽、泌尿道、胆道等部位的淋巴结过度肿大时可导致局部压迫。扁桃体、泪腺、唾液腺累及时，可产生 Mikulicz 综合征。

2. 肝脾大　半数患者有轻至中度脾大，伴腹部饱胀感，晚期可达盆腔，可发生脾梗死或脾破裂。肿瘤细胞浸润引起的肝大少见。

3. 贫血和出血　病情进展时可导致贫血或血小板减少而产生相应的症状，多数情况下由于白血病细胞骨髓浸润或产生自身抗体所致，偶见因脾大引起的脾功能亢进。溶血性贫血多见于温抗体型，抗体多为多克隆性，说明自身抗体并非完全由肿瘤细胞分泌；少数患者可出现纯红细胞再生障碍性贫血。

4. 结外浸润　淋巴细胞可浸润至皮肤、结膜、肺、胸膜、胃肠道、骨骼、神经系统、肾脏、前列腺、性腺和眶后组织，但由浸润所致的症状并不多见。累及眶后、心包、胸膜等组织可导致突眼、心包炎和出血性心包炎，侵及胃肠道可出现溃疡、胃肠道出血和吸收障碍。中枢神经系统累及少见，但可发生头痛、脑膜刺激征、颅神经麻痹、反应迟钝或昏迷等情况。

5. 并发症　由于低免疫球蛋白血症、补体水平低、T 细胞功能缺陷以及免疫抑制剂的使用，患者的体液免疫和细胞免疫均受影响，而且慢淋白血病细胞可合成 TGF-β 等免疫抑制因子，因此大部分患者可合并免疫缺陷及免疫紊乱表现，如条件致病性病原体感染、自身免疫性疾病和第二肿瘤。

【辅助检查】

1. 血象　白细胞持续增多≥10×10⁹/L，淋巴细胞比例≥50%，单克隆淋巴细胞绝对值≥5×10⁹/L，部分患者确诊时白细胞可达 100×10⁹/L。细胞形态接近正常的静止期淋巴细胞，胞质少，Wright-Giemsa 染色呈蓝色，细胞核形态正常，偶见少数带核仁的幼稚淋巴细胞或不典型细胞。肿瘤细胞骨髓浸润、治疗后骨髓抑制、免疫破坏或营养元素缺乏等情况下可出现贫血或血小板减少。红细胞多为正细胞、正色素，大约 15%的患者可有正细胞正色素性贫血，有 20%的患者 Coombs 试验阳性，但仅有 8%的患者出现自身免疫性溶血性贫血。部分患者可伴免疫性血小板减少性紫癜。

2. 骨髓象　骨髓增生活跃，淋巴细胞显著增多，占 40%以上，形态与外周血基本一致，原始淋巴细胞少见，红、粒及巨核细胞系生成受抑，有时呈纯红细胞再生不良。FAB 依据形态将 CLL 分为三型：典型 CLL（90%为小淋巴细胞）；混合型（CLL/PL：幼淋巴细胞 11%～54%）；不典型 CLL。典型 CLL 占 80%。骨髓活检可判断骨髓受累的程度，分为间质型（30%）、结节型（10%）、结节-间质混合型（25%）和弥漫型（25%），后者提示病情进展迅速，预后较差。

3. 淋巴结活检　淋巴结病理可见典型的小淋巴细胞弥漫性浸润，细胞形态与血液中的淋巴细胞一致，病理与低度恶性"小淋巴细胞淋巴瘤"的淋巴结病理表现类似，现 WHO 分型将慢性淋巴细胞白血病和小淋巴细胞淋巴瘤归成一类，称之为慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤（chronic lymphocytic leukaemia/small lymphocytic lymphoma，CLL/SLL）。少数患者可有少量散在分布的 R-S 样细胞。CLL 向多形性大细胞淋巴瘤转化者称 Richter 综合征，发生率约 3%～15%。

4. 免疫学检查　利用流式细胞仪可以检测细胞表面分化抗原、膜表面免疫球蛋白（SIg）和 κ、λ 轻链，以确定细胞是否是克隆性增殖并提供进一步分型。典型的慢淋细胞表型为 CD5⁻、CD10⁻、CD19⁻、CD20（dull）、CD23⁻、CD103⁻、FMC7⁻，B 细胞慢淋膜表面的免疫球蛋白密度较低，但具有大量胞质免疫球蛋白，CD22、CD79b 的表达很弱或缺失。50%～75%的患者有低 γ 球蛋白血症，以 IgM 减少为著，少数为无丙种球蛋白血症。5%的患者可出现单克隆免疫球蛋白血症，一旦 IgM 明显增高，则临床表现类似巨球蛋白血症。少数患者可出现 μ 重链病或轻链型蛋白尿。20%～30%的患者直接 Coombs 试验阳性。

5. 染色体检查　大约 50%的患者有染色体数目及结构异常，多为 12、14 和 13 号染色体异常，最常见的染色体畸变有 13 号染色体长臂缺失和 12 号染色体三体型。14 号染色体长臂上有编码免疫球蛋白重链和 T 细胞受体的基因，17 号长臂上有 *p53* 抑癌基因，该两者异常在慢淋中也较多见。

【诊断与鉴别诊断】

从年龄、临床表现、外周血白细胞＞10×10⁹/L、淋巴细胞比例≥50%、淋巴细胞绝对值＞5×10⁹/L、骨髓象淋巴细胞＞40%且以成熟淋巴细胞为主以及淋巴结肿大等典型表现，多数病例诊断并不难。持续性淋巴细胞增多最具诊断意义。有淋巴结肿大须与淋巴结结核、淋巴瘤及慢性炎症所致的淋巴结病变相鉴别。淋巴细胞增多者应区别于传染性单核细胞增多症、麻疹、水痘、巨细胞病毒感染等反应性淋巴细胞增多。其他慢性淋巴增殖性疾病如幼淋巴细胞白血病、毛细胞白血病、各种类型淋巴瘤，如小淋巴细胞淋巴瘤、套细胞淋巴瘤、脾边缘区淋巴瘤、滤泡中心性淋巴瘤等，流式细胞仪检测细胞表面抗原有助于各种疾病之间

的鉴别(表 20-3-17)。亦有用 CLL 诊断评分系统(表 20-3-18)进行鉴别。采用该评分系统,92%的 CLL 病例为 4～5 分,6%的病例为 3 分,2%的病例为 1 分或 2 分;所有 B 细胞淋巴瘤病例评分 1 或 2 分。2008 年 WHO 分型提出单克隆 B 淋巴细胞增多症(monoclonal B-Cell lymphocytosis,MBL)的诊断,是指免疫表型同 CLL,但无淋巴结肿大,外周血淋巴细胞<5×10^9/L,骨髓淋巴细胞浸润<30%。人群中调查发现>40 岁健康人群 3.5%有 MBL。MBL 的意义不详,有文献称为意义未明单克隆 B 淋巴细胞增多症(monoclonal B-lymphocytosis of undetermined significance,MLUS),其中有少数 MBL 可转变为 CLL,在 CLL 家族中的 MBL 患者转变率可达 13%～18%,但有的 MBL 患者不转变为 CLL。如有明显淋巴结肿大,外周血淋巴细胞<5×10^9/L,免疫表型同 CLL,应诊断为 SLL。

表 20-3-17　慢性 B 细胞白血病/淋巴瘤的免疫表型

疾病	sIg	CD5	CD10	CD11c	CD19	CD20	CD22	CD23	CD25	CD103
CLL	+/-	++	-	-/+	+	+/-	-/+	++	-/+	-
B-PLL	++	+/-	-	-/+	+	+/-	+	+/-	-	-
HCL	+	-	-	++	+	+	++	-/+	+	++
MCL	+	++	-	-	+	+	+	-	-	-
SMZL	+	-/+	-	+/-	+	+	+/-	-	-	-
LPL	-/+	-/+	-	-	+	+/-	+/-	-/+	+/-	-
FL	+	-	+	-	+	++	+	-/+	-	-

注:CLL:慢淋;B-PLL:B 幼淋巴细胞白血病;HCL:毛细胞白血病;MCL:套细胞淋巴瘤;SMZL:脾边缘区淋巴瘤;LPL:淋巴浆细胞性淋巴瘤;FL:滤泡型淋巴瘤

表 20-3-18　CLL 诊断评分系统

指标	分组	
	1	0
smIg	弱阳性	强阳性
CD5	阳性	阴性
CD23	阳性	阴性
FMC7	阴性	阳性
CD22 或 CD79b	弱阳性	强阳性

【临床分期】

1978 年 Rai 提出的分期法将慢淋分为 0～Ⅳ期:0 期仅有淋巴细胞增多;Ⅰ期伴有淋巴结肿大;Ⅱ期伴有脾大;Ⅲ期伴有贫血(<110g/L);Ⅳ期伴有血小板减少(<100×10^9/L)。1987 年,Rai 将其分期法补充为低危(0 期)、中危(Ⅰ、Ⅱ)和高危(Ⅲ、Ⅳ)三组。1981 年 Binet 等提出的分期法共分为 3 期:A 期无贫血(Hb>100g/L)或血小板减少(PLT>100×10^9/L),肝、脾与颈、腋下、腹股沟淋巴结共 5 个区域中累及 3 个以下;B 期无贫血或血小板减少,但累及区域≥3 个;C 期出现贫血和(或)血小板减少。

【治疗】

低危患者或 Binet A 期淋巴细胞轻度增多(<30×10^9/L),Hb>120g/L,血小板>100×10^9/L,骨髓非弥漫性浸润者生存期长,病情稳定者可以定期观察、对症治疗为主。当患者出现发热、体重明显下降、乏力、贫血、血小板降低、巨脾或脾区疼痛、淋巴结肿大且伴有局部症状、淋巴细胞倍增时间<6 个月、出现幼淋变或 Richter 变时,应予积极治疗。

(一)化学治疗

1. 烷化剂　苯丁酸氮芥(chlorambucil,瘤可宁)为首选药物,完全缓解率为 15%,部分缓解率为 65%。口服给药剂量为 2～4mg/d,可增至 6～8mg/d,待淋巴细胞减少 50%时减量,稳定后予维持量,也有主张间歇治疗,0.4～0.7mg/kg,第 1 天口服或分 4 天口服,每 2～4 周重复一次。瘤可宁无效者可用环磷酰胺(CTX),口服 50～100mg/d,或 0.5～0.75g/m^2 静注,每 3～4 周 1 次。

2. 氟达拉滨(fludarabine)　是单磷酸腺苷氟化物,干扰腺苷代谢,对慢淋有特效。静滴 25～30mg/(m^2·d),维持 30 分钟,连用 5 天,每 4 周重复 1 个疗程,初治患者总有效率为 70%,完全缓解率达 38%,缓解后持续时间较长,近年来有逐渐取代瘤可宁的趋势。对于 Rai Ⅲ、Ⅳ期,复治、老年以及低白蛋白患者,氟达拉滨疗效较差。主要不良反应有骨髓抑制、免疫抑制持续时间长、神经毒性及易激发自身免疫性溶血性贫血。此外,克拉屈滨(cladribine,2-氯脱氧腺苷)、喷司他丁(pentostatin,2-脱氧助间型霉素)、糖皮质激素以及 COP、CHOP、VAD 等联合化疗方案等,对慢淋患者有一定疗效。

3. 糖皮质激素　糖皮质激素单药治疗对慢淋也有一定疗效,尤其对伴有自身免疫性溶血性贫血或血小板减少的患者较为适用。泼尼松(强的松)40～60mg/d,连用 7

天，有效后减量并停药，每月重复5天，大约有10%的患者有效。大剂量甲强龙冲击治疗可使部分患者达到部分缓解(PR)的标准，但感染发生的几率也将增大。

（二）放射治疗　有明显淋巴结肿大(包括纵隔或巨脾)、神经侵犯、重要脏器或骨髓浸润且有局部症状者可考虑放射治疗，包括全身放疗(TBI)、全淋巴照射(TNI)和局部照射。与其他方法一起进行序贯治疗可改善全身症状，但持续时间短。放射性核素淋巴结内照射和体外血细胞照射可在一定程度上减少淋巴细胞的数量，但并不延长患者的生存期。

（三）免疫治疗　干扰素-α对早期病例有效，近2/3的患者可获得部分缓解，但对于进展期患者使用干扰素-α可能加速疾病进程。人鼠嵌合的抗CD20单克隆抗体(rituximab，美罗华)对治疗CD20阳性的慢淋有一定疗效。Rituximab治疗最常见的不良反应是发热和寒战，少数患者可有溶瘤表现，此外还可能发生恶心、呕吐、高血压或呼吸困难。

此外，人源抗CD52单抗CAMPATH-1H可以通过补体依赖细胞毒作用杀灭肿瘤细胞，具有直接抑制淋巴细胞生长的作用，静脉输注或皮下注射均有效。对17p13缺失、传统化疗耐药的患者，使用CAMPATH-1H有助于清除白血病细胞，但使用后感染的发生率较高。

（四）免疫化疗联合治疗　和传统的单药治疗相比，对CLL患者采用含氟达拉滨的联合治疗方案(FC方案：氟达拉滨20～30mg/m^2×3d、环磷酰胺200～300mg/m^2×3d；FCR方案：环磷酰胺250mg/m^2×3d、rituximab 375～500mg/m^2×1d、氟达拉滨25mg/m^2×3d，共治疗6个疗程)，可以明显提高初治患者的完全缓解率，但可能增加骨髓抑制和感染等并发症的发生率。

（五）骨髓移植　对年轻、能耐受强烈治疗、具有高危因素(如无*IGHV*基因突变、11q22-q23缺失或17p13缺失)的患者可考虑行骨髓移植。对这些患者主张在早期疾病无进展时进行移植。考虑到氟达拉滨对骨髓的毒性反应，选用自体造血干细胞移植时，干细胞采集应安排在氟达拉滨用药2个月后进行。异基因移植具有细胞免疫杀灭肿瘤细胞的优点，但移植相关死亡率高于自体移植。

（六）其他治疗　有严重贫血、血小板减少而药物或脾区放疗无效时，可考虑脾切除术；有低γ球蛋白血症、反复感染或自身免疫性疾病者，可定期静脉给予丙种球蛋白(IVIG)；淋巴细胞单采可暂时性降低外周血淋巴细胞，减轻器官浸润，增加血红蛋白和血小板数量。

【疗效与预后判断】

患者的症状和体征消失、外周血中性粒细胞＞1.5×10^9/L、血小板＞100×10^9/L、淋巴细胞计数＜4×10^9/L、血红蛋白＞110g/L、骨髓中淋巴细胞比例低于30%，且持续2个月以上时认为处于缓解期。如果淋巴细胞绝对计数比起病时减少50%以上、肝脾、淋巴结比起病时缩小50%以上、外周血中性粒细胞＞1.5×10^9/L或比起病时增加50%以上、血红蛋白＞110g/L或比起病时增加50%以上、血小板＞100×10^9/L或比起病时增加50%以上，且持续2个月以上，认为是部分缓解。一旦出现新发的淋巴结肿大、上述各项指标比起病时增加50%以上时，则认为疾病进展。

CLL虽发展缓慢，但难以治愈。根据患者性别、起病时的年龄、血清β_2-微球蛋白、淋巴细胞绝对计数、病情分期、淋巴结区受侵犯的数量可以将患者分为低危(1～3分)、中危(4～7分)、高危(≥8分)三组(表20-3-19)。此外，淋巴细胞倍增时间、*IGHV*基因有无突变、ZAP-70、CD38的表达、骨髓病理分型、染色体核型和乳酸脱氢酶水平等都和预后有关。具有*IGHV*基因突变的CLL预后较好，缺乏*IGHV*基因突变的患者生存期短。由于*IGHV*基因测定有一定困难，但可用ZAP-70和CD38作为替代指标。CD38表达(≥7%B淋巴细胞)和(或)ZAP-70阳性(≥20% B淋巴细胞)者预后不佳。患者可向幼淋巴细胞白血病、弥漫大B细胞淋巴瘤[称Richter综合征(Richter syndrome)]、霍奇金淋巴瘤、急淋、多发性骨髓瘤等其他恶性淋巴增殖性疾病转化。总之，有下列情况预后不佳：①无免疫球蛋白重链基因重排并表达CD38抗原；②Richter综合征；③幼淋变或混合慢淋/幼淋患者；④急淋变(甚罕见)。CLL中位生存期35～63个月，各期有明显差异，也有患者生存时间长达10年以上。

表20-3-19　慢淋风险因素预后评分

特征	积分			
	0	1	2	3
年龄(岁)	－	＜50	50～65	＞65
β_2-M(mg/L)	＜ULN	1～2×ULN	＞2×ULN	－
ALC(×10^9/L)	＜20	20～50	＞50	－
性别	女性	男性	－	－
Rai分期	0～Ⅱ	Ⅲ～Ⅳ	－	－
淋巴结区受侵数	≤2	3	－	－

注：ALC：淋巴细胞绝对计数；ULN：正常上限

三、其他慢性淋巴增殖性疾病

（一）毛细胞白血病（hairy cell leukemia，HCL）　HCL是一种少见的成熟小B淋巴细胞的惰性肿瘤，诊断时中数年龄约55岁，男：女＝4：1。经典型HCL的临床特征：全血细胞减少伴单核细胞减少，易发生感染，脾大显著而淋巴结肿大不显著，50%病例骨髓穿刺有干抽（骨髓纤维化）。肿瘤细胞常侵犯骨髓、外周血和脾，具有典型的毛细胞形态（周边有不规则的锯齿状伪足和细长毛发状突起，在电镜下尤为突出），酸性磷酸酶（ACP）阳性，不被酒石酸抑制（TRAP），透射电镜下在胞质内可见核糖体-板层复合物（RLC）。免疫表型具有成熟B细胞标记（$CD19^{+}$，$CD20^{+}$），sIg^{+}，毛细胞"特异性"标记：$CD103^{+}$，$CD11c^{+}$，$CD25^{+}$，$AnnexinA1^{+}$。HCL主要应和绒毛淋巴细胞脾淋巴瘤（splenic lymphoma with circulating villous lymphocytes，SLVL）鉴别，后者肿瘤细胞在细胞两端有短绒毛，借免疫表型可鉴别，脾病理HCL主要侵犯红髓，SLVL主要侵犯白髓。HCL对一般化疗不敏感，切脾仅能缓解脾功能亢进，减少肿瘤负荷；但对干扰素-α和核苷类似物[喷司他丁（DCF）和克拉曲滨（2-CDA）]较敏感，DCF可取得75%～89% CR率，2-CDA可获得91%CR率。复发、难治的患者可联用CD20单抗。病情进展较缓慢，总体10年生存率90%以上。

（二）幼淋巴细胞白血病（prolymphocytic leukemia，PLL）　根据细胞类型分为B-PLL和T-PLL。B-PLL是B幼淋巴细胞侵犯骨髓、外周血和脾所致的恶性肿瘤。诊断时的中数年龄为70岁，男：女＝4：1。常有巨脾，淋巴结肿大不明显，白细胞计数常＞100×10^{9}/L，外周血幼淋巴细胞常＞55%，有明显的核仁。肿瘤细胞表达较强的膜IgM或IgD以及其他B细胞抗原，表达FMC-7，多数病例$CD5^{-}$；50%的患者有Del（17p）染色体异常。治疗可选用CHOP、氟达拉滨、克拉屈滨、CD20单抗等，中位生存时间仅30～50个月。T-PLL是具有成熟的胸腺后T淋巴细胞表型的幼淋巴细胞增殖所导致的一种侵袭性T淋巴细胞白血病，占PLL病例的1/5，常累及外周血、淋巴结、肝脾和皮肤；表达CD2、CD3和CD7，但不表达TdT和CD1a；t（14；14）（q11；q32）较多见；中位生存期少于1年。

（三）大颗粒淋巴细胞白血病（large granular lymphocytic leukemia，LGLL）　LGLL可根据细胞类型分为T-LGLL和NK-LGLL。2008年WHO分型将T-LGLL单独列出，NK-LGLL归于NK细胞的慢性淋巴增殖性疾病。T-LGLL是一组异质性疾病，以不明原因的外周血大颗粒淋巴细胞持续（＞6个月）增高（绝对值2～20×10^{9}/L）为特征，常侵犯骨髓和外周血。大颗粒淋巴细胞体积较大（红细胞体积×2），胞质丰富，含较多嗜天青颗粒，可粗，可细。典型的免疫表型为$CD3^{+}$、$CD8^{+}$、$CD16^{+}$、$CD57^{+}$、$TCR\alpha\beta^{+}$。患者常出现严重的粒细胞缺乏和贫血，但血小板减少比较少见，严重者可出现纯红细胞再障，常伴有自身免疫性疾病。病情呈惰性，进展缓慢，可以环孢素A、CTX、肾上腺糖皮质激素等治疗。

（四）成人T细胞白血病（adult T-cell leukemia/lymphoma，ATLL）　ATLL是一种与人T细胞白血病病毒Ⅰ（HTLV-Ⅰ）感染直接相关、发生于成人的淋巴系统恶性克隆增殖性疾病。具有地域分布的特点，日本西南部、加勒比海地区和中非是高发地点。病变侵犯部位常比较广泛，临床表现多样，可表现为急性型（最常见，以白血病为主要表现，白细胞计数升高）、淋巴瘤型（以显著淋巴结肿大为特征，无外周血受累）、慢性型（常以皮肤肿瘤浸润为主要表现）和冒烟型。肿瘤细胞表达T细胞相关抗原，但CD7阴性，大部分为$CD4^{+}$、$CD8^{-}$。国内诊断标准：①发病于成年人；②有浅表淋巴结肿大，无纵隔或胸腺肿瘤；③外周血白细胞数常增高，淋巴细胞高度多形性，多形核淋巴细胞呈分叶，花瓣样（花细胞）占10%以上，有成熟T细胞表面标志；④血清抗HTLV-Ⅰ抗体阳性。

参考文献

1. Reichard KK, Larson RS, Rabinowitz I. Chronic Myeloid Leukemia//Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 2006-2030.

2. Johnston JB, Seftel M, Gibson SB. Chronic Lymphocytic Leukemia//Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009: 2214-2255.

3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. World Health Organization Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARCPress, 2008: 32-37, 180-188, 270-281.

4. D'Arena G, Tarnani M, Rumi C, et al. Prognostic significance of combined analysis of ZAP-70 and CD38 in chronic lymphocytic leukemia. Am J Hematol, 2007, 82: 787-791.

第四节　少见类型白血病

许小平

一、急性未定系列白血病

WHO（2001）造血和淋巴组织肿瘤分类将急性未定系列白血病（acute leukemias of ambiguous lineage，ALAL）分为三种亚型：①急性未分化白血病：原始细胞的形态学、细胞化学及免疫表型缺乏足够的证据可划分为髓系或淋系；②急性双系列性白血病：原始细胞同时有粒系和淋系的形态学和（或）免疫表型特征；③急性双表型白血病：原始细胞

同时有B系和与T系的形态学和/免疫表型特征。各系列的确定主要参照欧洲白血病免疫学分型协作组(EGIL)提出的免疫标记积分系统，该积分系统规定髓系积分>2分，淋系积分>2分才能诊断ALAL。近年随着白血病细胞遗传学和分子生物学研究的不断深入，2008年WHO修订后的造血和淋巴组织肿瘤分类及诊断标准将ALAL分为急性未分化白血病(acute undifferentiated leukemia，AUL)和混合表型急性白血病(mixed phenotype acute leukemias，MPAL)两类，后者根据细胞分子遗传学、免疫学和形态学检测结果，又可分为若干亚型。

WHO(2008)修订后的造血和淋巴组织肿瘤分类及诊断标准对于MPAL的各系列细胞的确定依据也重新作了说明(表20-3-20)。

ALAL在临床上并不多见，据国外文献报道约占所有急性白血病患者的4%以下。

表20-3-20　单一原始细胞群超过1个系列的确定条件

髓细胞系列
髓过氧化物酶(流式细胞仪，免疫组织化学或细胞化学)
或
单核细胞分化(至少其中2项：NSE，CD11c，CD14，CD64，溶菌酶)
T细胞系列
细胞质CD3(用抗CD3ε链抗体流式细胞仪检测；多克隆CD3抗体免疫组化可检测CD3ζ链，但非特异性)
或
表面CD3(罕见于MPAL)
B细胞系列(需要多种抗原)
强表达CD19，同时至少其中1项强表达：CD79a，胞质CD22，CD10
或
弱表达CD19，同时至少其中2项强表达：CD79a，胞质CD22，CD10

(一)急性未分化白血病

AUL可能起源于造血干细胞阶段，其临床特征与其他类型的急性白血病相似。但原始细胞既不表达cCD79a、cCD22、CD19，也不表达cCD3和MPO，无法归类于髓系或淋系。如检测巨核细胞和浆细胞样树突状细胞的特异性标记亦为阴性。但常可表达HLA-DR、CD34、CD38及TdT与CD7。诊断AUL须注意排除浆细胞样树突状细胞白血病、NK细胞白血病、急性嗜碱性粒细胞白血病及非造血系统肿瘤。

(二)混合表型急性白血病

1. 混合表型急性白血病伴t(9;22)(q34;q11.2);BCR-ABL1　该型MPAL的特点是原始细胞存在t(9;22)易位或BCR-ABL1重排，是MPAL中最为多见的遗传学异常类型，但总体发病不足所有急性白血病患者的1%。儿童和成人均可发病，但以成人更为多见。由于一些慢粒患者可以进展为混合型原始细胞急变期，此时与本型MPAL诊断标准甚为相符，故特别强调有CML病史患者不应作此诊断。

临床表现与其他类型急性白血病相似。形态学检查很多病例可发现类似于原始淋巴细胞及原始粒细胞的两类原始细胞群，但也有部分患者并无如此显著的特征。如伴有较显著的成熟阶段髓细胞，应考虑是否为CML急变期。免疫学检测多数患者原始细胞符合B细胞和髓细胞表型，一些病例也可为T细胞和髓系原始细胞。三系列表型的病例也有报道，但甚为罕见。所有患者骨髓细胞染色体核型检查可发现t(9;22)或FISH及PCR检测*BCR-ABL1*融合基因阳性，其中不少患者有复杂染色体核型。

预后较其他类型的MPAL更差。治疗可试用伊马替尼及其他相关酪氨酸激酶抑制剂。

2. 混合表型急性白血病伴t(v;11q23);MLL重排　如符合MPAL诊断的患者原始细胞存在涉及*MLL*基因的易位即可诊断本型，但应注意与ALL伴*MLL*基因易位并表达髓系相关抗原的患者相鉴别。本型MPAL可见于儿童和成人，但以儿童更为多见。患者多可发现两种原始细胞群，一群类似与原始单核细胞，另一群类似于原始淋巴细胞。但也有部分病例并无如此显著的形态学特征，只是发现难以分类的原始细胞。如果仅见到原始单核样细胞，应考虑是否为AML伴*MLL*易位。免疫分型检测大多数患者可检测到一群CD19⁺、CD10⁻的原始淋巴细胞，CD15常为阳性，CD22和CD79a常弱表达。髓细胞标记应符合MPAL的诊断标准。理论上T细胞标记的原始淋巴细胞也可与髓系前体细胞共同存在，但到目前为止尚未见文献报道。本型所有患者细胞分子遗传学检测均存在MLL基因重排，最常见的伴侣基因是位于4号染色体q21的AF4。除此之外，t(9;11)和t(11;19)也有报道，但如检测到11q23缺失不应诊断本型MPAL。

3. 混合表型急性白血病，B/髓，非特指型　MPAL患者如原始细胞符合B细胞和髓系细胞诊断标准，但无前面提及的两类基因异常，即可诊断本型。本型MPAL属罕见类型白血病，病例数大约占所有白血病患者的1%。成人相对较儿童多见。临床特征与其他类型急性白血病比较无明显特殊之处。原始细胞形态与ALL相似，或存在原始淋巴细胞样和原始粒细胞样两群形态不一致的白血病细胞。免疫表型检测符合上述B淋巴细胞和髓系细胞的诊断标准。MPO阳性的原始粒细胞或原始单核细胞通常也表达其他髓系相关标记如CD13、CD33或CD117，更成熟的B细胞标志如CD20表达较罕见。多数病例虽可检测到克隆性细胞遗传学异常，但无特异性。本型MPAL患者大多预后差。

4. 混合表型急性白血病，T/髓，非特指　MPAL患者如原始细胞符合T细胞和髓系细胞诊断标准，但无前面提

及的两类基因异常，即可诊断本型。本型 MPAL 较 MPAL(B/髓，非特指)更为罕见，病例数可能不足所有白血病患者的 1%。可见于儿童与成人，与 MPAL(B/髓，非特指)比较，本型在儿童更为多见。本型 MPAL 临床表现与细胞形态学特征均与 MPAL(B/髓，非特指)类似，但原始细胞除表达 MPO、CD13、CD33 或 CD117 外，还表达 cCD3，CD7、CD5、CD2 也常为阳性。如存在起源于 T 细胞系列的原始细胞群，膜表面 CD3 亦可阳性表达。细胞遗传学检测结果与 MPAL(B/髓，非特指)类似，即多数病例虽可检测到克隆性细胞遗传学异常，但并无特异性。本型 MPAL 可试用髓细胞白血病与淋巴细胞白血病相结合的化疗方案治疗，部分病例可能有效，但总体预后不佳。

5. 混合表型急性白血病，非特指-罕见类型　混合表型急性白血病，非特指-罕见类型(mixed phenotype acute leukemia，NOS-rare types)是指白血病患者的原始细胞有明确证据为 T 和 B 细胞系列，EGIL 双表型白血病的诊断标准(一个以上系列的积分>2)，但由于 CD79a 可以在 T-ALL 检测到，因此将 CD79a 表达定为 2 分可能会使本型 MPAL 的诊断过多。CD79a 和 CD10 不应该作为 B 细胞分化的证据。也会有一些罕见的三系列(B 细胞、T 细胞及髓系细胞)的病例，但至今仍未见 B 或 T/巨核细胞白血病以及 B 或 T/红细胞白血病的病例报道。

6. 其他未定系列白血病　某些白血病患者虽然表达多系列标志，但既不符合上述 WHO(2008)造血和淋巴组织肿瘤分类标准规定的 AUL 或 MPL 的诊断条件，也不能作为单一系列确定。例如原始细胞表达 T 细胞相关标志 CD7 和 CD5，但不表达 T 细胞特异抗原胞质 CD3，髓系相关抗原 CD33 和 CD13 阳性，但不表达 MPO。WHO(2008)造血和淋巴组织肿瘤分类及诊断标准建议目前暂时将这些病例作为急性不能分型白血病(acute unclassifiable leukemias)考虑。

二、急性全髓增殖症伴骨髓纤维化

急性全髓增殖症伴骨髓纤维化(acute panmyelosis with myelofibrosis，APMF)是 WHO(2001)造血与淋巴组织肿瘤分类方案确定的一种 AML 亚型。其特征是原发性全髓细胞增生伴骨髓纤维增生。APMF 非常少见，主要发生于成年人，也可见于儿童。临床表现主要为疲乏无力，无或轻度脾大。病情发展迅速。全血细胞减少显著。骨髓穿刺常为“干抽”。骨髓活检有核细胞增多，红系祖细胞、粒细胞和巨核细胞均有不同程度增多，散在分布原始幼稚细胞灶，巨核细胞增多，而且常发育不良的形态学改变，网状纤维显著增多，可有胶原纤维但不常见。免疫标记检测原始细胞通常除表达 CD34 外，还表达一个或多个髓系抗原如 CD13、CD33、CD117，MPO 一般为阴性。骨髓细胞遗传学检查常为复杂染色体异常核型，多累及 5 号或(和)7 号染色体。多数患者化疗疗效差，生存期通常仅为数月。

三、髓系肉瘤

髓系肉瘤(myeloid sarcoma)曾用的名称有髓外髓系肿瘤、粒细胞肉瘤、原始粒细胞瘤及绿色瘤等，是一种由髓系原始细胞或未成熟髓系细胞形成的肿块，发生于髓外部位或骨骼。最常见的髓系肉瘤类型为粒细胞肉瘤，根据细胞的成熟程度可分 3 型：①原始细胞型：主要由原始粒细胞组成；②未成熟细胞型：主要由原始粒细胞和早幼粒细胞组成；③成熟细胞型：主要由早幼粒细胞和偏成熟的中幼粒细胞组成。另一种较少见的髓系肉瘤为原始单核细胞肉瘤，主要细胞构成成分为原始单核细胞。慢性骨髓增殖性疾病的急性转化期，可出现粒、红、巨核 3 系造血细胞增殖的髓系肉瘤，肉瘤的细胞成分也可以红系前体细胞或巨核细胞增殖为主。骨髓增生异常综合征(MDS)患者亦有发生髓系肉瘤的报道。

髓系肉瘤常发生于儿童及青年，男性多于女性。肿块可为单个、多个或播散性。可单独出现或与 AML、MPD 及 MDS 伴发。常见的发生部位为颅骨、鼻旁窦、胸骨、肋骨、椎骨、盆骨的骨膜下，淋巴结及皮肤也较常见，乳腺、肝、脾、肾、肌肉偶有累及。髓系肉瘤发生于眼眶骨膜下，可引起突眼症。以一侧或双侧不对称的突眼最为典型。

细胞化学染色和免疫表型检测是确诊髓系肉瘤的重要手段。细胞化学染色原始粒细胞及中性粒细胞 MPO 与氯乙酸 ASD 萘酚酯酶阳性，原始单核细胞非特异性酯酶阳性。免疫表型检测显示大部分髓系肉瘤 CD43 阳性。原始粒细胞表达髓系相关抗原 CD13、CD33、CD117、MPO。原始单核细胞 CD14、CD116、CD11C 阳性，溶菌酶及 CD68 亦可阳性。治疗一般采用 AML 相似的化疗方案。放疗对仅有局部瘤块而无白血病表现者有较好的治疗效果，但单独应用被认为不能阻止其最终向白血病阶段发展。

四、急性嗜碱性粒细胞白血病

急性嗜碱性粒细胞白血病(acute basophilic leukemia，ABL)甚为罕见，占 AML 的 1%以下，可见于各年龄组。由于嗜碱性粒细胞颗粒中含组胺和肝素，患者的临床表现除一般急性白血病的症状外，还可出现高组胺血症的症状，如皮肤瘙痒、水肿、荨麻疹样皮疹、心动过速、哮喘及溃疡等；肝素释放过多可导致凝血功能异常。本病的外周血和骨髓中的原始细胞形态为中等大小，核浆比例高，核呈卵圆形、圆形或双叶型有 1～3 个明显核仁。胞质中度嗜碱性，含数量不等的粗嗜碱性颗粒。电镜下可见幼稚嗜碱性粒细胞或肥大细胞中有特征性的 θ 颗粒。细胞化学最典型的特征是甲苯胺蓝异染性。原始细胞酸性磷酸酶呈弥漫性阳性，

PAS块状阳性，SBB、MPO、NSE为阴性。免疫表型检查原始细胞表达髓系抗原如CD13、CD33及早期造血细胞标记CD34、HLA-DR。CD9和TdT也可阳性。但特异性淋系相关抗原阴性。本病尚未发现特异的染色体核型异常。治疗一般采用AML的化疗方案，但预后很差。

五、急性原始巨核细胞白血病

急性原始巨核细胞白血病（acute megakaryoblastic leukemia，AMBL）是指原始巨核细胞≥50%的AML亚型，即FAB分型中的M_7，约占AML的3%～5%。临床表现与其他类型AML相似，2/3病例有血细胞减少。血小板大多减少，但也有增多的病例。脾大并不常见。男性年轻患者，常可与纵隔生殖细胞肿瘤同时存在。诊断主要依靠骨髓检查。骨髓中原始细胞≥20%，其中≥50%为巨核细胞。原始巨核细胞常为中等至偏大，核圆形，轻度不规则或呈锯齿状核。核仁1～3个，胞质嗜碱性，常无颗粒，可有明显的空泡和伪足形成。有些病例原始细胞胞体小，核浆比例大，类似于原始淋巴细胞。也可在同一病例有大小原始细胞存在。外周血可有小巨核细胞，原始巨核细胞碎片、异常大的血小板和颗粒少的中性粒细胞。常可伴骨髓纤维化。骨髓活检既可见分化不良的原始巨核细胞单一增多，也可见分化不良的原始巨核细胞与发育异常的成熟巨核细胞混合增生；网状纤维可有不同程度的增多。原始巨核细胞表达一种或多种血小板糖蛋白，如CD41（GPⅡB/Ⅲa）和（或）CD61（GPⅢa），偏成熟型血小板相关标记CD42（GPⅠB）很少表达。原始巨核细胞MPO及其他髓系标记阴性，不表达淋系及TdT，可异常表达CD7。本病的预后较差。

六、自然杀伤(NK)细胞白血病

（一）慢性NK细胞淋巴增生症　慢性NK细胞淋巴增生症（chronic lymphoproliferative disorders of NK cells，CLPD-NK）是WHO（2008）造血与淋巴组织肿瘤分类标准中新列的疾病实体。CLPD-NK约占所有大颗粒淋巴细胞疾病的5%左右。其特征是在无明确病因的情况下外周血NK细胞≥2×10^9/L持续6个月以上，而这些增殖的NK细胞是肿瘤性的还是反应性的目前仍无法确定。

患者发病无明显性别差异，中位年龄为60岁。病变主要累及外周血和骨髓。多数患者临床表现为外周血大颗粒淋巴细胞计数持续增高而不伴有发热、肝脾大以及淋巴结肿大。部分患者可有血细胞减少，以中性粒细胞减少和贫血为多见，但发生率与严重程度均较T-LGLL为低。淋巴结肿大、肝和脾大以及皮肤损害少见。CLPD-NK也可与实体瘤、造血系统肿瘤、脾切除、神经病变和自身免疫性疾病并存。

CLPD-NK患者的外周血NK细胞形态中等大小，核仁圆，染色质凝集，胞质轻度嗜碱性，含有细致或粗糙的嗜天青颗粒。免疫学标记检测膜表面CD3阴性，但细胞质CD3ε常为阳性，CD16阳性，CD56常为弱表达，细胞毒标志TIA1、粒酶B、粒酶M阳性。CD2、CD7、CD57减弱甚至消失。CD5和CD8可以呈异常表达。

目前国内外尚无CLPD-NK的统一诊断标准，日本学者Oshimi总结文献提出只要外周血$sCD3^-CD56^{--}CD16^-$的NK细胞>0.6×10^9/L，持续时间存在超过6个月即可作出诊断。

患者一般临床呈惰性过程，但也有一些患者在疾病进展过程中出现淋巴细胞增生和血细胞减少加重。文献报道偶有自发性缓解患者，少数转化为侵袭性NK细胞疾病的病例多见于慢性活动性EB病毒感染者，这些患者常表现为对蚊子叮咬过敏或患有种痘样水疱病（hydroa vacciniforme）。

CLPD-NK尚无临床试验的经验报告可供借鉴，免疫抑制治疗可作为一线推荐。

（二）侵袭性NK细胞白血病　侵袭性NK细胞白血病（aggressive NK-cell leukemia，ANKL），又称为NK细胞大颗粒淋巴细胞白血病。是一种$sCD3^-$的肿瘤，大约占所有大颗粒淋巴细胞增殖性疾病的10%。

ANKL在亚洲地区相对较多见，发病因素可能与EB病毒感染有关。患者多为青少年，中位年龄在39～42岁之间，男女发病大致相当。患者常表现为发热、全身症状及白血病血象，外周血中白血病细胞比例高低不一，少数可高达80%以上。贫血、中性粒细胞减少、血小板减少较为常见。肝、脾常肿大，全身淋巴结亦可肿大。但皮肤病变较为少见。患者可合并凝血异常（如DIC）和噬血细胞综合征，并导致肝脏和其他多器官衰竭。血清中Fas配体水平常明显升高。少数病例可能系结外NK/T细胞淋巴瘤或由CLPD-NK转变而来。实验室检查白血病细胞比正常大颗粒淋巴细胞略大，可见不规则、染色质较深的核，核仁清楚或不明显，胞质丰富，淡染或略呈嗜碱性，含细致或粗糙的嗜天青颗粒。噬血现象易见。免疫表型检测白血病细胞呈$CD2^-$，胞膜$CD3^-$，胞质CD3ε、CD56和细胞毒性分子阳性，CD11b和CD16也常阳性，而CD57通常阴性。如CD94阳性，提示细胞起源于成熟阶段。以上免疫表型特征与结外NK/T细胞淋巴瘤/鼻型相似。

大多数患者呈侵袭性、暴发性的临床过程。尚无标准的治疗方案，一般采用中高度恶性NHL化疗方案疗效常不佳，多数患者在几周至6个月内死亡。异基因造血干细胞移植有少数成功的个案报道。

（三）NK淋巴母细胞白血病/淋巴瘤　NK细胞淋巴母细胞白血病/淋巴瘤（natural killer cell lymphoblastic leukemia/lymphoma）是WHO（2008）分类中新列的一类造血与淋巴组织肿瘤，主要指以往文献报道中常以"髓系/NK前体细胞急性白血病（myeloid/natural killer cell precursor

acute leukemia)"命名的一类疾病，髓/NK细胞急性白血病(myeloid/natural Killer cell acute leukemia)可能也属其中。这两种疾病的免疫表型的共同特点是均表达CD56，髓系抗原和T细胞相关抗原程度不定表达。多数学者认为肿瘤细胞起源于NK前体细胞，但由于缺乏足够的证据，WHO(2008)分类暂将它们归属于系列未明的急性白血病(acute leukemias of ambiguous lineage)大类中，并且建议今后应对这类疾病检测NK细胞更具特异性的标记如CD91、CD161及CD94 1A转录本、抗KIR抗体谱以明确其起源。

如诊断NK淋巴母细胞白血病/淋巴瘤应与母细胞性浆细胞样树突状细胞白血病仔细鉴别。

(四)母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤　1994年Adachi等首先报道了一例肿瘤细胞具有淋巴母细胞样形态特点并且表达CD4和CD56的患者。至1998年，类似的病例共有14例报道。由于肿瘤细胞表达CD56，缺乏T和B细胞标记及髓系特异性抗原，当时推测疾病起源于NK细胞。1999年，Petrella等发表了当时病例数最多(7例)的一组研究报告，提出这是不同于其他类型淋巴瘤的一种疾病实体。WHO(2001)分类暂将其命名为母细胞性NK细胞淋巴瘤(blastic NK cell lymphoma)。由于CD56阳性并不是NK细胞的特异性标记，CD4阳性亦非NK细胞发育过程中典型表达，不少学者对其疾病起源于NK细胞的母细胞阶段的观点不断提出质疑。2001年与2002年，Chaperot等和Petrella等分别报告肿瘤细胞表面CD123强阳性表达，这一发现对研究肿瘤细胞的起源提供了重要的线索，因为CD123主要表达于树突状细胞(DCs)和浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid dendritic cells，pDCs)。WHO(2008)分类已将疾病名称改为母细胞性浆细胞样树突状细胞肿瘤(blastic plasmacytoid dendritic cell neoplasm，BPDC)，并将其归入"急性髓细胞白血病和相关髓系肿瘤"大类之中。

文献中对该病的命名较为混乱，常见的有：无颗粒$CD4^+$ NK细胞白血病(agranular $CD4^+$ NK cell leukemia)、母细胞性NK细胞白血病/淋巴瘤(blastic NK cell leukemia/lymphoma)、无颗粒$CD4^+CD56^+$ NK细胞肿瘤(agranular $CD4^+CD56^+$ NK cell neoplasm/tumor)、无颗粒$CD4^+CD56^+$血液皮肤肿瘤(agranular $CD4^+CD56^+$ hematodermic tumor)等。

本病罕见，截至2005年文献报道仅100余例。法国皮肤淋巴瘤研究组10年的资料显示，BPDC占原发性皮肤淋巴瘤的0.7%，以老年人多见，诊断时中位年龄为65.3岁(范围8～96岁)。男性多于女性，大约为(2～3.3)∶1。94%～100%的患者病变侵犯皮肤。淋巴结肿大常见(40%～50%)，脾大约20%。全身性B症状在诊断时较罕见。60%～90%的患者可累及骨髓和外周血，但起病时即为白血病表现者仅占20%左右，偶见骨髓广泛侵犯而无皮肤损害的病例。此外，初诊时常见全血细胞减少，少数患者(5%～10%)甚至被诊断为骨髓增生异常综合征(MDS)与本病共存。在疾病的终末期或复发阶段常有急性白血病的表现，这些白血病的类型常被描述为粒-单核细胞白血病或急性髓细胞白血病。骨髓检查见单一形态的肿瘤细胞弥漫型浸润，肿瘤细胞体积为中等大小，胞质量较多，灰蓝色，无颗粒，多见空泡及伪足，核形不规则，部分核有折叠、切迹或有双核现象，染色质细致，核仁小，一个或数个，分裂象少见，细胞化学染色MPO与酯酶阴性。超过50%的患者表达TdT，但细胞核TdT的染色在不同部位的肿瘤组织差异较大，如淋巴结要高于皮肤。一些学者还强调肿瘤细胞如表达EBV抗原、MPO、溶菌酶、PAX-5、CD20、CD22和T细胞受体蛋白即应排除本病的诊断。

细胞遗传学检查最常见的为5q缺失(72%)，其他如13q、12p、6q改变和15号、9号丢失也较易见，8号和21号三体以及7号单体较为罕见。

疾病进展迅速，预后较差。临床通常采用急性白血病的诱导方案，初次治疗患者80%～90%对联合化疗有效，但多数患者在短期内复发并产生耐药，中位存活时间为12～14个月。对于年轻患者应在首次缓解后及时行异基因造血干细胞移植。

国外文献还报道少数肿瘤细胞为母细胞形态、免疫表型特征为$CD4^-$、$CD56^-$、$CD13^-CD33^-$的患者，这些患者大多CD3、CD19、CD20和MPO表达缺失。对于这部分患者的疾病分类目前存在较大争议。一些学者认为这部分患者应归属于BPDC变异型。

七、低增生性急性白血病

低增生性急性白血病目前并不认为是一种独立的疾病实体，可能是AML患者起病时的一种综合征。发生率大约占AML的2%～10%。男性多于女性，半数以上年龄大于50岁。大多起病隐袭，病程缓慢，白血病细胞浸润现象不明显，肝、脾、淋巴结多不肿大。外周血三系列细胞减少，仅1/3病例可见到少量原始细胞。骨髓增生减低，多部位骨髓活检示造血组织≤50%，但原始细胞≥20%。细胞类型以粒细胞为多，也可单核细胞或粒、单细胞混合型。化疗缓解后骨髓增生活跃，病情复发时增生又呈低下。

由于患者多为老年人，大剂量化疗容易导致造血功能衰竭，故多主张先以支持疗法，待病情稳定后再予小剂量Ara-C或三尖杉酯碱间歇静滴。也有报道用大剂量化疗而获得较好疗效。

参考文献

1. Kaushansky K, Lichtman MA, Beutler E, et al. Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw Hill Companies, Inc, 2010

2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed.

Lyon:IARC,2008:130-284.

3. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon:IARC,2008:150-155.

第五节　骨髓增生异常综合征

邹善华

骨髓增生异常综合征（myelodysplastic syndrome, MDS）是一组造血干细胞获得性克隆性疾病，常同时或先后出现红细胞、粒细胞和巨核细胞的发育异常（又称病态造血）导致进行性、难治性外周血红细胞、粒细胞及血小板减少；骨髓有无效性造血；临床主要表现为贫血、感染或（和）出血。原始细胞增多的 MDS 转化为 AML 危险性增高；也有些 MDS 患者的生物学行为相对惰性。

【病因与发病机制】

原发性 MDS 病因不明，继发性 MDS 与接触放射线、苯或接受烷化剂、拓扑异构酶Ⅱ抑制剂类化疗药物治疗有关（于治疗后发生的 MDS 又称为治疗相关性 MDS，2008 年 WHO 分类归入治疗相关性髓系肿瘤）。

MDS 的发病机制尚未完全明确。通过大量研究证实 MDS 是源于骨髓造血干/祖细胞的克隆性疾病。在 MDS 的发生发展过程中，包含了骨髓细胞的凋亡、增殖及克隆扩张等多重机制。用单克隆抗体免疫标记三系细胞，分别测定凋亡率，结果发现，无论是总的凋亡率还是红系、粒系、巨核系的凋亡率均明显增高。Fas-FasL 系统及肿瘤坏死因子-α（TNF-α）在骨髓细胞凋亡过程中起重要作用。在 MDS 进展为 AML 的过程中凋亡的功能则逐渐丧失。在 MDS 的患者中细胞遗传学异常较为常见，如 $5q^-$、+8、-7 等，治疗相关性 MDS 多为复合染色体异常。基因 *RAS*、*p53* 和 *FLT3* 的突变、细胞周期调节基因 *p15INK4B* 进行性的异常甲基化和组蛋白去乙酰化也与 MDS 发病有关。免疫机制异常在 MDS 中的发病意义目前亦得到重视。研究发现体液免疫和细胞免疫均可受累。部分患者可产生异源抗体或自身抗体。MDS 患者体内存在 T 细胞的克隆性扩增，效应性 $CD8^-$ T 淋巴细胞数量增多，且 T 细胞受体 Vβ 有显著增多的异常 Vβ 谱系。另外血管内皮生长因子（VEGF）的分泌增多，骨髓微小血管密度明显增高，在 MDS 的发病中也有一定意义。



【分型】

（一）FAB 分型　FAB 协作组于 1982 年根据血液学的特点将 MDS 分为 5 型。细胞形态学的变化是本病诊断和 FAB 分型的主要依据。MDS 的 5 型除有共同的规律如难治性贫血（refractory anemia, RA）和细胞形态学异常（病态造血）外，还有各自的特点（表 20-3-21）。

表 20-3-21　骨髓增生异常综合征的 FAB 分型及主要诊断标准

MDS 分型	血　象	骨髓象
难治性贫血（RA）	原始细胞<1%	原始细胞<5%
难治性贫血伴环状铁粒幼细胞（RARS）	原始细胞<1%	原始细胞<5%，环状铁粒幼细胞>15%
难治性贫血伴原始细胞增多（RAEB）	原始细胞<5%	原始细胞 5%～20%
难治性贫血伴原始细胞增多-转变型（RAEB-t）	原始细胞≥5%	原始细胞 20%～30%，可有 Auer 小体
慢性粒-单核细胞白血病（CMML）	原始细胞<5%，单核细胞>1×10^9/L	原始细胞 5%～20%

FAB 分型中，RAEB 及 RA 所占比例较高，但 CMML 国内较国外少见。FAB 分型有助于判断预后。RA、RAS 部分可转变为 RAEB、RAEB-t 或原始细胞<5%CMML，后者又有部分病例会转变为急性白血病。

（二）WHO 分类　FAB 分型有许多优点，使用方便，但亦存在不足之处。WHO（2001）造血与淋巴组织肿瘤分类标准结合了细胞遗传学的分析，进一步完善了 MDS 的诊断分类。2008 年又进行了若干补充和修改（表 20-3-22）。WHO 分类建议，只要有单系病态造血并排除其他原因血细胞减少至少持续 6 个月，即可诊断难治性血细胞减少伴单系发育异常（refractory cytopenia with unilineage dysplasia, RCUD），包括难治性贫血（refractory anemia, RA）、难治性中性粒细胞减少（refractory neutropenia, RN）和难治性血小板减少（refractory thrombocytopenia, RT）。难治性贫血伴环状铁粒幼细胞（refractory anemia with ring sideroblasts）也仅有红系发育异常。据骨髓中原始细胞比例的多少将难治性贫血伴原始细胞增多（refractory anemia with excess of blasts, RAEB）分为 1 型（骨髓原始细胞<10%）和 2 型（原始细胞≥10%）；较 FAB 分类增加了难治性血细胞减少伴多系增生异常（refractory cytopenia with multilineage dysplasia, RCMD）、5q

综合征和不能分类 MDS。将 FAB 分型中属于 CMML 的患者归 MDS/MPN；AML 诊断标准修定为原始细胞≥20%，把 RAEB-t 从 MDS 中剔除。原 FAB 分型诊断的 RAEB-t 是否应按 AML 治疗需要取决于患者个体情况而定。

表 20-3-22　WHO 的 MDS 分类及其标准

疾病类型	外周血	骨　髓
难治性血细胞减少伴单系发育异常(RCUD) RA、RN、RT	单系或二系血细胞减少 原始细胞<1%	单系发育异常(≥10%一系髓细胞) 原始细胞<5% 环状铁粒幼细胞<15%(幼红细胞)
难治性贫血伴环状铁粒幼细胞(RARS)	贫血 无原始细胞	仅有红系发育异常 环状铁粒幼细胞≥15%(幼红细胞) 原始细胞<5%
难治性血细胞减少伴有多系发育异常(RCMD)	血细胞减少(两系减少或全血细胞减少) 原始细胞<1% 无 Auer 小体 单核细胞<1×10^9/L	髓系中≥2 个细胞系中发育异常的细胞≥10% 原始细胞<5% 无 Auer 小体 环状铁粒幼细胞<15%或≥15%(幼红细胞)
难治性贫血伴原始细胞增多-1(RAEB-1)	血细胞减少 原始细胞<5% 无 Auer 小体 单核细胞<1×10^9/L	单系或多系发育异常 原始细胞 5%～9% 无 Auer 小体
难治性贫血伴原始细胞增多-2(RAEB-2)	血细胞减少 原始细胞 5%～19% 有或无 Auer 小体 单核细胞<1×10^9/L	单系或多系发育异常 原始细胞 10%～19% 有或无 Auer 小体
MDS，未能分类(MDS-U)	血细胞减少 原始细胞≤1%	单系或多系髓细胞发育异常(<10%)而具有细胞遗传学异常 原始细胞<5%
MDS 伴单纯 del(5q)(5q⁻综合征)	贫血 血小板计数正常或增高 原始细胞<1%	巨核细胞数正常或增加，伴有核分叶减少 原始细胞<5% 无 Auer 小体 单纯 del(5q)

注：①RCUD 如伴全血细胞减少，应诊断为 MDS-U；②如骨髓原始细胞<5%，外周血为 2%～4%，应诊断为 RAEB-1；RCUD 和 RCMD 外周血原始细胞 1%；③伴 Auer 小体，而外周血原始细胞<5%，骨髓原始细胞<10%，应诊断为 RAEB-2

【临床表现】

患者以 50 岁以上中老年人居多。国外报道中青年及儿童极少见。儿童 MDS 十分罕见，据统计<14 岁儿童 MDS 仅占该年龄组造血系统肿瘤患者的 5%以下。儿童 MDS 具有一定特点，如骨髓低增生甚常见，$5q^-$综合征和 RARS 甚罕见。因此，2008 年 WHO 分类将儿童 MDS 另列一个亚型。据国内报道中青年患者并不十分少见。男性多于女性。多数患者起病隐匿，可无症状。85%以上的患者有贫血，如患者贫血较严重，可有头昏、乏力、全身不适、活动后心悸或气促。这种贫血可能在就诊前已存在数年，体检时才被发现。亦可有体重下降。原因不明的发热占 10%～15%，多数为低热，与感染无关。高热多数由于白细胞减少，并发感染引起。1/3 的病例可因血小板减少出血，包括皮肤瘀点瘀斑，牙龈出血，轻微损伤后发生血肿。如起病时即有严重的白细胞及血小板减少，则预示预后不良。少数患者可有关节疼痛或类似结缔组织病的症状，极少数病例可发生 Sweet 综合征或坏死性脓皮病(pyoderma gangrenosum)。肝脾大，多数为轻度，见于 5%～20%的病例。淋巴结一般不肿大。本病转化为急性白血病后，病程短促，疗效甚差。

【实验室检查】

(一)血象及骨髓涂片　血象及骨髓象中血细胞形态和数量的异常变化是诊断的主要依据。血象中有全血细胞减少的病例占半数以上，部分的病例仅为一系或两系血细胞减少。一系减少常为红细胞减少，并可能在全血细胞减少前存在数年。大多数病例骨髓造血细胞呈显著增生。部分病例为增生或增生活跃，仅极少数病例增生低下。增生低下者可称低增生性 MDS，仅占 10%，但无独立预后意义。

90%以上的病例有不同程度的病态造血。各系细胞形态的变化归纳如下。

1. 红细胞系　骨髓中幼红细胞可过多（>60%）或过少（<5%）。红系病态造血主要表现在核的改变，包括核出芽、核间桥、核碎裂、多核和巨幼样变。胞质改变包括特征的环状铁粒幼细胞，典型的含5个以上粗大的铁蛋白颗粒，占环核1/3以上；及空泡及PAS阳性。血象中成熟红细胞大小和形态不一，可有巨大红细胞、椭圆形红细胞及有核红细胞，染色过浅和嗜点彩红细胞。其中以奇数核和巨大红细胞最有诊断意义。

2. 粒细胞系　骨髓中原始细胞比例增加，大小不一，核分叶过多或过少，呈假性Pelger-Hüet畸形，胞质嗜碱性强，颗粒可减少或缺乏并分布不均匀，呈假性Chédiak-Higashi颗粒及Auer小体等。血象中有幼稚粒细胞出现和单核细胞增多。

3. 巨核细胞　骨髓中出现淋巴样小巨核细胞、单圆核或多圆核巨核细胞。血片中可有巨大或畸形的血小板。其中以淋巴样小巨核细胞最有诊断意义。

4. 细胞化学　半数患者骨髓部分早幼粒细胞和其他不同发育阶段中性粒细胞过氧化酶活性可降低，约20%患者的中性粒细胞碱性磷酸酶积分下降。幼红细胞糖原染色（PAS）可阳性。骨髓中除出现环状铁粒幼细胞外，贮存铁亦增加，幼稚粒单细胞α萘酚醋酸酯酶及氯醋酸酯酶可呈双重阳性。

（二）骨髓活检　与骨髓穿刺涂片相比，对估计骨髓内细胞的数量、增生程度更准确，也可以观察到骨髓内的组织结构、造血细胞的形态及其分布。对骨髓涂片质量不满意或骨髓穿刺出现“干抽”时，诊断的意义更大。对原始细胞形态难辨认的，可采用免疫组织化学进行观察（$CD34^+$细胞数）。骨髓活检组织中可见到原粒细胞及早幼粒细胞在小梁旁区或小梁间中央区形成集丛（3～5个细胞）或集簇（>5个细胞），称为“幼稚前体细胞异常定位”（abnormal localization of immature precursors，ALIP），每张骨髓切片上都能看到至少3个集丛或集簇为ALIP（+）。对诊断有重要意义，也有人认为出现ALIP的病例预后差。切片中亦可见到幼红细胞聚集成堆，原红细胞增多，伴成熟障碍。小巨核细胞增多。骨髓网硬蛋白纤维增生。有显著骨髓纤维化约占10%的MDS病例，称MDS伴骨髓纤维化，多表示疾病进入进展期，有原始细胞增多。

（三）骨髓细胞培养　大多数病例细胞培养的生长不正常，尤其是RAEB及RAEB-t的病例。粒-巨噬系集落形成单位（GM-CFU）集落的生长减少，集簇增多，细胞有成熟障碍。细胞培养生长对预后判断有意义。生长方式可分为两类：一类为非白血病性，患者的中数生存期长、转化为急性白血病的百分比低；另一类为白血病性，患者的中数生存期短，转变为急性白血病的比例高。此外，也有人认为，根据细胞培养生长的情况及造血因子对细胞生长及分化的刺激作用，可使今后对本病的治疗更具有针对性。

（四）骨髓染色体检查　染色体异常见于30%～50%病例，在继发性的MDS中，比例更高，可达80%左右。常见的变化包括染色体全部或部分缺失，染色体数目增多，但易位少见。染色体的异常在RAEB及RAEB-t型多见，在RA及RAS型少见，常见的染色体变化为-5，$5q^-$，-7，$-7q^-$，$+8$，$20q^-$等。$5q^-$综合征常有明显的大细胞性贫血，血小板通常正常或增多，骨髓增生正常或明显增生，巨核细胞的核分叶较少。在临床上以中老年女性多见，中位年龄65岁，多数为输血依赖的RA，病情常较稳定，发生急性白血病的较少。染色体的变化对随访病情，估计预后有重要参考意义。有染色体异常的病例较染色体正常的预后差；在非整倍体的病例中，亚二倍体比超二倍体的预后差。对初诊时核型正常而在随访中出现染色体异常者，预后差，预示有转化为急性白血病的征兆，对有复杂染色体异常者尤为如此。

20

（五）免疫学检查　本病患者免疫学检查可异常。许多患者可有多克隆性高γ球蛋白血症，最多见于CMML型，在RAS型，也可有低γ球蛋白血症，约12%的病例可检测到单克隆免疫球蛋白。血液中的淋巴细胞减少，主要是$CD4^+$细胞减少，CD4/CD8比值降低。也有证据表明T细胞有克隆性增殖。T细胞的功能也可异常，对植物血凝素（PhA）和刀豆球蛋白（Con A）刺激，淋巴细胞的增殖反应降低。自然杀伤细胞活性降低，并伴随出现对干扰素反应的丧失或干扰素产生的不足。许多自然杀伤细胞的活性经过与干扰素-α孵育培养后可恢复。MDS中，单核细胞及巨噬细胞的功能也有异常。部分患者可出现抗核抗体、类风湿因子、Coombs试验阳性。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　临床上出现贫血和（或）伴有感染、出血；外周血有一系、二系或全血细胞减少，有巨大红细胞、巨大血小板、有核红细胞等病态造血情况；骨髓为增生性骨髓象，红系比例明显增加，有一系或两系甚至三系血细胞的病态造血；骨髓活检有ALIP现象；染色体核型异常。除外其他伴有病态造血和（或）全血细胞减少的疾病，其他红系增生性疾病，可考虑MDS，再进一步确定分型。在MDS的诊断和分型中，血片和骨髓涂片质量非常重要，应采用新鲜标本，加抗凝剂者应在2小时内进行检查，外周血分类应计数200个白细胞，骨髓要计数500个有核细胞。由于骨髓血细胞病态造血并无特异性，许多非克隆性疾病包括遗传性、营养性、药物性、感染性、中毒性疾病等都可出现血细胞病态造血，因此要注意血细胞病态造血出现的质与量，WHO规定髓系病态造血改变血细胞应≥10%才有意义。

2007年发表的MDS维也纳最低诊断标准（表20-3-23），提出诊断MDS需具备两个必要条件和至少一条决定性标准，对于符合必要条件、不符合决定性标准（如非典型

染色体核型异常，病态造血细胞小于10%，原始细胞占4%等），但又具有典型MDS相关的临床表现（如输血依赖的大细胞性贫血）的患者，应进行其他检查（辅助诊断标准），以明确结论。

表 20-3-23 MDS维也纳最低诊断标准

条件	
1. 必要条件	(1) 一系到三系血细胞明显且持续减少（≥6个月）：血红蛋白<110g/L，中性粒细胞<1.5×10^9/L，血小板<100×10^9/L
	(2) 除外其他克隆性或非克隆性造血系统疾病，或非造血系统疾病导致的血细胞减少和病态造血
2. 决定性标准	(1) 骨髓细胞涂片中，病态造血细胞需占该系细胞的10%以上
	(2) 典型的细胞遗传学异常
	(3) 骨髓原始细胞在5%～19%
3. 辅助诊断标准	(1) 流式细胞术检查骨髓细胞有异常表型，提示存在克隆性细胞群
	(2) 分子学标记检查提示存在单克隆细胞群：人雄激素受体基因分析（HUMARA），基因芯片谱型或点突变（如RAS突变）等
	(3) 骨髓或（和）循环中祖细胞的CFU集落形成显著并持久减少

（二）鉴别诊断

1. 慢性再障　再障多为全血细胞减少，部分患者骨髓有局灶性增生，而MDS多为增生性，少数为增生低下，需要鉴别。慢性再障淋巴细胞相对增多，骨髓象中红系、粒系及巨核系形态无异常，且巨核细胞常减少或阙如，骨髓小粒主要是非造血细胞。染色体检查无异常。MDS骨髓一般有红系、粒系及巨核系的增生，并有病态造血，骨髓小粒主要是造血细胞。常有染色体异常。

2. 巨幼细胞性贫血　MDS会出现巨大红细胞及巨幼样红细胞，应与巨幼细胞贫血鉴别。后者常可找到引起叶酸或（和）Vit B_{12}缺乏的原因，血清叶酸或（和）Vit B_{12}测定降低，红、粒、巨核细胞均可巨幼变，幼红细胞PAS染色阴性，补充叶酸或（和）Vit B_{12}病情可以改善。

3. 红白血病（M_6）　MDS骨髓红系比例可明显增加，有时可达≥50%有核细胞，该时需注意和纯红白血病、急性红白血病及AML伴MDS相关改变作鉴别，如外周血或骨髓原始细胞<20%，骨髓非红系细胞中原始细胞<20%应诊断为MDS。

【治疗】

本病除造血干细胞移植外目前尚缺乏有效的根治疗法。治疗以降低疾病相关并发症、改善生存质量和延长生存期为主要目标。应根据病情的不同进行个体化的治疗。治疗方法和措施主要有对症支持治疗、激素治疗、细胞因子治疗、诱导分化治疗、化疗、免疫治疗、造血干细胞移植等。可酌情选用下列方法。

（一）对症支持治疗　对一些病情较稳定的低危患者，以支持疗法为主，同时密切观察病情及血象的变化。对大多数有较严重贫血的患者，可以输红细胞以改善贫血。部分RAS患者使用Vit B_6（100～200mg/d），对RAS患者可能有一定疗效。对于大量输入红细胞所致的铁过载需要去铁治疗，最常用的去铁剂有：去铁胺（desferrioxamine），20～40mg/kg，皮下输注8～24小时（用微型泵作为动力），至铁蛋白浓度<1000μg/L。注意当铁蛋白浓度<2000μg/L后，去铁胺剂量不要超过25mg/kg；口服去铁剂地拉罗司分散片（deferasirox），剂量为20mg/(kg·d)。对血小板减少伴有明显出血倾向时输血小板悬液。有感染时应给予抗生素治疗，控制感染。

（二）激素治疗　适用于伴有血细胞减少的RA、RARS及原始细胞比例低的RAEB型，对一部分患者可能有效。

1. 雄激素　参见本篇第二章第二节"再生障碍性贫血"。

2. 糖皮质激素　泼尼松1mg/(kg·d)，疗程3个月以上，有效率低于10%。亦有主张甲基泼尼松龙冲击疗法：1g/d，连用3天。对少数患者有效。

（三）细胞因子　细胞因子可以刺激骨髓中残存的正常祖细胞的增殖分化，或（和）诱导MDS克隆转化为正常造血细胞，促进强化疗后患者造血功能的恢复，减少因骨髓抑制导致感染和出血的危险。

1. 促红细胞生成素（EPO）　50～300U/(kg·d)，皮下注射，隔日1次或每周3次，疗程3～12个月。对于轻度贫血的RA、RARS患者且血清EPO水平较低，体外造血细胞培养CFU-E，BFU-E对EPO有反应者效果较好，血清EPO水平>500U/L者疗效较差。

2. 粒-巨噬系和粒系集落刺激因子（GM-CSF，G-CSF）　不推荐长期单独使用，仅在反复或伴有耐药感染的粒细胞缺乏患者中可以使用。剂量60～200μg/(m^2·d)，皮下注射，疗程视病情需要确定，一般2～8周。对于原始细胞过多的RAEB患者应在化疗的基础上使用。

3. 白细胞介素-3（IL-3）　剂量50～200μg/(m^2·d)，皮下注射，疗程2～8周。

4. 促血小板生成素（TPO）　剂量1μg/(kg·d)，皮下注射，主要用于血小板有明显减少者，7～14天为一个疗程。

5. 白细胞介素-11（IL-11）　用于血小板减少的治疗，25～50μg/(kg·d)，皮下注射，7～14天为1个疗程。

（四）诱导分化剂　其作用机制为刺激MDS异常造血克隆转变为正常克隆及促进来源于的异常克隆的各阶段幼稚细胞进一步分化为成熟细胞。适用于各型MDS患者。

1. 全反式维甲酸　为维生素A的衍生物，可促进早期

粒细胞的分化，抑制白血病细胞的增殖。剂量 30～40mg/d，疗程一般为 1～3 个月。亦有人主张小剂量长疗程，10～20mg/d，3～6 个月，效果可能更好。不良反应：皮肤过度角化，口唇干裂，头疼，关节肌肉酸痛，肝功能损害等。

2. 1,25 羟化维生素 D_3[1,25$(OH)_2D_3$]　可抑制白血病细胞增殖和促进分化。剂量 0.25～1.5μg/d，疗程 2～6 个月，少数人有效。不良反应：高血钙，常限制其长期或大剂量服药。其他的不良反应包括厌食、恶心、烦渴多尿、嗜睡，停药后可恢复。

（五）表观遗传学药物　5-氮杂胞苷（5AC）和地西他滨（DAC）为 DNA 甲基转移酶抑制剂，可逆转 DNA 过度甲基化使因过度甲基化而致缄默的基因重新表达。5AC 75mg/(m^2·d)皮下注射，连用 7 天，4 周为 1 个疗程，至少 4 个疗程。DAC 15mg/m^2，持续静脉注 3 小时以上，8 小时 1 次，连用 3 天，6 周为 1 个疗程，至少 4 个疗程，有效率 49%，CR 24%；目前倾向于 20mg/(m^2·d)，静滴 1 小时，连用 5 天，每 4 周为 1 个疗程，至少 4 个疗程。

（六）抗血管新生药物治疗　沙利度胺（反应停），50～200mg，每晚 1 次。雷利度胺，其抗肿瘤和免疫调节作用比沙利度胺更强，而不良反应明显低于沙利度胺，推荐剂量为 10mg/d，连用 21 天，4 周为 1 个疗程。有效率 60%，尤其对 $5q^-$ 综合征，为首选药物。

（七）化疗

1. 小剂量化疗　常采用小剂量阿糖胞苷（Ara-C）10～20mg/(m^2·d)，14～21 天为一疗程；高三尖杉酯碱（H）1mg/d，10～14 天为一疗程；阿克拉霉素 3～14mg/(m^2·d)，7～10 天为一疗程。

2. 联合化疗　骨髓原始细胞增多的患者，也可酌情采用 AML 方案治疗，具体可参见本篇第三章第二节“急性白血病”的相关治疗部分。

（八）免疫抑制剂治疗　抗胸腺淋巴细胞球蛋白（ATG）与环孢素 A，通过抑制 CD8 细胞来调节 MDS 的免疫反应。ATG（马抗）15～40mg/(kg·d)，连用 4～5 天；环孢素 A 3～5mg/(kg·d)，3～6 个月。ATG 也可与环孢素联合应用。骨髓增生低下、HLA-DR15⁻、T 细胞免疫异常者适用。原始细胞>5%、-7 或有复杂染色体等情况下不宜使用。

（九）其他药物　以下药物可酌情试用：

1. 砷剂　三氧化二砷对部分患者有效。剂量 10mg/d，静脉滴注，疗程为 4～6 周。不良反应主要为肝功能损害。

2. 丙戊酸钠　具有组蛋白去乙酰化酶抑制剂活性，200～300mg/d，口服。

3. 氨磷汀（阿米福汀，amifostine）　一种磷酸化的有机硫醇，其体内代谢产物有抗氧化保护细胞作用，对骨髓造血前体细胞亦有促进生长作用。剂量 200～400mg/m^2，每周 3 次，3～4 周为一疗程。主要不良反应为恶心、呕吐。

（十）造血干细胞移植　异基因骨髓移植是目前可能治愈本病的一种治疗方法，应选择较为年轻而体质较好，且有合适的 HLA 相合的供体者。通常中危、高危 MDS 患者，骨髓原始细胞虽<5%但伴高危细胞遗传学异常或严重多系血细胞减少、输血依赖者选用较好。近年，减低强度的预处理方案受到重视，该法降低移植相关死亡率，而疗效基本不受影响。

【病程与预后】

由于 MDS 亚型的异质性及其临床表现的多样性，MDS 患者的生存率变化也非常大，影响预后的因素包括年龄、疾病的自然病程、临床特征、骨髓及外周血原始细胞的水平、细胞遗传学异常以及细胞减少的系列数等。此外，病理特征如骨髓中 Auer 小体的存在，ALIP 和假 Pelger-Hüet 畸形等对预后也产生影响。1997 年，英美法德西班牙等国的血液工作者提出了 MDS 患者预后的国际积分系统，已广泛用于临床（表 20-3-24）。这一系统把患者分为相对低危（低危，0 分；中危-1，0.5～1 分）和高危（中危-2，1.5～2 分；高危，≥2.5 分）预后组（表 20-3-25）。在中位生存期和 AML 转化危险性确定后，发现年龄与生存也相关，60 岁与>60 岁年龄组预后不同（表 20-3-26）。据 WHO 分型、输血是否依赖、染色体核型情况的 WHO 预后分析系统（WPSS）把患者分为 5 组，极低危组（0 分）、低危组（1 分）、中危组（2 分）、高危组（3～4 分）、极高危组（5～6 分）（表 20-3-27）。

表 20-3-24　MDS 的国际预后积分系统（IPSS）

预后参数	积分值				
	0	0.5	1.0	1.5	2.0
骨髓原始细胞（%）	<5	5～10	-	11～20	21～30
染色体核型*	良好	中等	不良		
血细胞减少系列数#	-	0～1	2～3	-	-

注：*良好：正常核型、-Y、del(5q)、del(20)；不良：复杂核型（≥3 种异常核型改变）或 7 号染色体异常；中等：其他异常。#血红蛋白<100g/L，中性粒细胞<1.5×10⁹/L，血小板<100×10⁹/L

表 20-3-25　按 IPSS 分组的 MDS 患者的中位生存和 AML 转化时间

危险类别	积分值	中位生存（年）	25% AML 转化（年）*
低危	0	5.7	9.4
中危-1	0.5～1.5	3.5	3.3
中危-2	1.5～2.0	1.2	1.1
高危	≥2.5	0.4	0.2

注：*直至该组中 25%的患者转化为 AML 的时间

表 20-3-26　按 IPSS 及年龄分组的 MDS 患者的中位生存和 25% AML 转化时间

危险类别	中位生存(年)		25%AML 转化(年)*	
	≤60 岁	>60 岁	≤60 岁	>60 岁
低危	11.8	4.8	>9.4	9.4
中危-1	5.2	2.7	6.9	2.7
中危-2	1.8	1.1	0.7	1.3
高危	0.3	0.5	0.2	0.2

注：* 直至该组中 25%的患者转化为 AML 的时间

表 20-3-27　MDS 的 WHO 预后分析系统(WPSS)

变量	0	1	3	4
WHO 分类	RA、RARS 5q⁻	RCMD RCMD-RS	RAEB-1	RAEB-2
染色体核型*	好	中等	差	
输血依赖#	无	经常		

注：* 好：正常核型，-Y，5q⁻，20q⁻；差：复杂核型，7 号染色体异常；中等：其他异常

输血依赖：4 个月内至少每 8 周输血 1 次

参考文献

1. 郝玉书，杨崇礼. 骨髓增生异常综合征. 张之南，沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 第 3 版. 北京：科学出版社，2007：157-163.

2. Aoki E，Uchida T，Ohashi H，et al. Methylation status of p15INK4B gene in hematopoietic progenitors and peripheral blood cells in myelodysplastic syndromes. Leukemia，2000，14：586-593.

3. Nilsson L，Eden P，Olsson E，et al. The molecular signature of MDS stem cells supports a stem origin of 5q myelodysplastic syndromes. Blood，2007，110：3005-3014.

4. Greenberg P，Cox C，Le Beau MM，et al. International scoring systems for evaluating prognosis in myelodysplastic syndromes. Blood，1997，89：2079-2088.

5. List A，Kurtin S，Roe D，et al. Efficacy of lenalidomide in myelodysplastic syndromes. N Engl J Med，2005，352：549-557.

6. Valent P，Horny HP，Bennett JM. Definitions and standards in the diagnosis and treatment of the myelodysplastic syndromes：Consensus statements and report from a working conference. Leuk Res，2007，31(6)：727-736.

7. Malcovati L，Germing U，Kuendgen A，et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. J Clin Oncol，2007，25(23)：3503-3510.

8. Brunning RD，Orazi A，Germing U，et al. Myelodysplastic syndromes/neoplasms. Swerdlow SH，Campo E，Harris NL，et al. World Health Organization Classification of Tumours. Pathology & Genetics. Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon：IARC Press，2008：88-107.

第六节　骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤

许小平

骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤(myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms，MDS/MPN)是一组恶性克隆性髓系肿瘤，其特征是同时具有某系髓系成分的有效性增生引起外周血细胞增多，而其他系列髓系成分为无效性增生致血细胞减少，患者临床和血液学表现同时兼有 MDS 和 MPN 的特征。MDS/MPN 包括四种独立的疾病：慢性粒-单核细胞白血病，不典型慢性粒细胞白血病，幼年型慢性粒-单核细胞白血病，不能分类的 MDS/MPN。

一、慢性粒-单核细胞白血病

【临床表现】

在 WHO 髓系肿瘤分类提出之前，FAB 分型将慢性粒-单核细胞白血病(chronic myelomonocytic leukemia，CMML)列为 MDS 的一个亚型，CMML 约占 MDS 的 31%，中位年龄为 65～75 岁，男女比例为(1.5～3)：1。常见的临床表现为虚弱、体重减轻、发热、盗汗、感染、出血。多数患者诊断时白细胞计数增多，部分患者也可正常或轻度下降，并伴有不同程度的中性粒细胞减少。白细胞减少的患者临床及其他血液学检查可与 MDS 相似。肝脾大在白细胞增多患者中可高达 50%。

【实验室检查】

外周血单核细胞增多为 CMML 的特征性改变，单核细胞常>1×10⁹/L，通常为(2～5)×10⁹/L，但也可>80×10⁹/L，单核细胞百分比几乎总>10%。单核细胞一般为成熟细胞，形态不典型，可表现为异常颗粒、核分叶或细而稀疏染色质。可见原始及幼稚单核细胞。白细胞可增多、正常或轻度减低。早幼粒、中幼粒常<10%。有时可有轻度嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞增多。大部分患者可有粒细胞发育异常，轻度正细胞性或大细胞性贫血，常有中度血小板减少。

多数病例骨髓增生极度活跃，以粒系增生为主，也可见红系前体细胞增多。并有不同程度的单核细胞增生。大多数患者骨髓有与外周血相类似的血细胞发育异常。约 30%的患者可伴有不同程度的骨髓纤维化。

外周血与骨髓细胞免疫表型检测通常表达粒单核细胞系抗原 CD33 及 CD14、CD68、CD64。CD34⁺ 细胞比例增多提示向急性白血病早期转化。

20%～40%的患者有克隆性细胞遗传学异常。最常见重现性染色体异常包括+8、-7/del(7q)及 12q 结构异常，

11q23 异常并不常见。

【诊断】

WHO 提出的 CMML 诊断标准如下：

1. 外周血单核细胞持续性 $>1\times10^9/L$；
2. 无 Ph 染色体或 *BCR-ABL1* 融合基因；
3. 无 PDGFRA 或 PDGFRB 重排(特别应除外嗜酸性粒细胞增多的病例)；
4. 外周血和骨髓原始细胞 $<20\%$；
5. 一系或一系以上髓系发育异常。

如髓系发育异常缺乏或轻微，仍可诊断 CMML，但其他条件符合，并且：①骨髓细胞有获得性、克隆性染色体异常；②单核细胞持续增多 3 个月以上；③排除其他所有引起单核细胞增多的原因。

依据外周血及骨髓原始细胞数不同，CMML 可分为两种类型。

1. CMML-1　原始细胞(包括幼稚单核细胞)外周血 $<5\%$，骨髓 $<10\%$。

2. CMML-2　原始细胞(包括幼稚单核细胞)外周血 5%～19%或骨髓 10%～19%；或外周血或骨髓原始细胞+幼稚单核细胞数虽未达诊断标准，但可找到 Auer 小体。

此外，MDS/MPN 伴有与 t(5；12)(q31-33；p12)及 *ETV6-PDGFRB* 融合基因相关的嗜酸性粒细胞增多的患者，以前也诊断为 CMML，目前则认为是另一种独立的疾病实体。

【治疗与预后】

小剂量化疗和大剂量强烈化疗效果均不令人满意。异基因造血干细胞移植是唯一有希望治愈本病的手段。对于年龄较轻者应首先考虑异基因造血干细胞移植。但由于慢性粒-单核细胞白血病患者多为老年人，一般不能耐受强烈的预处理方案，临床上多以支持治疗和对症处理为主。CMML 的中位生存期为 20～40 个月不等。大约 15%～30%的病例转为急性白血病。外周血与骨髓原始细胞百分率是决定生存的最重要因素。

二、不典型慢性粒细胞白血病

不典型慢性粒细胞白血病(atypical chronic myeloid leukemia，aCML)是一种同时具有 MDS 和 MPN 特征的慢性粒细胞白血病，其特点是具有发育异常的幼稚和成熟中性粒细胞增多，但白血病细胞无 Ph 染色体或 *BCR-ABL1* 融合基因。

【临床表现】

患者多为老年人，男女比例大约为 1∶1。大多数患者有与贫血或血小板减少有关的症状，其他主要是与脾大相关的症状。

【实验室检查】

患者外周血白细胞数 $\geq1.3\times10^9/L$，中位数为 $(24\sim96)\times10^9/L$，有的病例白细胞计数可 $>300\times10^9/L$。外周血原始细胞通常 $<5\%$，不超过 20%。幼稚粒细胞通常为 10%～20%或更多，尽管单核细胞绝对值可增多，但其百分率很少超过 10%，嗜碱性粒细胞增多常不明显。中度贫血和血小板减少多见。血细胞发育异常以粒系最为显著，红系亦可有发育异常，包括巨大椭圆形红细胞增多。

骨髓增生极度活跃，以中性粒细胞及其幼稚粒细胞增生为主，原始细胞可中度增多，但 $<20\%$，骨髓中粒系形态改变与外周血中相似，巨核细胞可减少、正常或增多，大部分患者有巨核细胞发育异常。红系增生程度不定，通常粒红比例 $>10:1$，但有些病例幼红细胞可 $>30\%$，至少 50%的患者存在红系发育异常。部分患者初诊时或疾病晚期网状纤维增多。

中性粒细胞碱性磷酸酶积分对诊断没有意义。

80%的患者有细胞遗传学异常，最常见的为+8，del(20q)，但 13、14、19、12 号染色体异常以及单独 i(17q)也有报告。无 Ph 染色体或 *BCR-ABL1* 融合基因。

【诊断标准】

WHO 诊断标准：

1. 因成熟和幼稚中性粒细胞增多引起的外周血白细胞增多(WBC $\geq13\times10^9/L$)。
2. 粒细胞具有显著发育异常。
3. 无 Ph 染色体或 *BCR/ABL* 融合基因，无 PDGFRA 或 PDGFRB 重排。
4. 外周血中性粒细胞前体细胞(早幼粒、中幼粒、晚幼粒细胞) $\geq10\%$。
5. 轻微嗜碱性粒细胞绝对数增多，嗜碱性粒细胞 $<2\%$。
6. 无或轻微单核细胞绝对数增多；单核细胞 $<10\%$。
7. 骨髓活检增生极度活跃，粒细胞增殖及粒细胞发育异常，伴有或不伴有红系和巨核系发育异常。
8. 外周血或骨髓原始细胞 $<20\%$。

【治疗与预后】

到目前为止，对 aCML 尚无满意的治疗方法。初步试验伊马替尼对本病无效。aCML 中位生存期 14～29 个月。年龄 >65 岁、女性、白细胞计数 $>50\times10^9/L$、血小板减少及 Hb<10g/L 为预后不良因素。约 15%～40%的病例转化为急性白血病，其余死于骨髓衰竭。骨髓移植可能有利于改善预后。

三、幼年型粒-单核细胞白血病

幼年型粒-单核细胞白血病（juvenile myelomonocytic leukemia，JMML）是一种发生于儿童的髓系克隆性疾病，主要以粒细胞及单核细胞增殖为特征，常有红系及巨核系异常。0～14岁儿童JMML年发病率约为1.3/100万，占所有儿童白血病不足2%～3%，占所有14岁以下儿童骨髓增生异常及骨髓增殖性疾病的20%～30%。初诊年龄为1个月至早期青春期，75%患者年龄<3岁。男性发病率约为女性的2倍。约10%病例伴有神经纤维瘤病Ⅰ型（NF-Ⅰ）。

【临床表现】

患者多数表现为全身不适或感染，肝、脾显著肿大。几乎近半数患者有淋巴结肿大。扁桃体炎可因白血病细胞浸润而增大，出血也较常见。约1/4的患者出现皮疹。合并NF-Ⅰ患者可见牛奶咖啡斑（café-au-lait spots）。

【实验室检查】

外周血可见贫血和血小板减少，白细胞计数增多。白细胞平均值在$(25\sim30)\times10^9/L$，少数患者可$>100\times10^9/L$。主要为中性粒细胞和单核细胞增多，原始细胞（包括原始单核细胞与幼稚单核细胞）<20%。少数患者有嗜碱性粒细胞和嗜酸性粒细胞增多。常见有核红细胞。

骨髓穿刺和活检增生极度活跃，主要以粒系细胞增生为主，但有的患者幼稚红细胞可高达50%左右。单核细胞一般为5%～10%，亦可>30%。原始细胞（包括原始单核细胞与幼稚单核细胞）<20%，无Auer小体。病态造血通常较轻微。髓系祖细胞在体外对GM-CSF高度敏感并能自发形成GM-CFU集落。大部分患者有多克隆丙种球蛋白增高出现自身抗体。HbF合成增加是本病的重要特征之一。

细胞遗传学检查25%的患者有7号染色体单体，其他染色体核型异常为10%，65%的患者为正常核型。无Ph染色体或*BCR-ABL1*融合基因。

【诊断】

WHO提出的JMML的诊断标准为：

1. 外周血单核细胞增多$>1\times10^9/L$。

2. 外周血和骨髓原始细胞（包括幼稚单核细胞）<20%。

3. 无Ph染色体或*BCR-ABL1*融合基因。

4. 加下述2项或2项以上：①HbF较同年龄正常人增高；②外周血出现幼稚粒细胞；③白细胞数$>10\times10^9/L$；④克隆性染色体异常（如7号染色体单体）；⑤体外髓系祖细胞对GM-CSF敏感性增高。

【治疗与预后】

JMML虽然很少转变为急性白血病，但如不治疗，将很快危及生命。有报告不行异基因造血干细胞移植的患者中位生存期为1年左右。诊断时血小板计数低、年龄>2岁以及高HbF预示生存期短。由于缺乏有效的治疗手段，多数患者死于器官衰竭。异基因造血干细胞移植可使大约半数患者获得治愈。

四、骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤，不能分类

骨髓增生异常/骨髓增殖性肿瘤，不能分类（myelodysplastic/myeloproliferative neoplasms，unclassifiable，MDS/MPN，U）是指患者具有MDS/MPN的临床和实验室特征，但不符合上述3类诊断标准者。

【临床表现】

部分病例有肝脾大。实验室检查通常有贫血，血片中伴或不伴巨红细胞增多及同时具有两种形态的红细胞。呈现一系或多系有效增殖，既可血小板增多（血小板计数$>450\times10^9/L$），也可白细胞增多（白细胞计数$>13\times10^9/L$），中性粒细胞发育异常，血小板体积巨大或颗粒过少，外周血和骨髓原始细胞<20%，若>10%提示可能已转化为更具侵袭性的阶段。骨髓活检增生极度活跃，一系或多系髓系细胞增殖，至少同时有一系细胞呈现发育异常。

【诊断标准】

WHO（2008）提出的诊断标准如下：

具有MDS各型（RCUD、RARS、RCMD、RAEB）之一的临床、实验室及形态学特点，骨髓和外周血原始细胞<20%，同时具备：

1. 有明显的骨髓增殖性表现，即血小板数$\geq450\times10^9/L$，伴巨核细胞增多，或白细胞$\geq13.0\times10^9/L$；伴有或不伴有明显的脾大。

2. 无先前潜在的MPN或MDS病史，无近期可以导致骨髓增生异常或骨髓增殖表现的细胞毒或细胞因子治疗的病史，无Ph染色体或*BCR-ABL1*融合基因，无PDGFRA、PDGFRB或FGFR1重排，无del(5q)，t(3;3)(q21;q26)或inv(3)(q21;q26)。

3. 患者有原发性骨髓增殖性疾病和骨髓增生异常的混合表现，并且不能归入任何一种独立类型的MDS、MPN或前述3类MDS/MPN中。

在WHO髓系肿瘤分类中特别强调MDS/MPN，U不能用于过去明确诊断为MPN而向更侵袭性病程转化伴有血细胞发育异常的病例。但MDS/MPN，U实际上可能包括了过去未发现的MPN慢性期的患者初诊时表现为以骨

髓增生异常为特征转化期的患者。

对于有 MDS-RARS 临床和形态学表现的患者如伴有血小板显著增多（血小板计数>450×10^9/L），称血小板显著增多的伴环状铁粒幼细胞难治性贫血（refractory anemia with ring sideroblasts associated with marked thrombocytosis，RARS-T），因目前尚不清楚 RARS-T 是否为一种独立的疾病实体，还是两种独立疾病（RARS 和 ET）共存，WHO 将其作为一种暂定的疾病实体。已发现这组患者多有 *JAK2V617F* 突变，少数为 *MPLW 515K/L* 突变。但细胞遗传学检查有孤立性 del(5q)、t(3;3)(q21;q26)或 inv(3)(q21;q26)的患者不应该诊断 RARS-T。此外，初诊时不伴有环状铁粒幼细胞的 MPN 患者，以后在治疗或疾病进程中出现环形铁粒幼细胞也不应诊断为 RARS-T。

参考文献

1. Tefferi A，Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms：The 2008 world health organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia，2008，22：14-22.

2. Swerdlow SH，Campo E，Harris NL，et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon：IARC，2008：75-86.

3. Vardiman JW，Harris NL，Brunning RD. The World Health Organization（WHO）classification of the myeloid neoplasms. Blood，2002，100(7)：2292-2302.

4. Germing U，Strupp C，Knipp S，et al. Chronic myelomonocytic leukemia in the light of the WHO proposals. Haematologia，2007，92(7)：974-977.

5. de Vries ACH，Stam RW，Schneider P，et al. Role of mutation independent constitutive activation of FLT3 in Juvenile myelomonocytic leukemia. Haematologica，2007，92(11)：1557-1560.

6. Malcovati L，Cazzola M. Myelodysplastic/myeloproliferative disorders. Haematologica，2008，93(1)：4-6.

7. Gattermann N，Billiet J，Kronenwett R，et al. High frequency of the JAK2 V617F mutation in patients with thrombocytosis (Platelet count >600×10^9/L)and ringed sideroblasts more than 15% considered as MDS/MPN，unclassifiable. Blood，2007，109(3)：1334-1335.

8. Remacha AF，Nomdedeu JF，Puget G，et al. Occurrence of the JAK2 V617F mutation in the WHO provisional entity：myelodysplastic/myeloproliferative disease，unclassifiable-refractory anemia with ringed sideroblastis associated with marked thrombocytosis. Haematologica，2006，91(5)：719.

第七节　类白血病反应

陈波斌　李佩

内、外源性刺激均可导致外周血白细胞反应性增多。白细胞计数大于 11.0×10^9/L 时，临床上可诊断为白细胞增多症（leukocytosis）。并非由白血病引起的外周血白细胞显著增多和（或）出现幼稚的血细胞而类似白血病血象者，称为类白血病反应（leukemoid reaction，LR）。类白血病反应是由非白血病原因诱导某些骨髓细胞释放细胞因子，引起的正常骨髓的极度增生反应。随原发病治疗好转，刺激因素消除，类白血病反应也迅速消失。因此，类白血病反应本身并不需要治疗，关键在于治疗原发病。其临床重要性在于不要误诊。临床上以中性粒细胞类白血病反应最常见，由淋巴细胞、单核细胞或嗜酸性粒细胞等形成的较少见。必须注意在小儿，由于骨髓造血功能未成熟，易受各种病理因素刺激，因而较易发生类白血病反应。

一、中性粒细胞类白血病反应

成人周围血中性粒细胞绝对数大于 7.5×10^9/L 时，临床上可诊断为中性粒细胞增多症（neutrophilia）。非白血病引起的周围血中性粒细胞极度升高，白细胞计数达 50×10^9/L 以上和（或）出现幼稚粒细胞，称之为中性粒细胞类白血病反应（neutrophilic leukemoid reaction，NLR）。

在急性炎症反应时，骨髓中单核巨噬细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞和淋巴细胞等分泌细胞因子如 G-CSF、IL-3、干细胞因子和 GM-CSF 等增多，促进髓系祖细胞向中性粒细胞前体细胞的分化和增殖，导致中性粒细胞显著增多，核左移和幼稚粒细胞被释放到外周血液。类白血病反应时中性粒细胞异常增多与骨髓分裂池和贮备池的扩大，边缘池向循环池迁移增多及循环池中性粒细胞向组织迁移减少有关。某些肿瘤细胞也可产生细胞集落刺激因子，刺激造血细胞增生、分化、释放。毒素、缺氧、免疫反应、化学物质等可损伤骨髓毛细血管内皮细胞，使髓血屏障受损，导致部分幼稚细胞进入血液循环。

【病因】

中性粒细胞增多症和中性粒细胞类白血病反应的病因如下：

（一）急性感染　可见于化脓性球菌感染如金黄色葡萄球菌、溶血性链球菌、肺炎双球菌、淋球菌、脑膜炎双球菌等；部分杆菌感染如大肠杆菌、假单胞菌、白喉杆菌、土拉杆菌；部分真菌（球孢子菌、放线菌等）；钩端螺旋体；以及部分病毒如水痘、脑炎和肺炎、脊髓灰质炎、天花、流行性出血热等；立克次体（斑疹伤寒）及肝吸虫病等感染。结核性脑膜炎、干酪样坏死灶溃破以及胸膜的累及可引起中性粒细胞显著增多。NLR 可见于严重的全身感染，例如在骨髓炎时白细胞可高达 75×10^9/L，脾脓肿时可达 100×10^9/L，败血症时可达 112×10^9/L。全身播散并伴干酪样坏死的结核病例，白细胞计数可达 200×10^9/L，并可在外周血中出现幼稚粒细胞，伴高热、贫血及脾大。

（二）其他炎症性疾病、创伤和组织坏死　急性肾小球肾炎、血清病、风湿热、血管炎、某些类型过敏反应（Shwartzman 和 Arthus 反应）和 Sweet 综合征均可引起中性粒细

胞增多。手术后中性粒细胞可持续升高 12～36 小时。创伤、挤压伤、电击、中暑、低温、缺氧等；心肌梗死、肺梗死、肠梗阻、疝嵌顿引起绞窄及重症胰腺炎等均可引起中性粒细胞显著增多。严重烧伤、创伤和电击可引起 NLR，甚至可高达 $50\times10^9/L$ 以上伴核象左移，出现中毒性颗粒和 Döhle 小体。

（三）恶性肿瘤　生长很快的恶性肿瘤常因肿瘤组织坏死、分泌肿瘤坏死因子（TNF-α）或集落刺激因子直接刺激骨髓，导致中性粒细胞增多。乳腺、前列腺、甲状腺、肺、肝脏、肾和胃肠道等部位的恶性肿瘤患者有时白细胞计数可大于 $50\times10^9/L$，出现类白血病反应，此时应注意骨髓受恶性肿瘤细胞浸润的可能。真性红细胞增多症、原发性血小板增多症和骨髓纤维化等常伴中性粒细胞显著增多。

（四）中毒和药物中毒　内源性中毒包括甲状腺危象、痛风急性发作、糖尿病酮症酸中毒、尿毒症、子痫、肝性脑病等；化学物中毒如铅、汞、砷、苯及其衍生物等；一氧化碳中毒及有机磷中毒；药物中毒如氯化钾、毛地黄、樟脑、安替比林、乙酰苯胺、非那西丁、奎尼丁、松节油、吡啶、联苯三酚等；水母、毒蛇或毒蜘蛛咬伤均可引起中性粒细胞增多。注射外源性蛋白质如伤寒疫苗、内毒素等可引起暂时性白细胞减少，随后约 1～2 小时后可引起中性粒细胞增多。应用肾上腺皮质激素、锂盐、肾上腺素及集落刺激因子（G-CSF，GM-CSF）等药物均可引起中性粒细胞增多。使用 G-CSF 或 GM-CSF 的患者周围血象白细胞计数可达 $30\times10^9/L$ 以上，并出现幼稚粒细胞，类白血病反应在停药后消失。

（五）急性出血、急性溶血和中性粒细胞缺乏恢复期　急性失血后 1～2 小时就可引起中性粒细胞增多，尤见于出血进入浆膜腔者，如宫外孕破裂出血、颅脑外伤出血及脾破裂出血可致明显中性粒细胞增多。急性大量出血或严重溶血可导致中性粒细胞的增多甚至可达类白血病的程度。粒细胞缺乏症恢复期周围血象中可出现幼稚粒细胞，骨髓中原始及早幼粒细胞的比例甚至可高达诊断白血病的标准，白细胞计数也可高达 $30\times10^9/L$ 以上，但此种类白血病血象及骨髓象仅持续 1～3 周。

（六）其他　中性粒细胞增多还见于脾切除后、阵发性心动过速、分娩、麻醉、Down 综合征、遗传性及特发性中性粒细胞增多症。剧烈运动和强烈情绪激动可引起暂时性中性粒细胞增多。

【实验室检查】

中性粒细胞类白血病反应有以下一些实验室发现。

（一）血象　白细胞计数一般在$(50\sim100)\times10^9/L$，罕有超过 $200\times10^9/L$ 者，但结核病引起 LR 患者有白细胞高达 $220\times10^9/L$ 的报道，中性粒细胞核象有明显左移。一般幼稚细胞比例不太高，原始细胞少见，常无贫血及血小板减少。恶性肿瘤和结核病引起的 LR 可有贫血。如出现较多幼稚细胞，也以晚幼粒和中幼粒细胞为主，该时白细胞计数 $<50\times10^9/L$ 也能诊断 LR，血象酷似慢性粒细胞白血病。少数 LR 病例白细胞计数可不增高甚至降低，可出现原始及早幼粒细胞，血象酷似急性白血病，主要见于严重结核病。细胞形态常显示中毒性颗粒，胞质空泡等中毒性改变及 Döhle 小体，而没有白血病细胞的异形或畸形变化。

（二）骨髓象　增生活跃或明显活跃，核象左移，原始及早幼粒细胞并无明显增多（但严重结核病引起 LR 可有明显增多），无白血病“裂孔”现象，也无多系血细胞病态造血表现，中性粒细胞碱性磷酸酶活性升高。

（三）特殊检查　细胞遗传学和分子生物学检查无 Ph 染色体，无 *bcr-abl* 融合基因，血清 G-CSF 浓度升高，克隆性检测示多克隆造血。

【诊断与鉴别诊断】

诊断 NLR 的要点：①有明确病因，如严重感染、外伤、出血、溶血、恶性肿瘤及药物史等，并有相应的临床表现；②中性粒细胞计数明显增高，一般要 $>50\times10^9/L$，中性粒细胞核象左移，细胞形态变化，除中毒改变外无细胞畸形和病态造血表现，一般无贫血及血小板减少；③中性粒细胞碱性磷酸酶（NAP）积分增高；④通过细胞遗传学和分子生物学检查能除外慢性粒细胞白血病（CML）和慢性中性粒细胞白血病（CNL）；⑤原发病经治疗去除后，血象随之恢复正常。

中性粒细胞类白血病反应主要应和 CML 和 CNL 相鉴别（表 20-3-28）。

表 20-3-28　中性粒细胞类白血病反应与 CML、CNL 的鉴别诊断

	中性粒细胞类白血病反应	CML	CNL
有其他疾病	有	无	无
脾大	少见	常见	常见
嗜酸和嗜碱性粒细胞增多	少见	常见	少见
NAP 积分	升高	降低	升高
维生素 B_{12} 浓度	正常	升高	升高
Ph 染色体	无	有	无
bcr-abl 融合基因	无	有	无
血清 G-CSF 浓度	升高	降低	降低

二、单核细胞类白血病反应

外周血单核细胞＞0.8×10^9/L（儿童）及＞0.5×10^9/L（成人），称单核细胞增多症（monocytosis）。单核细胞传递抗原给淋巴细胞，介导细胞毒反应。最有力的促单核巨噬细胞生长的因子是由骨髓基质细胞分泌的 M-CSF。单核巨噬细胞向病灶移动的速度缓慢，但和中性粒细胞一样可以有效杀灭细菌，主要杀灭细胞内的病原体，如真菌、病毒等。此外，单核巨噬细胞参与所有类型的肉芽肿性炎症。因此，单核细胞增多可见于结核、梅毒、真菌感染、布鲁菌病、感染性心内膜炎、伤寒和副伤寒、原虫和某些病毒感染（如水痘、登革热）等。也可见于急性感染恢复期、肉芽肿性疾病、结节病以及溃疡性结肠炎、肝硬化及药物反应、霍奇金淋巴瘤和各种肿瘤疾病，单核细胞显著增多最常见于造血系统肿瘤，包括急性和慢性粒单核细胞白血病（CMML）、急性单核细胞白血病和幼年型粒-单核细胞白血病。当白细胞计数大于 30×10^9/L，单核细胞＞30%，绝对值超过 1×10^9/L，可有幼稚单核细胞出现，即可诊断单核细胞型类白血病反应，单核细胞型 LR 多见于结核、感染性心内膜炎、菌痢、传染性单核细胞增多症等，曾有报道菌痢患者白细胞总数达 33×10^9/L，单核细胞占 44%。单核细胞型 LR 需要与 CMML 进行鉴别，后者可表现为：①骨髓有明显髓系单系或多系病态造血；②肝脾大，脏器存在白血病细胞浸润现象；③骨髓象单核系细胞形态有异形，并经细胞组织化学染色和免疫表型（CD14、CD64、CD68）确认；④Gomori染色显示网状纤维增多，少数合并骨髓纤维化。单核细胞型 LR，除单核细胞数量增多外，形态基本正常，为成熟型单核细胞，无异形，其他髓系细胞无病态造血，一般无肝脾大。

三、淋巴细胞类白血病反应

当淋巴细胞计数超过 5.0×10^9/L 可诊断为淋巴细胞增多症（lymphocytosis）。轻到中度淋巴细胞增多（淋巴细胞计数＜15×10^9/L）最常见于病毒感染，如传染性单核细胞增多症、病毒性肝炎、传染性淋巴细胞增多症、麻疹、水痘、流行性腮腺炎、巨细胞病毒、腺病毒等，其他的感染如百日咳、弓形虫病、布鲁菌病、结核、伤寒、梅毒也可引起淋巴细胞增多。其中有显著淋巴细胞增多（≥15×10^9/L）主要见于传染性单核细胞增多症、传染性淋巴细胞增多症及百日咳。急性淋巴细胞白血病和慢性淋巴细胞增殖性疾病亦有显著淋巴细胞增多。此外甲状腺功能亢进、干燥综合征和药物反应（如四环素）也可引起淋巴细胞增多。传染性单核细胞增多症常有显著异形淋巴细胞增多，可超过总淋巴细胞的比例的 20%，B 淋巴细胞是 EB 病毒感染的靶细胞，异形淋巴细胞大多数为 T 淋巴细胞。当白细胞总数显著增多，分类中成熟淋巴细胞占 40%以上，绝对值＞5.0×10^9/L，并伴有幼稚淋巴细胞出现时，可诊断为淋巴细胞类白血病反应。据文献报道百日咳引起淋巴细胞绝对值增多，可达（15～25）×10^9/L，偶有 150×10^9/L，传染性淋巴细胞增多症的严重型淋巴细胞绝对值可达（30～100）×10^9/L。淋巴细胞型 LR 有三种类型：①成熟淋巴细胞型，如呈惰性经过，要和慢性淋巴细胞白血病鉴别；②异常淋巴细胞幼稚型，见于传染性单核细胞增多症，要和急性淋巴细胞白血病鉴别，可参见有关章节。

20

四、嗜酸性粒细胞类白血病反应

嗜酸性粒细胞的产生主要受 IL-5 调节。嗜酸性粒细胞不仅具有吞噬细胞的功能，还能调节超敏反应。当外周血嗜酸性粒细胞＞0.5×10^9/L，诊断为嗜酸性粒细胞增多症（eosinophilia）。临床上有很多原因可引起嗜酸性粒细胞增多（详见本篇第四章第五节“嗜酸性粒细胞增多综合征”），最主要引起反应性嗜酸性粒细胞增多症的病因是寄生虫感染、变态反应性疾病、部分结缔组织病和恶性肿瘤等。外周血嗜酸性粒细胞≥1.5×10^9/L，并出现幼稚型可诊断为嗜酸性粒细胞类白血病反应。嗜酸性粒细胞型 LR 主要见于反应性嗜酸性粒细胞增多症，应和克隆性嗜酸性粒细胞增多症相鉴别，后者系指恶性克隆性疾病或骨髓增殖性肿瘤合并嗜酸性粒细胞增多，特别要和慢性嗜酸性粒细胞白血病相鉴别。嗜酸性粒细胞型 LR 一般外周血无幼稚细胞，骨髓中原始细胞无增多，无嗜酸性粒细胞形态异常，亦无 Ph 染色体和 PDGFRA、PDGFRB 及 FGFR1重排。

参考文献

1. 邹正辉. 类白血病反应//张之南. 血液病诊断及疗效标准. 第3版. 北京：科学技术出版社，2007：150-151.

2. 肖志坚，郝玉书. 类白血病反应//张之南，郝玉书，赵永强，等. 血液学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2011：676-678.

3. Goldman L，Schafer AI. Cecil Medicine. 24rd ed. Philadelphia：Saunders Elsevier，2012：1098-1106.

4. Kaushansky K，Beutler E，Seligsohn U，et al. Williams Hematology. 8th ed. New York：McGraw Hill Inc，2010：829-831.

第四章 骨髓增殖性肿瘤

20

第一节 骨髓增殖性肿瘤概述

庄静丽 王宝珍

骨髓增殖性肿瘤(myeloproliferative neoplasms,MPN)系一组克隆性造血干细胞疾病,表现为髓系(粒、红、巨核或肥大)细胞一系或多系增殖,临床表现为外周血一种或多种血细胞增多,肝脾大、出血倾向、血栓形成及髓外造血,进展缓慢,但可发生急变、骨髓纤维化及无效造血,最后转变为急性白血病。世界卫生组织(WHO)将MPN分为:慢性粒细胞白血病,*BCR-ABL1* 阳性(CML);慢性中性粒细胞白血病(CNL);真性红细胞增多症(PV);原发性骨髓纤维化(PMF);原发性血小板增多症(ET);慢性嗜酸性粒细胞白血病,非特指型(CEL,NOS);肥大细胞增生症(mastocytosis);骨髓增殖性肿瘤,不能分类(MPN,U)。本篇按传统概念将CML列入白血病章节叙述,其他疾病均在本章叙述。大多数MPN具有编码胞质或受体酪氨酸激酶的基因异常,包括易位或点突变,导致异常酪氨酸激酶,激活信号传导通路,使血细胞异常增殖。CML具有 *BCR-ABL1* 融合基因,其他均为 *BCR-ABL1* 融合基因阴性的MPN。位于9号染色体(9P24)*JAK2* 基因突变,主要见于 *BCR-ABL1* 阴性的MPN,最常见的突变为JAK2 V617F(第617位缬氨酸→苯丙氨酸)。JAK2 V617F突变见于几乎所有的PV及1/2PMF和ET的病例。

第二节 真性红细胞增多症

庄静丽 王宝珍

真性红细胞增多症(polycythemia vera,PV)简称真红,是一种克隆性以红细胞异常增生为主要表现的骨髓增殖性肿瘤。其外周血总容量绝对增多,血液黏滞度增高,常伴有白细胞和血小板计数升高,脾大,病程中可出现出血、血栓形成等并发症。临床特征有皮肤黏膜红紫、脾大和血管及神经系统症状。据国外报道本病的发病率为(1.9~2.6)/10万,无明显地区和国家间的差别。中老年发病较多,50~60岁是发病的高峰,也有少数青年和儿童患者。男性略高于女性。依据病程进展,可分三期:①PV前期:仅有轻度红细胞增多;②显性PV:红细胞显著增多;③衰竭期或PV后骨髓纤维化期(血细胞减少,无效造血,骨髓纤维化,髓外造血,脾功能亢进),少数可向MDS和AML发展。

【病因与发病机制】

发病原因尚不十分清楚。PV的红系祖细胞不依赖促红细胞生成素(EPO)产生内源性红系集落(EEC),并对其他多种造血因子敏感,如PV患者爆式红系集落形成单位(BFU-E)对白介素-3(IL-3)、粒单核细胞集落刺激因子(GM-CSF)、重组人EPO(rEPO)、胰岛素样生长因子(IGF-Ⅰ)表现出高度敏感性。PV患者巨核细胞集落(CFU-MK)对血小板生长素(TPO)高度敏感,PV的造血干/祖细胞在没有TPO条件下能够形成CFU-MK。PV患者存在凋亡异常、造血干细胞细胞遗传学异常及受体和信号传导异常。2005年以来,研究表明获得性体细胞突变引起的直接或间接的JAK2调节异常,已成为MPN发病的中心环节。JAK2可以介导包括EPO、TPO、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、IL-3、生长因子(GH)在内的多种细胞因子的信号转导,促进或调节细胞的增殖。大部分的PV及过半的ET、PMF患者存在 *JAK2* 基因第14个外显子点突变,即 *JAK2* 基因编码序列第617号位氨基酸的第一位碱基发生G-T突变(JAK2 V617F),这一突变可导致JAK2的持续活化,激酶活性增强,PV患者这一基因突变的检出率为65%~97%。在JAK2 V617阴性的患者总约1/3的患者检出 *JAK2* 中12号外显子(exon 12)的突变,同V617突变类似,导致JAK2持续激活,这类患者大部分表现为孤立的或特发的红细胞增多症,EPO水平更低,年龄相对较轻。JAK2 V617F突变还可能通过JAK-STAT信号传导通路使红系祖细胞生成蛋白bcl-xl过表达;bcl-2或bcl-xl抗凋亡蛋白的上调是维持红系祖细胞生存的重要机制。虽然 *JAK2* 基因突变在PV发病机制中有重要作用,其他基因突变在PV发病中的作用也不容忽视。PV患者中NF-E2及PTP MEG2过表达与EPO非依赖性红系集

落形成呈正相关。PV 中 30%～40%可见染色体异常，9p 染色体杂合性缺失(LOH)大约占 33%。这是至今为止发现的最常见的染色体异常之一。常见的异常染色体核型还包括 del(20q)及 8 号和 9 号染色体异常，其他有 del(13q)及 dup(1q)、del(5q)等。染色体异常和基因突变导致酪氨酸磷酸酶活性改变是 PV 发病主要机制。

真红的主要病理生理基础是红细胞过度增生引起全血容量增多和血黏滞度增高，导致全身血管扩张和血流缓慢，可引起血管栓塞，以静脉血栓较多见。出血系由血管扩张充血、血管内皮损伤和血小板功能异常引起。

【临床表现】

起病隐匿，偶在血常规检查时发现，也可因血栓形成及出血症状而就诊。主要临床表现有以下几个方面。

（一）血管神经系统的表现　早期有头痛、头昏、头胀、耳鸣、眩晕、健忘、肢体麻木、出汗等。重者可出现盲点、复视和视力模糊等症状；也可有心绞痛、间歇性跛行。红斑性肢痛多发生在下肢。

（二）血栓形成和栓塞症状　可发生在脑动脉、冠状动脉和外周动脉，引起脑血栓、心肌梗死等严重后果。血栓性静脉炎主要发生肺部；肠系膜、肝、脾和门静脉也可发生，引起相应器官的症状，如布-加综合征(Budd-Chiari syndrome)。

（三）出血症状　常见鼻出血、牙龈出血和皮肤黏膜瘀点、瘀斑等。

（四）高代谢和组胺增高表现　易发高尿酸血症、痛风。消化性溃疡发生率较正常人高 4～5 倍，可引起消化道出血。皮肤瘙痒也常见，10%可伴荨麻疹。

常见体征是面部、鼻、耳、唇、手掌和结膜充血，呈暗红色，如醉酒样。球结膜和口腔充血。3/4 的患者有脾大，2/3有肝大，1/3 有高血压，以收缩压升高明显。

【实验室检查】

（一）血象　红细胞数大多在(6～10)×10^{12}/L，血红蛋白在 170～240g/L，血细胞比容为 55%～80%，红细胞形态多数正常或轻度大小不一，偶见幼红细胞。有明显出血或多次放血者，红细胞可为低色素、小细胞性。白细胞数可轻度升高，半数患者血小板增多达(450～1000)×10^9/L，个别更高，可见巨型血小板，偶见巨核细胞碎片。

（二）骨髓象　增生活跃或明显活跃，粒、红、巨核细胞显著增生，尤其以幼红细胞为甚。粒系中以中性晚幼粒及杆状核细胞多见。巨核细胞增多，形态较大。骨髓细胞外铁和铁粒幼细胞减少或消失。骨髓切片显示粒、红、巨核三系细胞增生，脂肪细胞被造血细胞代替。合并骨髓纤维化时网状纤维增加。

（三）血容量及理化特性　用核素标记法测定红细胞容量增多(男性>36ml/kg，女性>32ml/kg)，为重要的实验诊断依据。全血容量增加，血浆容量正常。血液比重高达 1.070～1.080。血黏滞度为正常值的 5～8 倍。

（四）动脉血氧饱和度及红细胞生成素　结果均在正常范围。由于粒细胞和血小板计数均增高，动脉血氧应及时测定，否则造成低氧血症的假阳性。

（五）血液生化　多数患者尿酸增加。2/3 的患者有高组胺血和尿。血清维生素 B_{12} 及维生素 B_{12} 结合力增加。血清 γ 球蛋白可增多，α_2 球蛋白降低。

（六）染色体及基因　染色体异常发生率 30%～40%，9pLOH，del(20q)及 8 号和 9 号染色体三体，del(13q)及 dup(1q)、del(5q)等。利用现代分子生物学技术，如聚合酶链反应。基因测序等进行检测，可发现 90%～95%的 PV 患者有 JAK2 V617F 突变或 JAK2 第 12 外显子突变，对 PV 有极高的诊断价值。

（七）其他　红系祖细胞培养不加 EPO 可有红系爆式集落形成单位(BFU-E)、红系集落形成单位(CFU-E)。红细胞生成素受体对红细胞生成素表现为低亲和性，无红细胞生成素基因突变。中性粒细胞碱性磷酸酶活性增高。少数病例有血小板聚集、黏附功能不佳，血小板第 3 因子活力降低。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　典型病例皮肤黏膜暗红色，脾大，红细胞持续增多；并能排除继发性红细胞增多症；诊断并不困难。2008 年 WHO 提出的诊断标准：

主要标准：

1. Hb>185g/L(男)或>165g/L(女)或者血细胞比容增加。

2. JAK2 V617F(+)或有其他功能相同突变如 JAK2 外显子 12 突变。

次要标准：

1. 骨髓活检示年龄校正三系血细胞增生(全髓增生)，即显著红系、粒系和巨核系增殖。

2. 血清促红细胞生成素低于正常参考范围。

3. 体外内源性红系集落形成。

符合两项主要标准，一项次要标准，或第一项主要标准加上两项次要标准，即可诊断。

（二）鉴别诊断

1. **相对性红细胞增多**　因血容量减少，致血液细胞成分浓缩，而红细胞量并不增多，发生于严重脱水、大面积烧伤、慢性肾上腺皮质功能减退等。

2. **继发性红细胞增多**　①慢性缺氧引起红细胞生成素增加，如有右至左分流的先天心脏病、慢性肺部疾患、高铁血红蛋白血症等；②红细胞生成素或红细胞生成素样物质异常增多引起红细胞增多症，如肾母细胞瘤、肝癌等。真红与继发性及相对红细胞增多鉴别见表 20-4-1。

20

表 20-4-1　各种红细胞增多症的鉴别要点

	真红	继发性红细胞增多症	相对性红细胞增多症
病因	不明	组织缺氧或异常红细胞生成素增加，见于高原病、发绀型先天性心脏病、慢性肺部疾患、肾母细胞瘤等	血液浓缩，见于脱水、烫伤
皮肤与黏膜	砖红	发绀常见	不红
脾大	多	罕见	无
高血压	常见	无	无
红细胞容量	↑	↑	正常
血浆容量	正常或↓	正常或↓	↓
动脉血氧饱和度	正常	正常或↓	正常
白细胞数	↑	正常	正常
血小板数	↑	正常	正常
中性粒细胞碱性磷酸酶积分	↑	正常	正常
骨髓涂片	粒、红、巨核系均增生	红系增生	粒、红系正常
红细胞生成素	↓或正常	↑	正常
血清维生素 B_{12}	↑	正常	正常
不依赖 EPO 的 BFU-E 生长	(+)	(−)	(−)
JAK2 V617 或外显子 12 突变	(+)	(−)	(−)

3. 应激性红细胞增多　中年患者体型肥胖、神经质、轻度高血压，或使用肾上腺素后脾收缩所致，发生一过性红细胞增多者称为应激性红细胞增多症。

【治疗】

除异基因造血干细胞移植外，目前临床上的其他治疗方法均不能治愈 PV，不能改变其自然病程或延长患者生命。因此，PV 的治疗目的包括：①降低血栓形成和出血风险；②降低转化为骨髓纤维化和白血病的风险；③处理可能发生的并发症如血栓形成、出血、瘙痒等。目前主张按预后因素及血管并发症风险进行分层治疗。血管并发症高危患者是指有血管并发症病史或年龄>60 岁，对这类患者主张进行静脉放血＋小剂量阿司匹林＋羟基脲治疗。中危患者指无上述高危因素，但有心血管危险因素、WBC>15×10^9/L 或高水平 *JAK2V617F* 基因突变；低危患者指无高危因素，也无心血管危险因素。对于中、低危患者，主张进行静脉放血＋小剂量阿司匹林治疗。

（一）静脉放血　疗效迅速，简单安全。定期的放血治疗保持红细胞数量在正常范围，保持男性血红蛋白≤140g/L，女性血红蛋白≤120g/L，可以避免血栓形成的并发症；每周静脉放血 2～3 次，每次 300～500ml，老年及有心血管疾病放血应慎重，每次不超过 200～300ml。一旦形成缺铁状态，放血治疗可间隔 3 个月 1 次。有条件使用血细胞分离机，可单采红细胞，但应补充和单采红细胞等容积的代血浆或同型血浆。放血仅减少红细胞，不能抑制骨髓增生；单纯的放血有较高的出血和血栓形成的危险，故放血治疗同时采用骨髓抑制药物更为合适。

（二）放射性核素^{32}P　^{32}P 通过释放 β 射线，直接阻止骨髓造血细胞核分裂，抑制造血。静脉注射首剂量 3～5mCi，2～3 个月后，血象可恢复正常，肝脾缩小，12～16 周后，需第二次静脉给药 2～3mCi。口服剂量 4.5～8mCi，分两次口服，隔 1 周 1 次。给药前后给低磷饮食 2～4 周。本法应用方便，疗效高，缓解率达 75%～85%，缓解期可持续半年到数年。因可造成骨髓造血抑制，急性白血病和非造血系统肿瘤发生率提高；因此仅用于需经常放血，长期应用骨髓抑制药不见效，以及肝、肾功能尚好的老年患者。

（三）骨髓抑制药物　有效率为 80%～85%，适用于血细胞显著增多，反复放血无效者。羟基脲对真红骨髓抑制较好，且一般无致白血病作用。常用剂量为 15～20mg/kg，维持白细胞在（3.5～5）×10^9/L 时须间歇服用。羟基脲无效者可选用白消安，2～6mg/d；苯丁酸氮芥（CB1348）4～10mg/d；环磷酰胺 100～150mg/d，美法仑（左旋苯丙氨

酸氮芥)4～6mg/d;烷化剂有致突变作用。哌泊溴烷(pipobroman)开始剂量每日 75mg,当血细胞比容下降改为每日 50mg,维持量 25mg,每日 1 次。本药属烷化剂类,毒性较其他烷化剂低。三尖杉酯碱对红系 DNA 合成有抑制作用,国内报告疗效满意,疗效持续时间也较长。

(四) 干扰素　重组干扰素-α 作用机制是抑制造血细胞的增殖作用,同时可以抑制血小板衍生生长因子(PDGF)以减少骨髓纤维组织增生。剂量每次 300 万～500 万 U,皮下注射,每周 3 次。

(五) 阿那格雷(anagrelide)　用于真红伴血小板增多而用羟基脲不能控制的患者。用法见下一节原发性血小板增多症。

(六) 异基因造血干细胞移植　异基因造血干细胞移植是目前根治 PV 的唯一方法,适用于高危伴有继发性骨髓纤维化的 PV 患者。但对于预后良好的 PV 患者,由于预期寿命长,移植风险大,选择移植宜慎重。

(七) 抗血管生成药物　治疗对伴有继发骨髓纤维化症的 PV 患者,应用沙利度胺及雷利度胺能减轻患者的贫血、血小板减少及脾大症状,可酌情使用。

(八) 其他　有高尿酸血症应口服别嘌醇及碱性药物。皮肤瘙痒者用组胺 H_2 受体拮抗药如西咪替丁、赛庚啶。红斑性肢痛可用小剂量阿司匹林,无效也可用阿那格雷。PV 后骨髓纤维化期伴巨脾,各种治疗无效,亦可考虑切脾,但务必慎重。有报道用伊马替尼(STI571)400mg/d,口服,可以减少放血治疗次数。JAK2 抑制剂如 TG101209,其临床应用尚须经过临床验证。

【预后】

本病进展缓慢,如无严重并发症可生存 10～15 年以上。不治疗者平均生存仅 18 个月。死亡原因主要为血栓、栓塞及出血,部分患者晚期可转变为白血病或发生骨髓纤维化、骨髓衰竭。

参考文献

1. 陈辉树. 骨髓增殖性肿瘤的临床病理学特点. 国外医学:输血及血液学分册,2003,26(4):307-311.

2. 陈秀花,王宏伟,覃艳红,等. JAK2 V617F 阴性真性红细胞增多症患者 JAK2 exon 12 的突变研究. 中华内科杂志,2010,49(9):797-798.

3. Vainchenker W, Delhommeau F, Constantinescu SN, et al. New mutations and pathogenesis of myeloproliferative neoplasms. Blood,2011,118:1723-1735.

4. Passamonti F, Maffioli M, Caramazza D, et al. Myeloproliferative neoplasms: from JAK2 mutations discovery to JAK2 inhibitor therapies. Oncotarget,2011,2:485-490.

5. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. Blood. 2009,114:937-951.

6. Tefferi A, Thiele J, Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms: order out of chaos. Cancer. 2009,115:3842-3847.

7. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. Am J Hematol,2012,87(3):285-293.

第三节　原发性血小板增多症

庄静丽　王宝珍

原发性血小板增多症(essential thrombocythemia,ET)系主要累及巨核细胞系的 MPN。其特征为外周血中血小板持续增多,且伴功能异常,骨髓中巨核细胞过度增殖,临床有自发出血倾向及或有血栓形成,约半数患者有脾大。

【病因与发病机制】

本病是起源于多能干细胞的克隆性疾病,巨核细胞-血小板系列占优势增殖。可能是因为异常克隆对调节因子的优先反应使得其能够分化为成巨核细胞-血小板系列。这些改变还伴随着异常 CFU-MEG 克隆细胞核的核内复制。其他的细胞因子(例如 IL-3、IL-6、IL-11)也在不同的阶段起作用,并与血小板生成素起协同作用。2005 年以来研究发现,原发性血小板增多症中存在 *JAK2* 基因点突变即 JAK2 V617F 突变,该突变在 ET 患者中发生率为 50%以上。*JAK2* 基因突变可引起 JAK-STAT 等信号系统激活外,还可引起血小板生成素受体(TPOR)、粒细胞集落因子受体(G-CSFR)等异常活化及信号传导,造成巨核细胞系及粒系祖细胞异常增生,可能是 ET 的发病原因。

在 3%～5%的 ET 患者中发现血小板受体基因或 *MPL* 基因的点突变,如 *MPL W515L/K*。体外研究发现,*MPL W515L/K* 突变的骨髓移植小鼠模型表现为显著的血小板增生和髓外血细胞生成,与 ET 的发病有关。*MPL* 突变患者较 JAK2 V617F 阴性患者年龄明显偏大,更易出现动脉血栓;较之 JAK2 V617F 阳性患者,表现出较低血红蛋白水平和较高的血小板计数。但是 *MPL* 突变并不影响生存期、骨髓纤维化和向白血病转化以及血栓、出血等并发症的发生。

其出血机制是由于血小板量虽多,但有功能缺陷,如血小板黏附及聚集功能减退、释放功能异常、血小板第 3 因子活性降低、5-羟色胺减少等;部分患者有凝血功能异常,如纤维蛋白原、凝血酶原、因子Ⅴ、因子Ⅷ的减少,可能是由于凝血因子消耗过多引起;由于本病大部分发生在老年患者,可能合并血管退行性改变,易形成血栓,造成血管远端梗死、梗死区破溃出血。因血小板过多,活化的血小板产生血栓素,引起血小板强烈的聚集释放反应,形成微血管栓塞,进一步发展为血栓。

晚期原发性血小板增多症，可有肝脏和其他脏器的髓外造血。

【临床表现】

原发性血小板增多症，每年发病率为0.1/10万。中位发病年龄60岁(范围2～90岁)，好发于50～70岁。女：男=1.3：1。起病缓慢。约有20%的患者，尤其年轻患者，发病时无症状，偶尔因血小板增多及脾大进一步检查而确诊。1/3的患者就诊时表现为功能性或血管舒缩性症状包括血管性头痛、头昏、视觉模糊、手掌及足底灼痛感，肢体末梢麻木。80%的患者因原因不明的出血及血栓形成而就诊。出血为自发性，可反复发作，以胃肠道出血常见，也可有鼻及齿龈出血、血尿、呼吸道出血、皮肤及黏膜瘀斑，但紫癜少见。有时可因手术后出血不止而被发现。偶有脑出血，引起死亡。血栓发生率较出血少。国外报告血栓形成较国内多见。国内统计30%有动脉或静脉血栓形成。静脉以脾、肠系膜及下肢静脉为血栓好发部位。下肢血管栓塞后，可表现为肢体麻木感、疼痛，甚至坏疽。也有表现为红斑性肢痛，间歇性跛行。肠系膜血管血栓形成可致呕吐、腹痛。肺、肾、肾上腺或脑内发生栓塞可引起相应临床症状，可成为致死的原因。脾大见于50%～80%的病例，一般为轻到中度肿大，少数患者有肝大。

20

【实验室检查】

(一) 血象　血小板计数多在(1000～3000)×10^9/L之间，最高可达20 000×10^9/L。血小板形态一般正常，但有巨大型、小型及畸形，常聚集成堆，偶尔见到巨核细胞碎片及裸核。白细胞计数可正常或增高，多在(10～30)×10^9/L，偶尔可达到(40～50)×10^9/L，一般不超过50×10^9/L，分类以中性分叶核粒细胞增多为主。因失血，少数患者可致低色素性贫血，红细胞大小不均、中心淡染、多染性，可见嗜碱性点彩及豪-胶小体。

(二) 骨髓象　有核细胞增生活跃或明显活跃，巨核细胞增生尤为显著，原始及幼稚巨核增多，有大量血小板聚集成堆。

(三) 出、凝血试验　出血时间延长，凝血酶原消耗时间缩短，血块退缩不良。血小板黏附功能及肾上腺素和ADP诱导的聚集功能均降低，但对胶原聚集反应一般正常。凝血酶原时间正常或延长，白陶土部分凝血活酶时间延长。

(四) 生化　血尿酸、乳酸脱氢酶、血清酸性磷酸酶均增高，中性粒细胞碱性磷酸酶活性也增高。部分患者因血小板破坏，大量钾离子释放到血中，引起假性高钾血症。

(五) 其他　染色体检查部分患者有21号染色体长臂缺失($21q^-$)，也有报告21号染色体长臂大小不一的变异。骨髓祖细胞培养有自发的巨核细胞或红细胞克隆形成。23%～57%的患者有*JAK2*基因突变。3%～5%的患者有*MPL W515L/K*基因突变。

【诊断与鉴别诊断】

2008年WHO提出的诊断标准：①血小板持续≥450×10^9/L；②骨髓活检示主要为巨核系增生，多为体积大、成熟巨核细胞，粒系或红系无显著增生亦无明显左移；③除外PV、PMF、BCR-ABL1阳性CML、MDS或其他髓系肿瘤(按WHO诊断标准)；④有*JAK2V617F*或*MPL 515L/K*突变或其他克隆性标记，如缺乏上述基因异常，应排除反应性血小板增多症(缺铁、切脾后、感染、炎症、结缔组织病、肿瘤转移、淋巴增殖性疾病、手术后)。

符合以上四条标准，可诊断ET；如有前三条符合，即使反应性因素不能除外，诊断ET也有可能。

原发性血小板增多症应与下列疾病鉴别：

(一) 其他骨髓增殖性肿瘤　真性红细胞增多症、慢性粒细胞白血病及骨髓纤维化，皆可伴有血小板增多。但真性红细胞增多症以红细胞增多为突出表现。JAK2V617F阳性的ET更类似于PV，其外周血液红细胞和白细胞水平较高，骨髓增生更明显，静脉血栓形成及转化为PV的可能更大，故有人提出JAK2V617F阳性的ET和PV甚难区别。JAK2V617阴性的ET常有脾大，骨髓巨核细胞发育不良，容易转化为白血病。慢性粒细胞白血病以粒细胞系列增生为主，外周血中白细胞显著增多，出现幼稚粒细胞，中性粒细胞碱性磷酸酶积分明显降低，染色体检查可见到Ph染色体。骨髓纤维化的患者外周血中有幼红、幼粒细胞，红细胞大小不等及见到泪滴样红细胞增多，骨髓大多干抽，骨髓活检有纤维化的表现。原发性铁粒幼细胞贫血及骨髓增生异常综合征中的亚型$5q^-$综合征也可有血小板增多，但有相应的细胞学特点。

(二) 继发性血小板增多症　见于脾切除后、脾萎缩、急性或慢性失血、溶血、外伤及手术后，慢性感染、风湿性疾病、坏死性肉芽肿、炎症性肠病、恶性肿瘤、分娩、应用肾上腺类等药物，戒酒后、维生素B_{12}和叶酸缺乏纠正后也可引起血小板增多。骨髓细胞培养，原发性血小板增多症有自发性巨核细胞集落形成，可与继发性区别。

【治疗】

ET患者的生活质量主要与血栓相关，少数血小板数极高(>1500×10^9/L)的患者可有出血症状。因此ET的治疗目标应是预防血栓和出血，降低疾病转化的风险。合理治疗必须建立在对危险度的分层的基础上。高危因素包括：①年龄≥60岁；②既往有血栓病史或有心血管危险因素；③血小板数≥1500×10^9/L。对于高危患者应选用低剂量阿司匹林和羟基脲治疗，对年龄<40岁或合并妊娠的高危ET患者可选用干扰素。而对低危患者应尽量避免使用骨髓抑制性药物，若无禁忌，可给予低剂量阿司匹林。

(一) 骨髓抑制性药物　首选羟基脲，剂量1～2g/d，分2～3次口服。白消安也可选用，开始4～6mg/d，分次或

一次口服，待血小板计数减少到一半时，剂量也相应减少一半。血小板减少至正常时停药或改为维持量。其他如苯丁酸氮芥(瘤可宁)和环磷酰胺等均可按病情或个体敏感性分别选用。

(二) 阿那格雷(anagrelide)　对羟基脲抵抗或耐药的高危ET患者，咪唑并喹唑啉的衍生物阿那格雷可作为二线药物治疗。阿那格雷可抑制巨核细胞成熟，使血小板产生减少。有效率90%。推荐起始剂量0.5mg，每天4次或1mg，每天2次，一般不超过4mg/d，维持剂量2.0～2.5mg/d。不良反应有头痛、体液潴留、体位性低血压、心悸、心动过速、心力衰竭等。

(三) 血小板分离术　可以迅速减少血小板数量，改善症状。常用于胃肠道出血、妊娠及分娩、选择性手术前。

(四) 干扰素-α　干扰素-α可抑制巨核细胞生成血小板及使血小板生存时间缩短，剂量300万U，每天1次，根据耐受性和治疗反应调整剂量，每周3次的维持量可抑制血小板生成达数年之久。停药后血小板回升。但因长期应用的相关副作用，不推荐作为一线用药，可用于年轻的高危患者。

(五) 放射性核素^{32}P　可口服或静脉注射，首次剂量3～4mCi，如有必要3个月后再给药1次。因有诱发白血病的可能，现一般不主张用。

(六) 低剂量阿司匹林　在没有对阿司匹林禁忌的情况下，低危组推荐小剂量阿司匹林治疗，但在血小板＞1500×10^{9}/L时，阿司匹林可增加出血的风险。高危组可在用羟基脲的基础上，加用低剂量阿司匹林，以防止血栓形成。

(七) JAK2抑制物　如ruxolitinib在目前的临床试验中能使近一半的患者血小板数目恢复正常，随访15个月，82%的患者血小板水平维持在600×10^{9}/L以下。12%的患者可见*JAK2*等位基因负荷减低了50%以上。临床效果与是否有*JAK*突变或等位基因负荷大小无关。

(八) 其他　对于必须手术治疗的ET患者，在施行手术前7～10天需要停止抗血小板治疗。在择期手术中，使用降细胞药物的患者，其血小板计数必须处于正常值范围。对于所有患者应预防性使用低分子肝素防止术后血栓形成。脾静脉栓塞必须长期抗凝治疗，要合并使用羟基脲，使血小板计数＜400×10^{9}/L。

【病程与预后】

根据血小板增多的程度，病程不一。大多数病例进展缓慢，中位生存期10～15年。约25%患者可转为骨髓纤维化，部分病例可转化为真性红细胞增多症，＜5%病例可转化为MDS或AML。重要脏器有血栓形成及出血，常为本症致死的主要原因。

参考文献

1. 刘卿，肖志坚. 骨髓增殖性肿瘤发病分子机制研究进展. 中国实验血液学杂志，2011，19(1)：239-243.

2. Vardiman JW，Thiele J，Arber DA，et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia：rationale and important changes. Blood，2009，114(5)：937-951.

3. Tefferi A，Thiele J，Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms：order out of chaos. Cancer，2009，115(17)：3842-3847.

4. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia：2012 update on diagnosis，risk stratification，and management. Am J Hematol，2012，87(3)：285-293.

5. Kiladjian JJ，Cervantes F，Leebeek FW，et al. The impact of JAK2 and MPLmutations on diagnosis and prognosis of splanchnic vein thrombosis：a report on 241 cases. Blood，2008，111：4922-4929.

第四节　原发性骨髓纤维化

庄静丽　王宝珍

原发性骨髓纤维化(primary myelofibrosis，PMF)是MPN的一种，主要表现为骨髓中巨核细胞和粒细胞显著增生伴反应性纤维结缔组织沉积，伴髓外造血。临床特点起病缓慢，脾常明显肿大，外周血中出现幼红和幼粒细胞，骨髓穿刺常干抽和骨髓增生低下。男和女发病率相等，白种人较其他种族多见。好发于中老年，但儿童甚至婴儿亦可见到。

【发病机制】

本病系多能干细胞恶性克隆性疾病。骨髓纤维化的程度和髓外造血的范围并不相关，纤维组织增生发生在骨髓、脾、肝髓外造血的周围。近年发现一组与结缔组织增生有关的生长因子如血小板衍生生长因子(PDGF)、巨核细胞衍生生长因子(MKDGF)、上皮生长因子(EGF)及β转化生长因子(β-TGF)在巨核细胞中合成，储存在血小板的α颗粒中。PMF有无效性巨核细胞生成，破坏的巨核细胞释放出大量PDGF、EGF及β-TGF等协同刺激纤维细胞的增生，分泌胶原，同时释放出血小板因子。后者抑制胶原酶的活性，使胶原降解减少，导致骨纤的形成。但在急性白血病和播散性恶性肿瘤的骨髓中发生纤维化，巨核细胞并不增多，可能系恶性肿瘤释放出类似的生长因子而引起纤维组织增生。临床和实验室研究证实维生素D及甲状旁腺素的代谢产物能调节骨髓内胶原的沉积。因而当甲状旁腺功能或维生素D代谢紊乱时，也可导致骨髓纤维化。近年研究表明原发性骨髓纤维化与JAK2 V617F突变有密切联系。此外，约10% JAK2 V617F阴性的PMF患者中有*TPO*基因激活突变及慢性骨髓增生性白血病病毒癌基因(*MPL*)突变(MPLW515L/K)，其他MPN相关基因如*CBL*(Castas B lineage lymphoma)基因突变(在MPF约10%)、

ASXL1(additional sex comb like 21)基因突变、*TET2*(ten2 eleven translocation 2)基因突变在少数 PMF 患者中有表达，据研究与 PMF 发病有关。

至于髓外造血也是同一异常刺激引起的增生反应；也可能由于骨髓纤维化过度增生破坏正常的骨髓超微结构，因而造血前体细胞从骨髓中释放进入周围血，并在肝、脾等髓外器官增殖，而不是代偿作用。

【临床表现】

本病大多在 50～70 岁间发病。起病缓慢，约 30%的患者诊断时无自觉症状或仅表现有乏力、多汗、消瘦、体重减轻及脾大引起上腹闷胀感等。严重的患者可有骨痛、发热、贫血、出血，因高尿酸血症有 4%的患者可引起肾结石，40%引起痛风性关节炎。个别患者因耳骨硬化可致听力减退。发热多数可由感染引起，可有原因不明的腹泻。由于髓外造血可引起相应器官的症状，几乎所有患者均有脾大，有的报道脾大速度每年 1cm，约 50%的患者就诊时脾大已达盆腔，质地中等硬。脾不大者罕见。脾大与脾血流量增加、肝内血流阻力增高及脾髓外造血有关。50%～70%的患者有肝大，多为轻到中度肿大，个别的可达脐下，质坚硬而不痛，表面光滑。约有 10%～20%的病例合并肝硬化，由于肝血窦周围血管阻塞及肝窦髓外造血引起门静脉血流量增加所致。因肝静脉或门静脉内血栓形成可导致门静脉高压或 Budd-Chiari 综合征。胸骨压痛少见。面色苍白与贫血程度有关。少数患者由于无效红细胞生成可有黄疸。因为淋巴结极少有髓外造血灶，故肿大不明显。

【辅助检查】

（一）血象　大多数患者就诊时均有轻重不等的贫血，晚期可有严重的贫血，通常属于正细胞、正色素型。成熟红细胞有显著泪滴样改变及异形。贫血的原因可由于脾大、脾功能亢进，红细胞破坏增加以及部分患者长期大量红细胞增生，继发叶酸缺乏所致。网织红细胞比例轻度增多，在 2%～5%之间。约 70%的患者外周血中出现幼粒、幼红细胞，也是本病的特征之一。

白细胞计数多增加，一般在$(10\sim30)\times10^9/L$，很少超过 $50\times10^9/L$，少数患者白细胞可减少到$(2\sim4)\times10^9/L$。分类中以成熟中性粒细胞为主，也可见到中幼粒、晚幼粒细胞，甚至原粒细胞和早幼粒细胞。嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞轻度增加。

血小板计数高低不一，约 1/3 的病例血小板增加，个别可达 $1000\times10^9/L$。外周血中可见到大而畸形的血小板，偶见巨核细胞碎片或巨核细胞。血小板功能有缺陷。

（二）骨髓检查　骨髓穿刺约有 1/3 的病例"干抽"现象。骨髓涂片有核细胞常增生低下，也可为增生象。骨髓活检见到大量网状纤维组织为诊断本病的依据。根据骨髓中保留的造血组织和纤维组织增生的程度不同，骨髓病理改变可分为三期：①早期全血细胞增生期伴有纤维组织增生；②中期骨髓萎缩与纤维化期；③晚期骨髓纤维化和骨质硬化期。

（三）脾穿刺液涂片　脾穿刺涂片显示淋巴细胞和粒、红、巨核三系细胞均增生。脾穿刺涂片诊断价值较大，但有出血的危险，必须慎重考虑。

（四）肝穿刺与活检　如同脾一样有髓外造血。在肝窦中见到幼稚红细胞及巨核细胞；幼稚粒细胞在门脉区多见。

（五）X 线检查　约 50%的病例 X 线检查有骨质硬化征象，骨质密度不均匀性增加，伴有斑点状透亮区，形成所谓"毛玻璃"样改变；也可见到骨质疏松，新骨形成及骨膜花边样增厚。骨质变化好发于长骨的干骺端、脊椎、骨盆、下肢的长骨、肱骨、肋骨等尤为明显，部分病例也有颅骨变化。

（六）放射性核素骨髓扫描　放射性胶体(^{99}锝、^{52}铁、^{111}铟等)为骨内红髓、脾、肝等扫描摄取而出现放射性浓集区。骨髓纤维化的患者肝、脾髓外造血区积累了大量放射核素，长骨近端等有纤维组织增生改变的红髓则不能显示放射浓集区。

（七）染色体检测　约半数染色体不正常，常见为 C 组(多为 9 号)染色体呈三体，也可有 del(13q)，del(20q)。Ph 染色体阴性。

（八）其他　血清碱性磷酸酶、尿酸、乳酸脱氢酶、维生素 B_{12} 及组胺均见增高。2/3 的慢性病例血清碱性磷酸酶因骨病改变增加，但随着病程进展逐渐降低。

【诊断】

2008 年 WHO 提出的诊断标准：

主要标准：①巨核细胞增生和聚集伴异形(巨核细胞大小不一，核浆比例不一致，染色质浓集，球状或不规则折叠)，常伴网状和(或)胶原纤维增生。如网状纤维增生阙如，巨核细胞的改变必须伴有骨髓细胞的增生，主要是粒系增生，红系增生减少(纤维化前期)。②除外 PV、BCR-ABL1 阳性 CML、MDS 或其他髓系肿瘤。③有 JAK2V617F 突变或其他克隆性标记(如 MPLW515K/L)，如缺乏克隆性标记，则需除外感染、自身免疫性疾病或其他慢性炎症性疾病、毛细胞白血病或其他淋巴系肿瘤、转移性肿瘤或慢性中毒性骨髓病。

次要标准：①幼稚粒细胞、有核红细胞；②血清 LDH 水平增高；③贫血；④脾大。

符合三项主要标准和两项次要标准即可以诊断。

PMF 临床上可分为两期：①纤维化前期：骨髓增生，缺乏或只有轻度网状纤维增生；②纤维化期：出现肝脾大、幼粒-幼红细胞贫血、泪滴样红细胞、骨髓显著网状或胶原纤维增生，并常有骨硬化表现。

【鉴别诊断】

PMF 应和下列疾病鉴别：①慢性粒细胞白血病：两者

均可巨脾，白血病计数增加，周围血出现中幼粒、晚幼粒细胞，但慢粒发病年龄轻，白血病计数常超过（100～300）$\times 10^9$/L，血片中较少有幼红细胞，红细胞畸形也不似 PMF 典型。粒细胞碱性磷酸酶活性降低或消失以及有 Ph 染色体均可与 PMF 区别。②本病尚须与低增生性白血病以及引起幼粒-幼红细胞贫血的其他疾病相区别。JAK2V617F 阳性可与继发性骨髓纤维化鉴别，后者可从临床表现或特殊检查中获得帮助。有时多部位、多次骨髓穿刺及活检，才能除外继发性骨髓纤维化。

【治疗】

目前对骨髓纤维化的治疗缺少特效的措施。治疗应根据骨髓纤维组织增生的程度及临床表现，给予相应的措施。治疗的目的主要为改善骨髓的造血功能，纠正贫血、出血，缓解脾大所致的压迫症状。

（一）纠正贫血　严重贫血可输注红细胞，要求血细胞比容保持在 0.25 以上。雄激素类药有改善骨髓造血功能的作用。约有 50%的患者对雄激素有较好的疗效，部分的患者还可使白细胞和血小板增多；肝病者慎用。丙酸睾酮的剂量为 100mg 隔日肌内注射，也可用长效的十一酸睾酮注射液 0.25g 肌内注射，每周 1 次，或口服司坦唑醇和十一酸睾酮（安雄）等。用法参阅本篇第二章的第二节再生障碍性贫血。上述药物有时需用 3～4 个月以上才能见效。合并有溶血或血清中找到免疫复合物或自身抗体者，可给予泼尼松治疗，剂量为 20～30mg/d。红细胞水平低者可用人重组 EPO。

（二）细胞毒药物治疗　细胞毒药物除可以抑制骨髓造血组织的异常增殖，亦可以抑制免疫发病机制，从而防止骨髓纤维组织的进一步发展。一般用于脾大，骨髓处于增生阶段，周围血细胞稍多的病例。常用的有：①苯丁酸氮芥联合泼尼松：苯丁酸氮芥每日 15mg，泼尼松每日 30mg，3～4 周为一疗程，可以保持血红蛋白合适的水平和减轻脾大。②羟基脲：开始剂量 500mg，每日 1 次，渐加量至每日用量 1000～2000mg。密切观察脾大和白细胞、血小板计数。少数患者用药一年内可以改善症状。③白消安（马利兰）或 6-巯基嘌呤（6-TG）：白消安剂量每日 2～4mg，6-TG 每日 20～40mg，6～9 周后肝、脾可缩小，血红蛋白增加。

（三）脾切除术　脾是本病主要髓外造血器官，约有 10%～25%的患者脾切除后可引起肝脏迅速肿大，血小板显著增高及感染的危险。因此，脾切除术一般仅限于：①巨脾有明显的压迫症状或出现脾梗死引起的持续性疼痛。②由于脾功能亢进引起顽固性溶血或血小板减少，经药物治疗无效且需长期反复输血但造血功能尚未完全丧失者。③伴有门静脉高压并发食管静脉曲张破裂出血者。对血小板数偏高者，术后容易发生静脉内血栓，一般视为手术禁忌证。晚期骨髓纤维化合并活动性肝病者，因手术后死亡率高达 7.5%～25.7%，亦不应考虑脾切除术。

（四）脾区照射　对明显脾大者，照射后可使症状减轻，脾缩小，但疗效短暂，4～6 个月后脾又肿大，且有使周围血象进一步降低的副作用。

（五）干扰素-α　有抑制正常粒系祖细胞和巨核细胞增殖作用，常用干扰素 α-2b 治疗，但仅少数病例临床症状及体征取得一定程度的缓解。剂量为干扰素-α 300 万～500 万 U，皮下注射，每周 3 次。耐受性不如羟基脲，不宜长期应用。

（六）1,25 二羟维生素 D_3　体外 1,25 二羟维生素 D_3 可以抑制巨核细胞的增殖并诱导髓细胞向单核细胞及巨噬细胞转化，从而促使胶原纤维形成减少及裂解增加，剂量 0.25～1μg/d。个别病例服药后血红蛋白及血小板数可有所增高，其确切疗效有待积累更多的临床资料。本药可引起血钙增高等不良反应，服药期间应定期随访测定血钙、血磷。

（七）造血干细胞移植　近来认为造血干细胞移植是有希望的治疗。同基因或异基因移植均可以改变骨髓纤维化的进程，而且存在移植物抗纤维化的作用。个别病例移植成功后骨髓纤维组织消失，且疗效不受纤维组织增生程度的影响。因移植相关的不良反应和患者的基础情况差及年龄较大等而不能广泛开展。非清髓性造血干细胞移植可以放宽移植的适应证。

（八）新疗法　目前处于研发中 JAK2 抑制剂如 ruxolitinib，TG101348，来妥替尼（lestaurtinib），CYT378 和 SB-1515，都用于伴有中危或高危因素的 PMF，取得一定疗效。由于这些药物对 JAK2 突变没有特异性，虽然患者对这些药物有相当好耐受性（个别有严重的胃肠道反应），但缺乏远期非血液学毒性资料。所以对 JAK2 抑制剂在 PMF 治疗中的地位尚难以确立。信号传导抑制剂如替匹法尼（tipifarnib）、TG101348/CYT387 等 pomalidomide，是一种免疫调节剂，它具有更好的抗癌和调节细胞因子活性的作用。与沙利度胺和来那度胺相比，其毒性作用更低。该药在治疗 MF 相关的贫血方面前景看好。RAD001（依维莫司）是一种 mTOR 抑制剂，它可以有效地防止 JAK2V617F 突变细胞的体外增殖。在Ⅰ期及Ⅱ期的临床实验中证实有良好的疗效。

（九）其他　有报告用大剂量甲基泼尼松龙治疗，可使贫血改善、脾缩小。开始剂量 30mg/(kg·d)，用 4 天，以后改为每日 10mg/kg、5mg/kg、2mg/kg、1mg/kg，各 1 周，继而口服泼尼松维持，渐减量停药。也有报道用免疫抑制剂：环孢素 A、硫唑嘌呤、大剂量免疫球蛋白静脉滴注可改善症状。

【病程与预后】

骨髓纤维化研究和国际工作组（IWG-MRT）通过对 1001 例 PMF 患者进行分析建立了一个危险分层系统 IPSS。该系统包括 5 个变量，在作出诊断时进行评估，以预测生存期：①年龄超过 65 岁；②血红蛋白水平低于 100g/L；

20

③白细胞计数＞25×10^9/L；④外周血中≥1%的原始细胞；⑤存在全身症状（如盗汗、最近6个月内体重下降超过10%以及非感染性发热等）。低危组（无危险因素）预期生存期135个月（117～181个月），中危-1组（存在1个危险因素）95个月（79～114个月），中位-2组（存在2个危险因素）48个月（43～59个月），高危组（存在3个或3个以上危险因素）27个月（23～31个月）。在此基础上扩展了观察病例，开发了DIPSS评分系统，新修订的DIPSS评分加强版积分又新增加了3个变量：血小板计数＜100×10^9/L、需要输注红细胞、不良的染色体核型（+8，-7/7q⁻，i(17q)，inv(3)，-5/5q⁻，12p⁻，或者11q重排）。用此分层评分系统，在一项包括793例患者的病例分析中，低危、中危-1、中危-2及高危组的中位生存时间分别为185、78和16个月。约有8%～20%的患者最后演变为急性白血病，死因多为严重感染、出血、心力衰竭。

参考文献

1. 刘柳，肖志坚. 骨髓增殖性肿瘤发病分子机制研究进展. 中国实验血液学杂志，2011，19(1)：239-243.

2. Vardiman JW，Thiele J，Arber DA，et al. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia：rationale and important changes. Blood，2009，114(5)：937-951.

3. Tefferi A，Thiele J，Vardiman JW. The 2008 World Health Organization classification system for myeloproliferative neoplasms：order out of chaos. Cancer，2009，115(17)：3842-3847.

4. Tefferi A Primary myelofibrosis：2012 update on diagnosis，risk stratification，and management. Am J Hematol，2011，86(12)：1017-1026.

5. Tefferi A，Vainchenker W. Myeloproliferative neoplasms：molecular pathophysiology，essential clinical understanding，and treatment strategies. J Clin Oncol，2011，29(5)：573-582.

6. Swerdlow SH，Campo E，Harris NL，et al. WHO classification of tumors of haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon：IARC，2008.

第五节　嗜酸性粒细胞增多综合征

许小平

【概述】

外周血液中嗜酸性粒细胞绝对值大于0.35×10^9/L，称为嗜酸性粒细胞增多（eosinophilia）。根据嗜酸性粒细胞增多的程度将其分为：①轻度增多：嗜酸性粒细胞绝对值$(0.351\sim1.5)\times10^9$/L；②中度增多：$(1.5\sim5.0)\times10^9$/L；③重度增多：＞5.0×10^9/L。临床上嗜酸性粒细胞增多可见于多种疾病，其中以寄生虫感染和变态反应性疾病为最常见。随病因不同临床表现多样。嗜酸性粒细胞起源于骨髓中的多向性髓系祖细胞，其发育、分化、成熟受IL-5、GM-CSF、IL-3等细胞生长因子的调控，一旦缺乏这些嗜酸性粒细胞生长因子，嗜酸性粒细胞将迅速凋亡。其中IL-5能特异性地促进其分化、发育、成熟和释放，在嗜酸性粒细胞生成增多中最为重要。正常情况下嗜酸性粒细胞主要驻留于组织中，特别是呼吸道、胃肠道和泌尿生殖道的上皮细胞和深层组织之间，在组织内其生存时间可达数周。嗜酸性粒细胞的形态学特征是核分两叶和胞质内有大量特殊的嗜酸性颗粒，决定了细胞的染色特性和功能特征。嗜酸性粒细胞的确切功能尚不明了，它参与免疫反应，能抵御大的不能被吞噬的病原体，如蠕虫类幼体。嗜酸性粒细胞具有晶体样核心，由多种蛋白组成，包括：①主要碱性蛋白（major basic protein，MBP），有MBP-1和MBP-2，可破坏寄生虫和肿瘤细胞，对正常组织也有损害；②嗜酸性粒细胞阳离子蛋白（eosinophil cationic protein，ECP），可杀伤寄生虫，中和肝素，抑制淋巴细胞分裂；③嗜酸性粒细胞衍生神经毒素（eosinophil-derived neurotoxin，EDN），可损伤神经系统；④嗜酸性粒细胞过氧化物酶（eosinophil peroxidase，EPO），可对肿瘤细胞、寄生虫和细菌具有杀伤作用，对许多组织具有损伤作用。这些蛋白也可中和肝素的抗凝活性。嗜酸性粒细胞也能吞噬杀灭细菌和其他微生物，但在人体内并不起主要作用。嗜酸性粒细胞能合成多种细胞因子行使其功能，如：血小板活化因子，能促进创口愈合和纤维化的转化生长因子（TGF）α和β，与成人呼吸窘迫综合征和哮喘发病有关的巨噬细胞移动抑制因子（MIF），可能与Th2介导炎症反应有关的IL-12等。嗜酸性粒细胞也能生成和释放多种炎症介质。因此，嗜酸性粒细胞在参与正常免疫防御反应的同时，也能造成组织细胞的损伤。嗜酸性粒细胞中另一种主要的蛋白质成分（磷酸酯酶B）可形成夏-莱（Charcot-Leyden）结晶，见于与嗜酸性粒细胞增多有关疾病患者的痰、粪和组织内，常作为嗜酸性粒细胞相关疾病的标志。血中嗜酸性粒细胞计数并不总能反映组织受侵犯及损伤的程度。

【与嗜酸性粒细胞增多相关的疾病】

（一）寄生虫感染　是嗜酸性粒细胞增多最常见的原因。单细胞的原虫感染一般不引起嗜酸性粒细胞增高，而多细胞的蠕虫、吸虫感染可引起嗜酸性粒细胞增多，其增多的程度与虫体特别是幼虫侵入组织的数量和范围相平行。在组织内被包裹的或仅限于肠道腔内的感染（蛔虫、绦虫），一般不引起嗜酸性粒细胞增多。但能破坏肠黏膜的寄生虫（钩虫）可使嗜酸性粒细胞增多。临床上对原因不明的嗜酸性粒细胞增多者必须仔细了解其生活环境和饮食史，检查粪便以发现虫卵和幼虫。但有的寄生虫如旋毛虫、丝虫并不能从粪便中检出，因而，有寄生虫接触可能者、有哮喘发作、移位性肺炎、肝大等蛔虫移行征可疑者，必须进行有关

的血液和组织学检查，以明确病因。

（二）变态反应性疾病　包括过敏性鼻炎、支气管哮喘、荨麻疹、血管神经性水肿和药物过敏反应等，均可出现嗜酸性粒细胞增多。药物过敏反应可仅表现为嗜酸性粒细胞增多，亦可引起间质性肾炎、血清病、胆汁淤积性黄疸、过敏性血管炎和免疫母细胞性淋巴结病等。一旦出现药物热和器官受累时应立即停药。药物引起的间质性肾炎嗜酸性粒细胞不但在血液内增多，而且在尿液中亦可检出。

（三）感染性疾病　某些传染病感染期，嗜酸性粒细胞常减少，恢复期可引起嗜酸性粒细胞增高，唯有猩红热急性期嗜酸性粒细胞常增高。有的真菌（曲菌、球孢子菌）感染和个别的慢性分枝杆菌病者，可有嗜酸性粒细胞增多。

（四）皮肤病　多种皮肤病如疥疮、天疱疮、疱疹性皮炎、剥脱性皮炎、湿疹、妊娠期疱疹和瘙痒性荨麻疹性丘疹及斑块综合征、银屑病、发作性血管神经性水肿等，均可伴嗜酸性粒细胞增多。

（五）肺嗜酸性粒细胞浸润症（pulmonary infiltration with eosinophilia，PIE）　是一组并不少见的疾病。其发病机制多与异常的免疫反应有关，但病因尚不确切。详见第十七篇第十章第八节相关内容。

（六）胃肠道疾病　嗜酸性粒细胞胃肠炎（eosinophilic gastroenteritis）的发病与变态反应有关，表现为消化不良、腹痛、腹泻和发热等。外周血白细胞分类中嗜酸性粒细胞可高达60%以上，消化道黏膜至浆膜层均可有嗜酸性粒细胞广泛浸润。病程可长达十余年，常呈自限性。增多的嗜酸性粒细胞存在于溃疡性结肠炎的病灶处。在溃疡性结肠炎和克罗恩病患者的血液中，有时也可有嗜酸性粒细胞增多。

（七）免疫性疾病　风湿性疾病（SLE、类风湿关节炎、结节性多动脉炎、皮肌炎等）、过敏性血管炎和肉芽肿性血管炎、部分先天性免疫缺陷、嗜酸性粒细胞筋膜炎药物治疗后及移植物抗宿主反应等，常有嗜酸性粒细胞增多。

（八）血液肿瘤　2008年WHO血液淋巴组织肿瘤分类新增一类疾病目录，名称为"髓系和淋系肿瘤伴嗜酸性粒细胞增多和PDGFRA、PDGFRB，或FGFR1异常"。该目录包括三组罕见的疾病：①伴PDGFRA重排的髓系和淋巴系肿瘤；②伴PDGFRB重排髓系肿瘤；③伴FGFR1异常的髓系和淋巴系肿瘤（同义疾病名有8p11骨髓增生综合征、8p11干细胞综合征、8p11干细胞白血病/淋巴瘤综合征）。这三组疾病的发生机制均与编码异常酪氨酸激酶的融合基因形成有关。

已明确与PDGFRA或FGFR1相关的肿瘤起源于突变的多能（淋、髓系）干细胞，而与PDGFRB相关的肿瘤的起源是否也与多能（淋、髓系）干细胞突变相关尚不能完全确定。

所有三组疾病都可有慢性骨髓增生性肿瘤（MPN）的表现，但淋巴系肿瘤的发生率有差异。三组疾病不同的临床和血液学特征也与涉及的伴随基因有关。PDGFRA相关肿瘤通常表现为慢性嗜酸性粒细胞白血病（CEL）伴主要累及肥大细胞系列，有时也可累及中性粒细胞系列，而急性髓细胞白血病（AML）或前体T淋巴母细胞淋巴瘤（T-LBL）以及两者共存伴嗜酸性粒细胞增多则较少见。PDGFRB相关肿瘤的MPN表现变化更大，常见于CMML伴嗜酸性粒细胞增多，异常的肥大细胞增生也可是其特征，向髓系急性变也有报道。FGFR1相关肿瘤以淋巴瘤表现常见，特别是伴嗜酸性粒细胞增多的T-LBL，也可见于CEL、前体B淋巴母细胞白血病/淋巴瘤以及AML。

（九）实体瘤　少数实体肿瘤，特别是能产生黏蛋白的上皮细胞来源的、转移至浆膜及骨骼的、病灶中心有坏死的癌肿和肉瘤患者，血液中亦可见嗜酸性粒细胞增多。朗格汉斯细胞组织细胞增生症（骨嗜酸肉芽肿）多见于婴幼儿和青少年，病变主要侵犯骨组织。病理示大量组织细胞和嗜酸性粒细胞浸润，但外周血嗜酸性粒细胞多＜10%。Kimura病（Kimura disease）常以头颈部肉芽肿病变伴外周血嗜酸性粒细胞增高为主要临床表现。Kimura病是一种病因不明的嗜酸性粒细胞增生性淋巴肉芽肿。

（十）异常表型的克隆性T淋巴细胞　2004年以来，国外不少学者证明部分特发性高嗜酸性粒细胞综合征患者体内存在着异常克隆的T淋巴细胞亚群，这些异常的克隆性T淋巴细胞的表型以$CD3^-CD4^-CD8^-$为多见。由于异常克隆T淋巴细胞产生大量的IL-5、IL-3、GM-CSF，因此可导致酸粒细胞大量增生。现认为存在异常表型克隆T淋巴细胞的特发性高嗜酸性粒细胞综合征患者有可能发展成为T细胞淋巴瘤。

（十一）慢性嗜酸性粒细胞白血病，非特指（chronic eosinophilic leukemia，not otherwise specified，CEL，NOS）和特发性高嗜酸性粒细胞综合征（idiopathic hypereosinophilic syndrome，特发性HES）　CEL，NOS和特发性HES究竟同属一组异质性的疾病还是两种不同疾病实体，目前还未完全阐明。WHO（2001）髓系肿瘤分类将其以CEL/HES的名称列入慢性骨髓增殖性疾病之中，WHO（2008）分类将CEL，NOS确定为骨髓增殖性肿瘤（MPN）的一种疾病实体，而特发性HES仅在论述CEL，NOS鉴别诊断时提及。需要强调的是诊断CEL，NOS必须确定不存在PDGFRA、PDGFRB，或FGFR1异常。而特发性HES应在CEL，NOS诊断条件不能满足前提下作出。

CEL，NOS与特发性HES的临床表现甚难区分。两者均可因嗜酸性粒细胞浸润组织并释放细胞因子和体液因子，导致全身多个器官的损伤。心、肺、中枢神经系统、皮肤和胃肠道最常受累，严重者出现心肌内膜纤维化、限制性心肌肥大、心脏瓣膜瘢痕导致瓣膜性回流和附壁血栓形成，可引起脑栓塞、周围神经病变等。30%～50%的患者有肝、脾受累。还常见风湿病样表现。但也有10%左右的患者并无明显症状，偶然因查血常规发现嗜酸性粒细胞增多。

实验室检查外周血最显著的特点是嗜酸性粒细胞增

多，通常主要为成熟嗜酸性粒细胞，可有不同程度的嗜酸性粒细胞形态异常。但因这些变化也可见于反应性嗜酸性粒细胞增多患者，因此对诊断无多大帮助。骨髓检查增生极度活跃，多数以成熟嗜酸性粒细胞为主，部分患者可有骨髓纤维化。应重视检查外周血和骨髓的原始细胞数量，如外周血>2%或骨髓>5%，应倾向于诊断 CEL，NOS。

急性嗜酸性粒细胞白血病偶见于文献报道。第 24 版《希氏内科学》也将它作为一种原发性克隆性嗜酸性粒细胞增多症列出，但 WHO(2008)髓系肿瘤分类没有将急性嗜酸性粒细胞白血病列为独立的疾病实体。

（十二）其他　浆膜表面受刺激，如炎症、腹部照射、长期腹膜透析、损伤或反复穿刺等，可引起浆膜腔积液及血液中嗜酸性粒细胞增多。严重的中毒性疾病、嗜酸性粒细胞增多肌痛综合征、肾上腺及垂体功能低下者，可引起嗜酸性粒细胞增多。

20

【诊断】

外周血中嗜酸性粒细胞绝对值增高即可诊断为嗜酸性粒细胞增多症。关键是明确病因诊断。最常见为反应性嗜酸性粒细胞增多症和继发性嗜酸性粒细胞增多症，见于寄生虫感染、过敏性疾病、肺嗜酸性粒细胞浸润症、皮肤病、结缔组织病、Kimura 病和肿瘤等。必须详尽地询问病史和进行全面的体格检查，选用必要的辅助诊断方法加以明确。特别须注意有否造血系统肿瘤包括髓系肿瘤和淋系肿瘤伴嗜酸性粒细胞增多。有条件的应常规做骨髓细胞染色体核型分析和涉及 *PDGFRA*、*PDGFRB*、或 *FGFR1* 融合基因，T 细胞受体基因重排等分子遗传学检测，以确定是否为克隆性嗜酸性粒细胞增多症。对诊断一时不能肯定者应密切随访。

WHO(2008)分类提出的 CEL，NOS 诊断标准为：①外周血嗜酸性粒细胞增多≥1.5×10^9/L；②无 Ph 染色体或 *BCR-ABL1* 融合基因，无其他 MPN 或 MDS/MPN；③无 t(5;12)(q31-35;p13)或其他 PDGFRB 重排；④无 *FIP1L1-PDGFRA* 融合基因或其他 PDGFRA 重排；⑤无 FGFR1 重排；⑥外周血原始细胞和骨髓原始细胞<20%，无 inv(16)(p13;q22)或 t(16;16)(p13;q22)，无 AML 其他特征；⑦有克隆性细胞遗传学或分子遗传学异常，或外周血原始细胞>2%，或骨髓原始细胞>5%。特发性 HES 的诊断标准须符合：①外周血嗜酸性粒细胞增多≥1.5×10^9/L 至少 6 个月；②除外反应性和继发性嗜酸性粒细胞增多症；③除外髓系肿瘤包括 AML、MPN、MDS、MDS/MPN 和系统性肥大细胞增生症；④除外具有免疫表型异常，细胞因子产生异常的 T 细胞群的疾病；⑤具有因嗜酸性粒细胞增多产生的组织损害。

【治疗】

反应性和继发性嗜酸性粒细胞增多的处理以治疗原发病为首要。非克隆性嗜酸性粒细胞增多治疗的目的在于抑制嗜酸性粒细胞的生成。初用泼尼松 1mg/(kg・d)可使约 1/3 的患者得到缓解，用药一般需持续 2 个月，见效后逐渐减量至能控制疾病的最小剂量。疗效不佳者可加用羟基脲口服。剂量为 0.5～1.5g/d，维持白细胞计数在(4～10)$\times10^9$/L。如嗜酸性粒细胞计数大于 100×10^9/L，应考虑白细胞单采术。干扰素-α 对改善心功能和心肌损害有效。有血栓并发症者可用抗血小板药物或华法林抗凝治疗。心脏瓣膜受累者偶需外科手术。

对于有 *FIP1L1-PDGFRA* 融合基因阳性和 *PDGFRB* 重排者，近年来取得的重大进展是酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼疗效瞩目。国外一项多中心前瞻性Ⅱ期临床试验的研究结果显示，*FIP1L1-PDGFRA* 融合基因阳性的患者口服伊马替尼每日从 100mg 逐步增至 400mg，可使所有患者取得完全血液学缓解及融合基因转录本转为阴性，但需要维持给药。对于部分 *FIP1L1-PDGFRA* 融合基因阴性的 CEL/HES 患者，伊马替尼也有一定的疗效，据推测这些患者可能存在着未知的隐蔽基因异常。但 FGFR1 相关肿瘤对现有的酪氨酸激酶抑制剂治疗无效。此外，IL-5 单克隆抗体、CD52 单克隆抗体及自体造血干细胞移植也正在试用于临床治疗，其确切疗效有待于进一步观察。

参考文献

1. 张之南，杨天楹，郝玉书，等. 血液病学. 第 2 版. 北京：人民卫生出版社，2012：562-582.

2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon：IARC，2008：31-86.

3. Gotlib J, Cools J, Malone JM, et al. The FIP1L1-PDGFRα fusion tyrosine kinase in hypereosinophilic syndrome and chronic eosinophilic leukemia：implications for diagnosis, classification, and management. Blood，2004，103(8)：2879-2891.

4. Cools J. The hypereosinophilic syndrome：idiopathic or not, that is the question. Haematologica，2005，90(5)：582-584.

5. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms：The 2008 world health organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia，2008. 22：14-22.

6. Baccarani M, Cilloni D, Rondoni M, et al. The efficacy of imatinib mesylate in patients with FIP1L1-PDGFRa-positive hypereosinophilic syndrome. Results of a multicenter prospective study. Haematologica，2007，92(9)：1173-1179.

第六节　系统性肥大细胞增生症

许小平

肥大细胞增生症(mastocytosis)是由于克隆性、肿瘤性增生的肥大细胞积聚在一个或多个器官的一组异质性疾

病。肥大细胞来源于造血系统的前体细胞，因此肥大细胞增生症也属造血系统疾病。2008 年 WHO 髓系肿瘤分类标准将其列入骨髓增殖性肿瘤（myeloproliferative neoplasms，MPN）之中。肥大细胞增生症的临床表现呈多样化，从自限性的皮肤病变到累及全身多器官的高度侵袭性肿瘤不等。2008 年 WHO 髓系肿瘤分类将肥大细胞增生症归分为以下 7 类：①皮肤肥大细胞增生症（CM）；②惰性系统性肥大细胞增生症（indolent systemic mastocytosis，ISM）；③系统性肥大细胞增生症伴非肥大细胞系克隆性血液增生疾病（systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease，SM-AHNMD）；④侵袭性系统性肥大细胞增生症（aggressive systemic mastocytosis，ASM）；⑤肥大细胞白血病（mast cell leukemia，MCL）；⑥肥大细胞肉瘤（mast cell sarcoma，MCS）；⑦皮肤外肥大细胞肿瘤（extracutaneous mastocytoma）。皮肤肥大细胞增生症是指肥大细胞的增生局限于皮肤，包括色素性荨麻疹/斑丘疹、弥漫性皮肤肥大细胞增生症及孤立性皮肤肥大细胞瘤 3 类。本节着重介绍属系统性肥大细胞增生症（systemic mastocytosis，SM）的 4 类，即 ISM、SM-AHNMD、ASM 及 MCL。

【流行病学】

系统性肥大细胞增生症占所有肥大细胞增生症的 10%～20%，男女之比例为 1∶（1～3）不等。发病年龄国内报告 3 个月～76 岁，平均 34 岁。罕有家族性病例报道。

【病因与发病机制】

病因和发病机制还不十分清楚。已发现 *C-KIT* 基因的突变，是肥大细胞增生症固定的遗传学异常。常见的突变是在密码子 816 处以缬氨酸（Val）取代了天冬氨酸（Asp），导致 kit 蛋白（SCF 受体）自发性激活。大多数 SM 的肥大细胞中可检测到这种突变。近年研究发现部分 SM 患者还存在染色体 4q12 约 800kb 的碱基缺失，导致形成 *FIP1L1-FDGFRA* 融合基因，该融合基因可能与 SM 伴嗜酸性粒细胞增多有关。

【临床表现】

系统性肥大细胞增生症在诊断时的表现和症状可归纳为以下几类：①体质性症状，如乏力、体重减轻、发热和出汗；②皮肤表现，可有瘙痒、风疹和皮肤地图样变等；③介质相关症状，常见有腹痛、胃肠道不适、脸红、晕厥、高血压、头痛、低血压、心动过速、呼吸道症状等；④骨相关症状，包括骨痛、骨折和关节痛等。体检可发现脾大，而淋巴结肿大和肝脏肿大相对少见。

【实验室检查】

多数患者有血液学的异常。贫血、白细胞与血小板增多或减少都可能出现，有的患者可见到嗜酸性粒细胞增多。除个别肥大细胞白血病的患者外，周围血象中肥大细胞不常见。

骨髓活检多数患者在骨小梁旁和血管周围可见到多灶性、界限清楚的肥大细胞聚集。通常病灶的中心是淋巴细胞，周围有肥大细胞包绕，边缘是反应性嗜酸性粒细胞。部分患者病变呈单一的形态特征，主要由梭形肥大细胞沿骨小梁边缘呈串状分布。明显的骨髓纤维化和邻近的骨增厚较常见。其他常被累及的器官有脾、淋巴结、肝和胃肠道。50%以上的患者可出现皮肤病变。

正常肥大细胞缺乏髓过氧化物酶，但存在萘酚-ASD-氯乙酸酯酶。CD45、CD33、CD68 和 CD117 表达阳性，CD14、CD15、CD16 及 T 细胞和 B 细胞相关抗原表达阴性。所有肥大细胞表达类胰蛋白酶，而糜蛋白酶仅表达于部分亚群。肿瘤性的肥大细胞除表达类似正常肥大细胞的抗原外，还可表达 CD2 和 CD25。

类胰蛋白酶是特异性存在于肥大细胞中的中性蛋白酶，占肥大细胞中蛋白酶含量的 25%。血浆总类胰蛋白酶水平反映肥大细胞的载量，因此可用于肥大细胞增生症的诊断及病情评估，尤其在与 IgE 升高的其他过敏性疾病相鉴别时有重要价值。血浆总类胰蛋白酶正常值 1～15ng/ml，平均 5ng/ml。系统性肥大细胞增生症患者，常高于＞20ng/ml，甚至可超过 200ng/ml。但应注意当机体发生超敏反应或存在其他肿瘤性骨髓增生异常时血浆类胰蛋白酶也可一过性升高。

【诊断】

2008 年 WHO 髓系肿瘤分类提出的诊断标准如下：

1. 主要标准　在骨髓的组织切片中或其他非皮肤器官中可见多灶性密集的肥大细胞浸润（≥15 个肥大细胞聚集）。

2. 次要标准

（1）在骨髓活检切片或其他非皮肤器官中，＞25%浸润的肥大细胞为梭形细胞样或非典型形态；或骨髓穿刺涂片所有肥大细胞中＞25%的为幼稚或非典型。

（2）骨髓、血液或其他非皮肤器官可检出位于密码子 816 的 *KIT* 基因点突变。

（3）骨髓、血液或其他非皮肤器官的肥大细胞除了正常肥大细胞标记外，同时表达 CD2 或（和）CD25。

（4）血浆总类胰蛋白酶浓度持续＞20ng/ml（如伴有髓系克隆性异常疾病，此参数无效）。

具备 1 个主要标准和 1 个次要标准，或 3 个次要标准即可诊断系统性肥大细胞增生症。

【SM 各亚型的诊断标准】

2008 年 WHO 髓系肿瘤分类将与 SM 诊断与分类相关的表现分为 B 症状和 C 症状。B 症状为：①骨髓活检显

示肥大细胞浸润>30%(灶性、致密聚集),和(或)血清总胰蛋白酶>200ng/ml;②骨髓非肥大细胞系的异常增生和发育异常,但不足以诊断为WHO分类中的任一造血组织肿瘤,外周血细胞计数正常或轻度异常;③肝大但不伴肝功能损害,和(或)脾大但不伴功能亢进,和(或)浅表或深部淋巴结肿大。C症状为:①骨髓功能异常,表现为一系或多系血细胞减少(ANC<1×10^9/L,Hb<100g/L,血小板<100×10^9/L),但没有非肥大细胞恶性肿瘤的证据;②肝大伴肝功能损伤,腹水和(或)门脉高压;③骨累及伴有大面积的溶骨性损害和(或)病理性骨折;④脾大伴脾功能亢进;⑤胃肠道肥大细胞浸润致营养吸收不良伴体重下降。

(一)惰性系统性肥大细胞增生症(ISM)　符合SM的诊断标准;无C症状;无非肥大细胞系克隆性造血组织恶性肿瘤/疾病的证据。骨髓肥大细胞增生症(bone marrow mastocytosis)指符合ISM,伴有骨髓累及,但无皮肤病变;冒烟型系统性肥大细胞增生症(smouldering systemic mastocytosis)指符合ISM,但有2项以上B症状,无C症状。

(二)系统性肥大细胞增生症伴非肥大细胞系克隆性血液增生疾病(systemic mastocytosis with associated clonal hematological non-mast cell lineage disease,SM-AHNMD)指同时符合SM标准和其他相关克隆性血液非肥大细胞疾病(MDS、MPN、AML、淋巴瘤,或其他符合WHO分类的淋巴造血肿瘤)标准。

(三)侵袭性系统性肥大细胞增生症(ASM)　符合SM的标准;1项或更多项C症状;无肥大细胞白血病的证据。伴嗜酸性粒细胞增多的淋巴结病性肥大细胞增生症(lymphadenopathic mastocytosis with eosinophilia)指具有侵袭性淋巴结病,伴外周血中嗜酸性粒细胞增多,常伴广泛骨累及和肝脾大,一般无皮肤病损的病例,但须除外PDGFRA重排阳性患者。

(四)肥大细胞白血病　符合SM的诊断标准;骨髓活检见不典型的不成熟肥大细胞弥漫性间质浸润;骨髓涂片见≥20%的肥大细胞;典型病例外周血白细胞中肥大细胞≥10%;如外周血白细胞中肥大细胞<10%,可诊断为非白血性肥大细胞白血病(aleukemic mast cell leukemia)变异型。

【治疗】

目前尚无治愈本病的方法,处理以预防和对症治疗为主。包括避免引起肥大细胞炎性介质释放的激发因素、控制炎性介质的释放以及治疗肥大细胞对的器官浸润。引起肥大细胞炎性介质释放的常见激发因素有温度改变、劳累、过度日照等;情绪压抑与焦虑;某些药物如酒精、阿司匹林、非甾体类抗炎药、阿片类镇痛药、全身麻醉用的肌肉松弛药等;蛇毒与昆虫叮咬。组胺H_1和H_2受体拮抗药对组胺引起的相关症状有效。此外还可选用皮质类固醇、色甘酸二钠及抗胆碱能药等。如出现过敏性休克,给予肾上腺素治疗。由于阿司匹林可促使肥大细胞释放介质,导致血管性虚脱,一般不作为常规使用。麻醉药物能激活肥大细胞释放血管活性介质,产生明显的全身症状甚至死亡。因此患者应用麻醉剂时必须联合应用组胺H_1和H_2受体拮抗药。有肿瘤细胞显著增生导致明显临床和实验室表现者可考虑应用骨髓抑制性药物单药或联合治疗。干扰素α-2b第一周剂量为300万U/次,每周3次,以后根据疗效和副作用调整剂量。在使用干扰素α-2b前几天可给予泼尼松每日50~75mg口服。有*C-KIT*突变者可试用STI571,据报道对伴有嗜酸性粒细胞增多者有效。侵袭性强的患者可考虑做脾切除术。

【预后】

预后取决于患者所属疾病的种类。侵袭性者如肥大细胞白血病,可能仅能存活几周到几个月。而惰性的系统性肥大细胞增生症通常对生存率影响不大。SM影响预后的一个重要指标是有无皮肤的累及。无皮肤累及常为侵袭性病变,反之,则常呈惰性过程。

参考文献

1. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 world health organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. Leukemia, 2008, 22: 14-22.

2. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008: 54-63.

3. Tefferi A, Verstovsek S, Pardanani A. How we diagnose and treat WHO-defined systemic mastocytosis in adults. Haematologica, 2008, 93(1): 6-9.

4. Garcia-Montero AC, Jara-Acevedo M, Teodosio C, et al. KIT mutation in mast cells and other bone marrow hematopoietic cell lineages in systemic mast cell disorders: a prospective study of the Spanish Network on Mastocytosis (REMA) in a series of 113 patients. Blood, 2006, 108(7): 2366-2372.

5. Horny HP, Sotlar K, Sperr WR, et al. Systemic mastocytosis with associated clonal haematological non-mast cell lineage diseases: a histopathological challenge. J Clin Pathol, 2004, 57: 604-608.

第七节　慢性中性粒细胞白血病

许小平

慢性中性粒细胞白血病(chronic neutrophilic leukemia, CNL)属MPN的少见类型。1920年Tuohey首先报道本病。中位发病年龄大约为65岁。但也可见于年轻人群。男性较为多见。

【临床表现】

多有乏力、食欲缺乏、体重减轻、腹痛，并易出现瘀斑。出血症状常与血小板计数及凝血象检查结果不符，有人提出是因为血管被白血病细胞浸润所致。约有1/3的患者有痛风性关节炎的症状和体征。几乎所有患者都有脾大，肝脏肿大也常见到。但淋巴结肿大较少见。

【实验室检查】

外周血涂片中性粒细胞增多显著，可达≥25×10^9/L，中性粒细胞通常为分叶核，但杆状核也可明显增多。绝大多数患者未成熟阶段的粒细胞（早幼粒细胞、中幼粒细胞、晚幼粒细胞）<5%，偶尔可达10%。但不能找到原始粒细胞。中性粒细胞可见异常粗大的中毒颗粒，也可以是正常形态。红细胞和血小板无形态异常。骨髓检查示增生极度活跃，中性粒细胞增多，粒红比例高达20∶1甚至以上。原始粒细胞和早幼粒细胞不增多，以中幼粒细胞和成熟粒细胞增多为主。可以有红系和巨核系增多，各系均无明显发育异常。网状纤维一般不增多。

中性粒细胞碱性磷酸酶积分增高。血清维生素B_{12}明显升高，血清尿酸和乳酸脱氢酶也可升高。

几乎90%的患者染色体检查为正常。其余的核型异常有+8、+9、del(20)和del(11q)，无Ph染色体或*BCR/ABL*融合基因。

【诊断】

WHO(2008)分类提出的诊断标准为：①外周血白细胞增多，≥25×10^9/L；中性杆状核和分叶核细胞占白细胞的80%以上；不成熟粒细胞（早幼粒细胞、中幼粒细胞、晚幼粒细胞）<10%；原始粒细胞<1%。②骨髓活检有核细胞增多，中性粒细胞百分比和绝对值增多，原始粒细胞小于5%骨髓有核细胞，中性粒细胞成熟正常，巨核细胞正常或左移。③肝脾大。④不存在可确认的反应性中性粒细胞增多的原因；如有，则需要通过细胞遗传学或分子生物学检查证实髓系细胞为克隆性。无感染或炎症，无基础性肿瘤。⑤Ph染色体或*BCR-ABL*融合基因阴性。⑥无PDGFR、PDGFR，或FGFR1基因重排。⑦无真性红细胞增多症、原发性骨髓纤维化或原发性血小板增多症的证据。⑧无MDS或MDS/MPN的证据；无粒细胞发育异常；无其他髓系细胞发育异常；单核细胞计数<1.0×10^9/L。

【治疗】

目前尚无统一的治疗指南。羟基脲、干扰素-α和阿糖胞苷对于降低白细胞数有效，也可使肿大的脾缩小，但很少能获得长期疗效。不推荐强烈化疗。条件许可患者可考虑行异基因造血干细胞移植。

【预后】

粒细胞呈进行性增多，随着病情发展，可出现贫血和血小板减少。已有报道出现骨髓增生异常表现是向急性白血病转变的预兆。生存期从6个月至6年不等。中位生存期约为2.5年。死亡原因：①颅内出血；②严重感染；③转化为急性髓细胞白血病。

参考文献

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO classification of tumours of the haematopoietic and lymphoid tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008: 38-39.

第五章　淋巴细胞、浆细胞疾病

第一节　淋巴瘤概述

陈波斌

淋巴瘤（lymphoma）是一组异质性的肿瘤性疾病，起源于发生突变的单个淋巴细胞，相比于正常淋巴细胞，突变后的淋巴细胞具有增殖和生存优势。淋巴瘤可发生于身体的任何部位，淋巴结、扁桃体、脾及骨髓最易受到累及。无痛性、进行性淋巴结肿大和局部肿块是其特征性的临床表现，可伴有某些器官的受压迫症状。病变侵犯结外组织如扁桃体、鼻咽部、胃肠道、骨骼或皮肤等，则表现为相应组织器官受损的症状，当淋巴瘤浸润骨髓时可形成淋巴瘤细胞白血病。常有发热、消瘦、盗汗等全身症状，最后出现恶病质。由于患者病变部位和范围不同，淋巴瘤的临床表现也具有

多样性。以往认为淋巴瘤与淋巴细胞白血病是两种疾病，但近年来随着基础研究的不断深入，人们发现这两类肿瘤的疾病本质难以明确区别。根据组织病理学特征将淋巴瘤分为霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma，HL）和非霍奇金淋巴瘤（non-Hodgkin lymphoma，NHL）两大类，85％的淋巴瘤为NHL。

【淋巴瘤分类的演变】

目前认为淋巴瘤是一组来源于B细胞、T细胞或NK细胞的异质性的肿瘤，人类对于淋巴瘤的认识经历了一个较为漫长的过程。早在19世纪和20世纪初，病理学家就命名并定义了霍奇金淋巴瘤、淋巴肉瘤等疾病名称。1942年，Gall和Mallory在研究618例患者材料的基础上，提出了自己的分类方案，该方案建议不再使用淋巴肉瘤这一术语，而将其分为淋巴母细胞淋巴瘤和淋巴细胞性淋巴瘤两类；网状细胞肉瘤分为干细胞淋巴瘤和破折细胞性淋巴瘤；还纳入了滤泡型淋巴瘤这一新的病种。Gall和Mallory分类被认为是第一个真正意义上的淋巴瘤分类。1966年Rappaport根据Gall和Mallory分类原则提出了新的分类，即Rappaport分类。在这个分类方案中，Rappaport直接将“分化”的概念引入分类中，淋巴瘤可分为“未分化”、“分化差”、“分化好”等类型；所有类型的淋巴瘤（包括霍奇金病和非霍奇金淋巴瘤，淋巴细胞性和组织细胞性），其生长方式都可分为结节型和弥漫型两类，并认为结节型预后比弥漫型为好。作者还用组织细胞性淋巴瘤取代网状细胞肉瘤，未分化淋巴瘤取代干细胞淋巴瘤。但Rappaport分类提出不久，就遭很多病理学家的质疑，因为Rappaport分类与当时迅速发展的免疫学理论有很多不符之处。20世纪70年代，国际上新提出BNLL分类（1974）、Kiel分类（1974）、Rappaport修改分类（1974）、Dorfman分类（1974）、Lukes-Collins修改分类（1974）以及WHO分类（1976）等多个分类，但这些诊断分类系统没有一种被广泛认可与应用。

1982年，美国国立癌症研究所（NCI）提出了淋巴瘤的工作分类（working formula），该分类将淋巴瘤恶性程度分为高度、中度和低度，被广泛应用于临床实践。我国学者参照NCI的工作分类，并结合我国淋巴瘤的特点，于1985年成都会议上也制订了一个分类方案。

随着人们对于免疫系统和淋巴细胞发育规律的认识不断深入，针对不同类型淋巴细胞的单克隆抗体和淋巴细胞基因表达谱不断地被开发和应用，病理学家分别于1992年和1994年对Kiel分类和Lukes-Collins分类作出了修改，修改后的分类都将非霍奇金淋巴瘤明确区分为B细胞和T细胞两大类。这确实是淋巴瘤分类的一大进步。

1994年国际淋巴瘤研究组提出了修订的欧美淋巴瘤分类标准（REAL分类），将淋巴瘤的诊断建立在病理组织学、免疫学和细胞遗传学的基础上。这个分类可以认为是第一个真正具备现代科学意义的淋巴瘤分类。在此分类基础上，由欧洲血液病理家学会和美国血液病理学会发起，共有125位世界各国病理学家和临床医生共同参与制定的WHO关于造血与淋巴组织肿瘤的分类标准终于在2001年问世。2008年该分类标准又根据最新研究进展进行了修订更新。WHO造血与淋巴组织肿瘤的分类标准主要有如下几个重要特点：

（1）淋巴瘤分为B细胞、T细胞和NK细胞、霍奇金淋巴瘤三大类。

（2）根据肿瘤细胞的分化阶段将B细胞肿瘤、T细胞和NK细胞肿瘤分为前体细胞肿瘤和成熟细胞肿瘤两类。

（3）强调对疾病本质的认识，尤其重视免疫学、细胞遗传学和分子生物学检测结果在诊断分类中的价值，不再将淋巴瘤和淋巴细胞白血病视为两类不同性质的疾病实体。

（4）将浆细胞肿瘤（如多发性骨髓瘤、华氏巨球蛋白血症等）也归属于成熟B淋巴细胞肿瘤之内。

（5）2008年修订后首次提出“灰区”淋巴瘤的概念。

【流行病学】

淋巴瘤的发病一般男性较女性多见，发病随着年龄的增加而增加，在不同国家淋巴瘤的发病率存在差异。我国淋巴瘤的发病率明显低于欧美各国及日本。据全国肿瘤登记中心报告，2006年我国淋巴瘤的发病率为6.43/10万，标化发病率为3.93/10万。男性发病率为7.54/10万，标化发病率为4.71/10万；女性的数据未提供。淋巴瘤可发生于任何年龄，最小为3个月，最大82岁，以20～40岁为多见，约占50％；城市的发病率高于农村。我国2006年淋巴瘤死亡率为3.63/10万，标化死亡率为1.91/10万，占恶性肿瘤死亡的第10位。淋巴瘤发病率有逐年上升的趋势，1950—1990年全世界NHL的死亡率增加了1.5倍，可能与环境污染、寿命延长以及诊断水平的不断提高等有关。不同区域淋巴瘤的亚型分布也存在差异，在美国滤泡型淋巴瘤约占NHL的30％，但在许多发展中国家包括中国相对较少，Burkitt淋巴瘤最常见于赤道非洲国家，T细胞白血病/淋巴瘤最常见于日本西南部、美国东南部、南美东北部和加勒比盆地。

在20世纪后半叶，NHL的发病率进行性增高，对于这种现象目前尚没有合理解释，免疫缺陷病毒感染在许多国家和地区并不常见，因此，也不能将发病率增高归因于此病毒感染。职业、工业暴露和一些潜在的暴露，如杀虫剂、除草剂、染料、发动机废气和有机溶剂等虽然在许多的研究中发现与淋巴瘤的发病有关，但不同研究得出的结论并不一致，这些因素与淋巴瘤的关系不能肯定。

虽然大多数淋巴瘤无明确病因，但人类T细胞白血病/淋巴瘤病毒Ⅰ型、EB病毒、丙肝病毒、人类疱疹病毒8感染及幽门螺杆菌和衣原体与淋巴瘤的发生有很强的相关性。一些职业或工业暴露可能与淋巴瘤的发生有一定关系，如有机氯、杀虫剂等，但这些因素与淋巴瘤的关系未能

确定。从遗传易感性上看，有淋巴瘤或其他血液肿瘤的患者的同胞淋巴瘤的发病风险增加。

虽然关于淋巴瘤的流行病学或病因学研究较多，研究结果显示某些危险因素与某些亚型的淋巴瘤具有相关性，但对于另外亚型或淋巴瘤患者的整体而言可能没有相关性。

【预后】

随着免疫学、细胞分子生物学等基础学科飞速发展，人们对淋巴瘤的认识不断深入，新的诊断技术和治疗方法不断引入临床，淋巴瘤的诊断准确性和预后均有很大提高。但淋巴瘤是一类高度异质性的血液肿瘤疾病，临床过程、对治疗的反应和预后不仅与不同的病理学类型有关，甚至同一种病理学类型的不同患者也存在差异。既往建立在患者临床特征为基础的疾病预后判断指标（如 IPI、FLIPI 等）目前仍广泛地应用于临床，越来越多的免疫学和分子生物学检测指标可能从本质上更好地预测疾病的结果，为临床治疗决策提供客观依据。

参考文献

Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008: 179-350.

第二节　霍奇金淋巴瘤

陈波斌

霍奇金淋巴瘤（Hodgkin lymphoma, HL）过去称为霍奇金病（HD），是一种 B 细胞淋巴瘤，大多起源于生发中心，主要累及淋巴结、脾、肝脏和骨髓。HL 的发病率以北美、北欧最高，东亚的发病率较低。在我国 HL 占淋巴瘤的 8%～11%，与国外占 25% 有显著不同。男、女性别比为 1.2∶1，中位发病年龄 38 岁，发病年龄有两个高峰：15～34 岁和 60 岁以上，10 岁以下者罕见。

【病因】

（一）病毒感染　曾患传染性单核细胞增多症的 EB 病毒感染者发生 HL 的风险增加了 3 倍，HL 患者血清 EB 病毒衣壳抗体的滴度显著高于对照组，而且在发生肿瘤以前已存在数年。原位杂交研究显示约 50% HL 患者的 Reed-Sternberg 细胞（R-S 细胞）内可以检出含有 EB 病毒编码的小 RNA，这种情况尤其易见于混合细胞亚型及年龄大于 60 岁的患者。虽然 90% 的人青年期曾感染过 EB 病毒，但在发达国家 50% 以上的患者 R-S 细胞中无 EB 病毒，因此，EB 病毒在 HL 的发病中并非必然和具有普遍性。HIV 感染与霍奇金淋巴瘤的发病也有密切关系，HIV 感染者发生霍奇金淋巴瘤的风险是正常人群的 10～20 倍。

（二）遗传因素　遗传易感性在霍奇金淋巴瘤的发病中也发挥了重要作用，有文献报道 4.5% 的患者家族中有人患霍奇金淋巴瘤或其他肿瘤；单卵双生同胞之一发生 HL，另一同胞发生该病的风险是异卵双生者的 100 倍。HL 患者第一代亲属发生该病的风险增加 5 倍。具有自身免疫性疾病尤其结节病病史或家族史者，霍奇金淋巴瘤的患病风险增加。

（三）某些免疫性疾病　如移植后应用免疫抑制剂的患者、先天性免疫缺陷者（如共济失调毛细管扩张、Klinefelter 综合征、Chédiak-Higashi 综合征、Wiskott-Aldrich 综合征）及自身免疫性疾病患者（类风湿关节炎、非热带性口炎性腹泻、Sjögren 综合征，系统性红斑狼疮）等可轻度增加 HL 的发病风险。

【临床表现】

（一）淋巴结肿大　大多数为无痛性颈部或锁骨上淋巴结进行性肿大（占 60%～80%），其次为腋下淋巴结肿大。肿大的淋巴结可以活动，也可互相粘连，融合成块，触诊有软骨样感觉。少数患者仅有深部淋巴结肿大，表现为纵隔或腹膜后肿块。淋巴结肿大可压迫邻近器官，如压迫神经可引起疼痛；纵隔淋巴结肿大，可致咳嗽、胸闷、气促、肺不张及上腔静脉压迫综合征等；腹膜后淋巴结肿大可压迫输尿管，引起肾盂积水；硬膜外肿块导致脊髓压迫症等；HL 侵犯各器官可引起相应部位的病变，如支气管压迫引起严重的呼吸困难和哮喘，肺实质浸润而引起的肺空泡或肺脓肿，引起肺小叶实变或支气管肺炎、胸腔积液；阻塞肝内或肝外胆管可引起黄疸，阻塞盆腔或腹股沟淋巴管可引起下肢水肿，硬膜外浸润压迫脊髓可导致截瘫。累及骨骼可导致骨痛、腰椎或胸椎破坏，骨髓受累常无症状。颅内、胃和皮肤损害罕见，一旦出现提示 HIV 相关的 HL。5%～16% 的 HL 患者发生带状疱疹。

（二）发热及其他特殊表现　25% 的患者出现全身症状，部分患者以原因不明的持续发热为首发表现，这类患者一般年龄稍大，男性较多，常已有腹膜后淋巴结累及。约 1/6 的患者出现周期性发热（Pel Ebstein 热），表现为有规律的高热数天后体温恢复至正常或低于正常，维持数天后再次发热。当疾病累及网状内皮系统以外，可表现为局部或全身皮肤瘙痒，多见于年轻患者，尤其女性，瘙痒甚至是 HL 的唯一全身症状，在确诊前数年即已出现。部分患者在饮用含酒精饮料后在病变部位可出现疼痛，机制不明，这为早期诊断提供线索。随着疾病进展，恶病质常见。

较多文献报道部分霍奇金淋巴瘤患者在确诊时存在肿瘤伴发性综合征表现，包括消失胆管综合征和特发性胆管炎，伴有显性黄疸；肾病综合征伴全身性水肿；自身免疫性血液病（如免疫性血小板减少或溶血性贫血）；出现中枢神经系统的症状和体征等。虽然脑实质和脑膜受累罕见，霍奇金淋巴瘤神经系统的肿瘤伴发性综合征包括亚急性小脑

变性、脊髓病进行性多灶性脑病和边缘叶脑炎。

【实验室检查与特殊检查】

（一）血液和骨髓检查　常有轻到中度贫血，通常发生于疾病晚期，贫血常为慢性病贫血，很少发生溶血性贫血；白细胞可轻度或明显增加，以中性粒细胞增多为主，约1/5的患者嗜酸性粒细胞升高；可见血小板增多。血小板减少的病因除脾功能亢进外，也可由免疫因素或骨髓受累等所致。血细胞减少尤易见于疾病处于进展期及淋巴细胞消减型霍奇金淋巴瘤。

如果患者属高危人群或病变部位特殊，需做HIV抗体检查。对于就诊时有B症状或外周血细胞计数低于正常水平的患者，应做骨髓活检和涂片检查。12%的初诊患者有骨髓受累，尤其见于老年、进展期、组织学预后不良、有全身症状或免疫缺陷者。由于年轻、无症状且临床分期为Ⅰ或Ⅱ期表现者，很少出现骨髓受累及。骨髓涂片找到R-S细胞是HL浸润骨髓的依据，大多由血源播散而来；骨髓穿刺涂片阳性率仅3%，但骨髓活检可提高至9%～22%。疾病活动期血沉增快，血清乳酸脱氢酶活性增高，后者提示预后不良。血清碱性磷酸酶增高，但并非一定表明骨髓或肝脏受累。

（二）影像学检查　所有患者均应做胸部、腹部和盆腔的CT检查，当骨骼或软组织受累及而又需要同时精确判断受累的范围时或静脉应用造影剂有禁忌时进行磁共振检查。^{67}镓扫描因易出现假阳性和假阴性结果，检查的意义不大。PET-CT用于疾病的分期检查和治疗后残留病灶的检查灵敏度和特异度高于CT或^{67}镓扫描。PET-CT最大优点是能够更准确、全面地进行疾病的分期，并且可以在治疗过程中或疗程完成后发现微小残留病灶，为调整治疗方案提供依据，但需要注意的是PET-CT扫描判断骨髓是否存在病变时可出现假阳性，这在化疗后骨髓造血恢复或应用造血细胞集落刺激因子时易于出现。在随访过程中，当出现胸腺增生、肉芽肿病或感染性疾病时也可导致PET-CT出现假阳性。总之，PET-CT诊断的准确度有赖于影像医学医生的诊断水平及提供病史的完整性。在大多数情况下，尤其PET-CT发现此前CT未发现的病灶时，常需要组织活检以进一步确诊。

（三）病理活组织检查　活检标本进行病理学检查是确诊HL的基本方法。选取较大的淋巴结，完整地取出，避免挤压，切开后在玻片上做淋巴结印片，然后置于固定液中。淋巴结印片Wright染色后做细胞形态学检查，固定的淋巴结经切片和HE染色后做组织病理学检查。深部淋巴结可依靠B超或在CT引导下细针穿刺涂片做细胞病理形态学检查，但单纯细针穿刺往往不能确诊HL；如果只有纵隔淋巴结肿大，最好做Chamberlain检查，即左侧胸廓局部造口，以便纵隔镜从颈部对纵隔淋巴结进行活检；也可以考虑做CT引导的活检。

（四）剖腹探查　如发热待查病例，临床高度怀疑淋巴瘤，B超发现有腹腔淋巴结肿大，但无浅表淋巴结或病灶可供活检的情况下，宜选择剖腹探查或腹腔镜活检，尤其后者对患者的创伤较小，值得推荐。但单纯为了临床分期，不推荐剖腹探查。

【病理与诊断】

HL确诊依赖于病理检查，在淋巴结或结外组织如骨髓、肺或骨骼组织中，可找到R-S细胞。R-S细胞来源于被激活的生发中心后期B细胞，大小不一，约20～60μm，多数较大，形态极不规则，胞质嗜双色性，核外形不规则，可呈"镜影"状，也可多叶或多核，偶有单核。核染色质粗细不等，核仁大而明显，可达核的1/3。镜下HL切片显示少数R-S细胞散在分布于各种非肿瘤的炎症细胞成分、毛细血管增生以及不同程度的纤维化的背景中。HL在初诊和复发时做基因重排可显示异常B细胞克隆存在。尽管肿瘤起源于B细胞，但是因缺乏激活免疫球蛋白启动子所必需的转录因子，HL细胞不能产生完整的抗体。不产生抗体的B细胞应该凋亡，但R-S细胞避免了凋亡，可能由于这些细胞内抗凋亡的核转录因子NF-κB持续激活所致。R-S细胞常为非整倍体和超二倍体，但是未发现特征性的染色体异常。WHO关于造血和淋巴系统肿瘤的分类中，将HL分为经典型和结节性淋巴细胞优势型（表20-5-1），前者又

表20-5-1　不同亚型霍奇金淋巴瘤的病理学特点和构成情况

组织学类型	形态学表现	肿瘤细胞免疫表型	构成比
经典型			
结节硬化型	致密纤维组织包绕HL组织结节	$CD15^{+}$、$CD30^{+}$、$CD20^{-}$	67%
混合细胞型	中等数量的R-S细胞浸润为背景	$CD15^{+}$、$CD30^{+}$、$CD20^{-}$	25%
富含淋巴细胞型	少量R-S细胞、大量B细胞和纤细硬化	$CD15^{+}$、$CD30^{+}$、$CD20^{-}$	3%
淋巴细胞消减型	大量的R-S细胞和广泛纤维化	$CD15^{+}$、$CD30^{+}$、$CD20^{-}$	罕见
结节性淋巴细胞优势型	少量肿瘤细胞、很多小B细胞、表现为结节性	$CD15^{-}$、$CD30^{-}$、$CD20^{+}$、EMA^{+}	3%

分为结节硬化型、混合细胞型、富含淋巴细胞型和淋巴细胞消减型。以结节硬化型最为常见，混合细胞型次之，其他各型均较少见。免疫组织化学检查为 HL 的分型诊断提供了依据：经典型 HL 的 R-S 细胞免疫表型为：CD30⁺（80%～100%病例）、CD15⁺（75%～85%病例）、B 细胞特异性的激活蛋白（BSAP）（+）（>90%的病例），但只有少数恶性细胞 CD15 和 BSAP 染色阳性。约有 40%的经典型 CD20 弱阳性；几乎所有结节性淋巴细胞优势型 CD20、CD79a 和 CD45 强阳性，CD30 和 CD15 阴性。

【鉴别诊断】

以发热为主要表现的淋巴瘤，须和结核病、败血症、结缔组织病、坏死性淋巴结炎和恶性组织细胞病等鉴别。HL 患者常因出现颈部无痛性淋巴结肿大或胸部 X 线检查发现纵隔淋巴结肿大而就诊，类似表现也可见于传染性单核细胞增多症、结核病、弓形体病、巨细胞病毒感染、白血病或 NHL，鉴别要点见表 20-5-2 等；局部淋巴结肿大还需要排除淋巴结炎和恶性肿瘤转移的可能性。结核性淋巴结炎多局限于颈部两侧，可彼此融合，与周围组织粘连，晚期由于软化、溃破而形成窦道。结外淋巴瘤须和相应器官的其他恶性肿瘤相鉴别。累及纵隔的 HL 胸部影像学表现有时与肺癌、结节病或结核相似。确诊依赖于活检标本的组织病理学检查。对于淋巴结肿大而诊断不明者应该尽早进行活检，尤其纵隔肿块，以免延误病情。

表 20-5-2　霍奇金淋巴瘤与 NHL 的比较

霍奇金淋巴瘤	NHL
局限于一组特定的淋巴结	常播散于一组以上的淋巴结，呈多中心起源
多呈有序地、邻近的方式扩散	常跳跃式播散，如易同时累及肠系膜淋巴结和咽淋巴环
不常累及淋巴结外部位	常常累及结外部位
常在疾病的早期即可诊断	确诊时常处于疾病的进展期
儿童患者常为良好的组织学类型	儿童患者常为高危的组织学类型

病理学检查发现 R-S 细胞对 HL 的诊断有重要价值，但近年研究发现 R-S 细胞也可见于传染性单核细胞增多症、结缔组织病及其他恶性肿瘤，因此在缺乏 HL 其他组织学特征，仅见到 R-S 细胞不能肯定诊断。Castleman 病又名巨大淋巴结增生症，是一种罕见的原因不明的反应性淋巴结病，临床表现有局灶型和多中心型，诊断依据淋巴结病理学检查，分为透明血管型和浆细胞型，部分病例可转化为淋巴瘤，宜注意鉴别。假性淋巴瘤是一种罕见的组织学上以成熟淋巴细胞组成生发中心和滤泡的慢性炎症性疾病，病理学检查是其诊断依据。

形态学和免疫组化检查有助于不同类型淋巴瘤的鉴别诊断，如富含 T 细胞的弥漫大 B 细胞淋巴瘤（DLBCL）CD30 和 CD15 阴性，CD20 和 CD45 阳性，可与经典型 HL 相鉴别，但与结节型淋巴细胞优势型 HL 的鉴别非常困难，因为两者均 CD30 和 CD15 阴性而 CD45 阳性，主要根据形态学特征进行鉴别。从临床和组织学特征上鉴别霍奇金淋巴瘤和原发纵隔 B 细胞淋巴瘤比较困难，后者从遗传学上与经典型霍奇金淋巴瘤相似，WHO 的分类标准将这个"灰区"淋巴瘤暂定为一个病理实体（entity）；混合细胞性霍奇金淋巴瘤由不同的细胞和基质成分组成，应与外周 T 细胞性淋巴瘤鉴别。总之，一般采取适当的组织病理学和免疫组化检查可以有效地鉴别，在多数情况下诊断困难是由于组织取材不足或不当所致。

【临床分期】



HL 通常从原发部位向邻近淋巴结依次转移，越过邻近淋巴结向远处淋巴结区的跳跃式播散较少见。现常用 Cotswold 改良的 Ann Arbor 分期系统，将疾病分为四期（表 20-5-3），脾和咽淋巴环分别作为一个淋巴结区，Ⅳ期为结外病变，主要为骨髓、肺、骨骼或肝脏受累；HL 累及其他部位者，需要考虑诊断是否成立或寻找有无 HIV 感染的证据。结合症状、体征、影像学检查和单侧骨髓活检等进行分期，根据有无全身症状分组。PET-CT 检查为准确分期提供有益的帮助。准确分期有助于合理治疗和预后判断。

表 20-5-3　霍奇金淋巴瘤分期标准
（改良的 Ann Arbor 分期系统）

分期	标　准
Ⅰ	累及单个淋巴结区域或结外淋巴组织（如脾、胸腺、咽淋巴环）（$Ⅰ_E$）
Ⅱ	累及横膈同侧 2 个或多个淋巴结区域（纵隔作为一个淋巴结区域，单侧肺门淋巴结应该看做一个区域，如果两侧均有淋巴结受累及，应分为Ⅱ期）或局部结外淋巴组织和一个或多个淋巴结区域（$Ⅱ_E$）
Ⅲ	累及横膈两侧的淋巴结区域或伴有局灶性的结外淋巴组织（$Ⅲ_E$），包括脾（$Ⅲ_S$）或局限性结外器官受累（$Ⅲ_E$），或脾和结外脏器均局限性受累（$Ⅲ_{ES}$）
Ⅳ	弥漫累及一个或多个淋巴结外器官或组织，伴或不伴淋巴结受累
A. 无症状	
B. 至少存在如下症状之一：在分期以前 6 个月内，不能以其他原因解释的体重下降 10%以上，或不能以其他原因解释的持续或反复发热，体温超过 38℃，或反复盗汗	

注：巨块型指肿瘤的最大直径>10cm 或纵隔肿块最大径与 $T_{5\sim6}$ 水平胸腔横径之比>0.33

【治疗与预后】

（一）经典型霍奇金淋巴瘤的治疗　大多数 HL 预后较好，甚至可以治愈。为提高患者长期生存的生命质量，选

择治疗方案需考虑最大限度地减少治疗相关的远期并发症。通常根据患者的预后合理地选择治疗，一般认为临床分期为Ⅲ期或Ⅳ期、巨块型、伴有 B 症状等均提示疾病处于进展期。该期患者 7 项独立的预后危险因素包括：男性、年龄大于 45 岁、Ⅳ期、血红蛋白＜105g/L、白细胞计数＞15×10^9/L、淋巴细胞计数＜0.6×10^9/L 或占白细胞的比例＜8%、血清白蛋白低于 40g/L，具有上述临床特征 3 项以下者，5 年无进展生存率为 70%，而有 4 四项以上特征者 5 年无进展生存率低于 50%。35%的 HL 患者在确诊时病变局限，临床分期为Ⅰ期或Ⅱ期、非巨块型、无 B 症状、治愈率达 90%～95%。预后不同的患者在治疗上有不同的选择（表 20-5-4）。

表 20-5-4　成人霍奇金淋巴瘤的治疗方案

分期	预后因素	治疗方案
ⅠA 或ⅡA，无巨块型瘤体	≤3 不良因素	4 个疗程 ABVD 方案或 2 个疗程 ABVD 方案化疗联合受累部位放疗
ⅠB，ⅡB，Ⅲ或Ⅳ，无巨块型瘤体	≤3 不良因素	6～8 个疗程 ABVD 方案化疗
存在巨块型瘤体（无论分期）	≥4 不良因素	Stanford Ⅴ方案或 BEACOPP 方案或 6 个疗程 ABVD 方案化疗联合受累部位的放疗

注：化疗的剂量必须根据患者的具体情况进行个体化调整。Stanford Ⅴ方案：阿柔比星 $25mg/m^2$ 静注 d1，15；长春碱 $6mg/m^2$ 静注 d1，15（＞50 岁者，$4mg/m^2$）；氮芥 $6mg/m^2$ 静注 d1；长春新碱 $1.4mg/m^2$（最大剂量 2mg，＞50 岁者 $1mg/m^2$）静注 d8，22；博来霉素 $5U/m^2$ 静注 d8，22；依托泊苷 $60mg/m^2$ 静滴 d15，16；泼尼松 $40mg/m^2$ 口服隔天用（第 10 周开始减量至 10mg），每 4 周 1 个疗程，共 3 个疗程

1. 病变局限的霍奇金淋巴瘤的治疗　该类患者（临床分期为Ⅰ期或Ⅱ期、非巨块型、无 B 症状）无论病变发生的部位或组织学类型，大多可以治愈。两个疗程的 ABVD 方案（每个疗程阿柔比星 $25mg/m^2$、博来霉素 $10mg/m^2$、长春碱 $6mg/m^2$ 和达卡巴嗪 $375mg/m^2$，所有药物均在第 1 天和第 15 天静脉注射 1 次，每 4 周重复）化疗加上病变部位的放疗可使 95%的患者治愈，很少发生不育、过早绝经、白血病等治疗相关的并发症，患者死亡主要与放疗相关的心血管疾病及继发肿瘤有关。一项随机试验比较单用 4～6 个疗程的 ABVD 方案与两个疗程 ABVD 方案联合放疗治疗病变局限期的 HL，发现单用化疗的疗效与联合放疗方案相当，在心血管疾病的发生和继发肿瘤方面两种治疗方案是否不同，还需要长期随访。该研究显示 90%以上的患者只需接受 4～6 个疗程的 ABVD 方案化疗，如果经过 2 个疗程的化疗肿瘤不能完全缩小者，宜行 PET-CT 检查评估，以决定是否联合放疗。

关于 MOPP 方案与 ABVD 方案的比较，研究发现当前者无效时，应用 ABVD 方案依然有效，而且 ABVD 方案的毒副作用更少，因此，ABVD 方案目前作为一线首选方案。放疗是霍奇金淋巴瘤重要的治疗方法之一。受累野放疗是指仅仅照射病变淋巴结区域。如果患者颈部上方、女性患者的腋下如果没有受累，应避免成为照射野。如果计划行盆腔照射，对于停经前的女性应保护卵巢功能。

2. 进展期霍奇金淋巴瘤的治疗　进展期 HL 也采用 ABVD 方案化疗作为一线治疗方案。联合放疗可以显著提高患者 10 年疾病无进展生存率，但不能改善总的生存，因为放疗增加了与淋巴瘤无关的其他原因所致的死亡，对于已经取得完全缓解的患者再给予放疗无意义。由于放疗的远期并发症以及对总生存的改善有限，因此对于进展期的 HL 是否采用放疗应该权衡利弊。利用 PET-CT 检查鉴别残留物是纤维化组织还是淋巴瘤残存，以此选择患者进行局部放疗对于某些患者可能有益。改良的 Stanford Ⅴ方案（阿柔比星、长春碱、氮芥、依托泊苷、长春新碱、博来霉素和泼尼松）和增加剂量的 BEACOPP 方案（博来霉素 $10mg/m^2$ d8、依托泊苷 $200mg/m^2$ d1～3、阿柔比星 $35mg/m^2$ d1、环磷酰胺 $1250mg/m^2$ d1、长春新碱 $1.4mg/m^2$ d8、泼尼松 $40mg/m^2$ d1～14 和甲基苄肼 $100mg/m^2$ d1～7，每 3 周 1 个疗程，共 8 个疗程）已被较广泛地应用于临床，这两种方案最初设计时均在化疗后对初发部位或残存的肿瘤瘤体（大于 5cm 以上）进行放疗，Stanford Ⅴ方案 8 年无进展生存率达 91%，总生存率为 95%，保留了生育能力；BEACOPP 联合放疗可以比 COPP/ABVD 方案联合放疗带来更好的无进展生存和总的生存率，前者会导致较多的血液学毒性和不育症的发病率。对有 0～3 种不良预后因素的低危患者最常采用 ABVD 方案作为起始的治疗方案，70%患者有望治愈，其余 30%病情仍然进展者，应给予大剂量化疗和自体造血干细胞移植。具有 4 种以上不良预后因素的高危患者常规化疗治愈可能性小于 50%，在开始治疗时即采用 Stanford Ⅴ或 BEACOPP 方案进行强烈的化疗。

3. 难治或复发的霍奇金淋巴瘤的治疗　大剂量化疗/自体造血干细胞移植（HDC/HSCT）对于以下两类患者均有益：在初始化疗过程中或 3 个月内疾病继续进展（难治性 HL）和完成完整的化疗疗程 3 个月后复发者（复发性 HL）。对于仅在初发部位复发、未进行过淋巴结放疗、无 B 症状或结外病变者进行放疗可使 40%～50%的患者治愈；对于化疗结束 1 年以后复发、无 B 症状者，再次给予化疗，联合或不联合放疗可使治愈率达到 30%～40%。这两组

患者在 HDC/HSCT 后 10 年无病生存率达 80%。因此，对于进展期 HL 患者给予标准化疗疾病仍然进展者，不管复发时的特征如何，大剂量化疗后自体造血干细胞移植是标准的治疗方法。

（二）淋巴细胞优势型霍奇金淋巴瘤的治疗 这种类型的霍奇金淋巴瘤病程呈惰性过程，经治疗后偶有晚期复发，疾病的自然史和对治疗的反应与经典型霍奇金淋巴瘤明显不同。德国的一项研究显示导致治疗失败的不良预后因素包括：分期为进展期、贫血、淋巴细胞减少，年龄（≥45 岁），这些指标是影响总生存不良的预后因素。早期预后良好的 LPHL 的治疗方案与经典型霍奇金淋巴瘤不同，单纯放疗或（和）化疗可有效治疗 Ⅰ～Ⅱ期的 LPHL，ⅠA 期患者仅给予受累野照射或区域照射的 5 年无复发生存率 95%，5 年生存率 100%。进展期 LPHL 患者的预后比早期患者差，大多数患者可采用化疗（MOPP 或 ABVD 方案），联合或不联合放疗。常用的化疗方案有 ABVD、CHOP、CVP、EPOCH 方案（依托泊苷、泼尼松、长春新碱、环磷酰胺和多柔比星）单独或联合利妥昔单抗，或者单用利妥昔单抗用于 LPHL 的治疗。不同化疗方案的优劣，目前尚无随机对照临床试验进行疗效比较。

【特殊情况的治疗】

（一）HL 伴妊娠 HL 伴有妊娠者，淋巴瘤分期诊断时尽量不用放射影像学检查，可采用腹部 B 超判断后腹膜是否存在肿块，单次胸部后前位摄片（在适当防护的前提下）用于判断纵隔是否存在巨大肿块等。50%以上患者可以继续妊娠到分娩而无须治疗，如果出现症状或疾病进展，应在妊娠的中、晚期进行化疗，此时的治疗对胎儿影响很小。也可以间隙性小剂量长春碱单药化疗以控制症状，直到分娩，分娩后给予完整剂量 6～8 个疗程的联合化疗。

（二）HL 与艾滋病 HIV 感染者发生 HL 的风险增加了 5～10 倍，HIV 阳性患者发生 HL 几乎均与 EB 病毒有关，一般为混合细胞型或淋巴细胞削减型，易累及结外部位，尤其骨髓。80%以上患者有 B 症状，处于疾病的进展期，易发生机会感染，需联合抗病毒、抗真菌、中性粒细胞集落刺激因子等积极治疗，在此基础上给予 ABVD 方案或 EBVP 方案（表柔比星、博来霉素、长春碱和泼尼松）等化疗。但化疗药物与其他治疗药物同时使用可能降低患者对于治疗的耐受性，治愈率低于非 HIV 感染的人群，中位生存时间一般 1～2 年。

（三）老年霍奇金淋巴瘤 预后较差，小于 65 岁者 5 年生存率为 80%，而大于 65 岁者仅为 50%，预后差的原因包括诊断时疾病已处于进展期、合并存在其他致死性疾病、诊断延误、分期不确切以及未维持全剂量的化疗。老年患者的治疗方案除了与年轻者相似，必要时加用中性粒细胞集落刺激因子以确保全剂量的化疗。对于存在心肺疾病者，可能需要减少或停用博来霉素或多柔比星。

【随访与远期并发症的监测】

在完成全疗程的治疗后进行全面评估，以此作为以后随访的基础水平，定期随访，每 3 个月 1 次，共 2 年，以后每 6 个月随访 1 次，共 3 年，以后每年随访 1 次。要求患者戒烟，每次随访进行常规的乳腺、皮肤检查（表 20-5-5）。接受头颈部放疗的患者，应每年进行唾液腺功能和甲状腺水平的检测，50%的患者可能发生甲状腺功能减退。

表 20-5-5 霍奇金淋巴瘤化疗后的随访监测

检查项目	随访计划
病史、体格检查、血常规、血沉、生化检查	开始 2 年内每 3～4 个月复查 1 次，第 3～5 年内每 6 个月复查 1 次，5 年后每 12 个月复查 1 次
如果无法做 CT 检查，每次随访做胸部 X 线检查	开始 2 年内每 3 个月复查 1 次，第 3～5 年内每 6 个月复查 1 次，5 年后每年复查 1 次
胸部 CT	开始 2 年内每 6～8 个月复查 1 次，第 3～5 年内每年复查 1 次，5 年后无论何时胸部 X 线检查发现异常均应胸部 CT 检查
腹部和盆腔 CT	Ⅰ期和Ⅱ期：前 5 年每年复查 1 次，其他分期：前 2 年每 6 个月复查 1 次，第 3～5 年每年复查 1 次
甲状腺激素水平	颈部放疗后每 6 个月检查 1 次
第 7 年开始每年乳腺 X 线检查	如果放疗部位在横膈以上，开始治疗年龄小于 30 岁
在 37 岁开始每年乳腺 X 线检查	如果放疗部位在横膈以上，开始治疗年龄大于 30 岁

对于长期生存的患者而言，继发肿瘤、心血管疾病、甲状腺功能减退和生殖问题是最严重的迟发不良反应，随着随访时间的延长，发生率增加。

（一）继发肿瘤 实体肿瘤是最常见的继发肿瘤，最常见于完成治疗 10 年后。当放疗作为一线治疗时继发肿瘤的风险最大。初始治疗采用放化疗联合治疗的患者，发生继发肿瘤的风险比单纯放疗作为一线治疗的风险略低，但高于单纯化疗作为初始治疗。单纯化疗发生肺癌或直肠癌的风险增加。肺癌和乳癌是两种霍奇金淋巴瘤治疗后最常见的继发肿瘤，这可能与胸部放疗、烷化剂治疗或吸烟史等有关。对于胸部或腋下接受过放疗的女性患者每年应进行乳腺 MRI 或钼靶检查，至少持续到疗程结束后的 8～10 年，或者 40 岁以后。建议患者每年应到乳腺专科进行乳腺检查。

（二）心血管疾病 纵隔放疗和含有蒽环类药物的化疗是发生心血管疾病的高危因素。放疗所致的心脏毒性一般在治疗完成的 5～10 年后出现。心血管症状可出现于任何年龄。因此，即使没有临床症状，也建议在治疗完成 10

年后应随访心电图，每年监测血压。

（三）甲状腺功能减退　约50%长期生存的患者中出现甲状腺功能减退，尤其颈部或纵隔接受过放疗的患者。因此，应对患者进行仔细的甲状腺体检，每年至少进行一次甲状腺功能检查，尤其颈部接受放疗者。

（四）肺脏毒性　已经证实霍奇金淋巴瘤应用含有博来霉素的方案化疗可发生博来霉素诱导的肺毒性（BPT），发生的危险因素包括年龄较大、博来霉素的累积剂量、肺部照射及既往肺病史。也有文献报道应用造血细胞生长因子增加肺毒性的发病率。

参考文献

1. Connors JM. Hodgkin's lymphoma//Goldman L, Schaffer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 1228-1232.

2. Horming SJ, Hopper RT, Advani R, et al. Efficacy and late effects of Stanford V chemotherapy and radiotherapy in untreated Hodgkin's disease: mature data in early and advanced stage patients. Blood, 2004, 104: abstract 308.

3. Diehl V, Franklin J, Pfreundschuh M, et al. Standard and Increased-Dose BEACOPP chemotherapy compared with COPP-ABVD for advanced Hodgkin's disease. N Eng J Med, 2003, 348: 2386-2395.

第三节　非霍奇金淋巴瘤

陈波斌

【流行病学】

非霍奇金淋巴瘤（non Hodgkin Lymphoma, NHL）占所有新诊断癌症的4%，在癌症死亡的构成也占4%。在美国经年龄调整的NHL的年发病率男性为23.2/10万，女性为16.3/10万，随着年龄的增加，发病率显著增加，诊断时的中位年龄为60岁，Burkitt淋巴瘤和淋巴母细胞淋巴瘤好发于年轻人。NHL的发病率在美国、欧洲和澳大利亚最高，而在亚洲的发病率也呈升高趋势，NHL某些亚型的发病率在某些地区特别高，如Burkitt淋巴瘤、滤泡型淋巴瘤、结外自然杀伤（NK）/T细胞淋巴瘤鼻型和成人T细胞白血病/淋巴瘤。NHL的发病率逐年上升，部分原因可能与老龄化、获得性免疫缺陷综合征的流行以及职业与环境等因素有关，此外，影像学检查技术的改进和病理诊断水平的提高可能发现更多的病例。我国淋巴瘤的病理类型以NHL居大多数，HL仅占8%～11%；NHL中T细胞型占26.1%，弥漫大B细胞型占37.3%，而滤泡型仅占9%，因此NHL的类型分布与欧美国家有所不同。

【病因学】

对于大多数NHL患者，病因不明。NHL的危险因素包括：

（1）免疫缺陷：分为先天性和获得性，前者包括严重联合免疫缺陷症、X连锁淋巴增殖性疾病（存在*SH2D1A*基因突变，该基因编码的蛋白调节宿主应对受EBV病毒感染的细胞的免疫反应，可发生致命性传染性单核细胞增多症或霍奇金淋巴瘤）、Klinefelter综合征、Chédiak-Higashi综合征、Ataxia telangiectasia综合征、Wiscott-Aldrich综合征等；获得性免疫缺陷病如实体器官移植发生淋巴增殖性疾病者在20%以上，类风湿关节炎发生NHL的风险增加2倍，Sjögren综合征发生边缘区淋巴瘤的风险增加了30～40倍，桥本甲状腺炎、自身免疫性疾病应用甲氨蝶呤治疗者甲状腺淋巴瘤的风险增加。

（2）感染：HIV感染者发生NHL的风险增加100倍以上。此外几乎所有艾滋病伴发的中枢神经系统淋巴瘤和约50%其他类型淋巴瘤与EB病毒感染有关；EB病毒与大多数移植后淋巴增殖性疾病也有一定关系。在95%以上的地方性Burkitt淋巴瘤和约40%散发性Burkitt淋巴瘤患者的细胞内可检出EB病毒基因组。在所有成人T细胞白血病/淋巴瘤患者均可检出人T淋巴细胞病毒Ⅰ型（HTLV-Ⅰ），感染HTLV-Ⅰ者约3%有发生淋巴瘤的风险，而在感染流行区，50%以上NHL患者发病可能与HTLV-Ⅰ有关。人类疱疹病毒8（HHV-8，卡波济肉瘤相关疱疹病毒）与免疫缺陷者发生原发渗出性淋巴瘤及多中心型Castleman病有关，原发渗出性淋巴瘤患者常常同时感染了EB病毒。流行病学证据显示丙型肝炎病毒与淋巴浆细胞性淋巴瘤和脾边缘区淋巴瘤有关，病毒抗原长期刺激可能导致恶性B细胞克隆出现。幽门螺杆菌与胃结外边缘区黏膜相关淋巴组织（MALT）淋巴瘤发病有关。已经证实博氏疏螺旋体与皮肤边缘区B细胞淋巴瘤有关。也有证据显示鹦鹉热衣原体与眼睛附件淋巴瘤、空肠弯曲菌与免疫增生性小肠病有关。

（3）职业与环境因素：杀虫剂、有机溶剂、染发剂、紫外线、吸烟等与NHL的发病有一定的关系。农药尤其苯氧基除草剂如2,4-苯氧代乙酸与NHL有很强的联系。电离辐射和饮水中亚硝酸盐等与NHL的关系，文献报道也有矛盾之处。高脂饮食可能与NHL发病有关。霍奇金淋巴瘤经过治疗后发生NHL的风险增加大约20倍，大量吸烟者发生滤泡型淋巴瘤的风险增加。乳糜泻与肠病性T细胞淋巴瘤有关。

（4）遗传因素：NHL患者的同胞、淋巴瘤或其他血液肿瘤患者的第一代亲属患NHL的风险轻度增高。肿瘤坏死因子（308G→A）、白细胞介素-10（3575T→A）及其他多态性与弥漫大B细胞淋巴瘤有关。

【病理学特征】

NHL源于免疫系统的细胞在分化的不同阶段发生突变而致。在有些病例，细胞起源与淋巴瘤的形态学、免疫学

和临床特征直接相关。NHL 呈跳跃式播散，越过邻近淋巴结向远处淋巴结转移，有的在临床确诊时已播散全身。侵袭性 NHL 常原发累及结外淋巴组织，发展迅速。NHL 的淋巴结其切面外观呈鱼肉样。镜下正常淋巴结构破坏，淋巴滤泡和淋巴窦可以消失。增生或浸润的淋巴瘤细胞成分单一、排列紧密。NHL 细胞来源于不同分化阶段的免疫细胞。不同来源的 NHL 细胞的免疫表型、染色体核型、受累基因及临床表现也不相同，从而形成各种 NHL 亚型。正常免疫细胞转化为恶性淋巴瘤细胞可能存在特定的遗传学和分子遗传学异常，部分 NHL 亚型的原癌基因的激活与特定的遗传学异常有关。2008 年 WHO 淋巴肿瘤分类方案结合了形态学、免疫学、遗传学和临床的特征，将 NHL 分为 B 细胞肿瘤、T/NK 细胞肿瘤两大类（表 20-5-6）。

B 细胞肿瘤的各亚型由未受抗原作用的 B 细胞（B-naïve 细胞）受到抗原作用后增殖分化直至浆细胞的各个分化阶段 B 细胞恶变而成，往往伴免疫缺陷或自身免疫性疾病。B 细胞抗原如 CD10、CD19、CD20、CD22、CD79 等，在各种 B 淋巴细胞肿瘤中均有不同程度的表达。在欧美国家 B 细胞来源的淋巴瘤占 85%～90%，最常见的类型是弥漫大 B 细胞型淋巴瘤，占所有 NHL 31%；滤泡型淋巴瘤占 22%，该型在亚洲国家相对较少。其余 5%～10% 为结外边缘区/MALT 淋巴瘤、外周 T 细胞淋巴瘤、小淋巴细胞淋巴瘤和套细胞淋巴瘤；原发纵隔大 B 细胞淋巴瘤 1%左右，Burkitt 淋巴瘤少于 1%。

T 和 NK 细胞肿瘤在亚洲较西方国家多见，其免疫表型虽可以提示恶性程度，但不是分型的依据。TCR 基因重排可评价细胞的克隆性，但与亚型无关。T 细胞和 NK 细胞肿瘤亚型的确定主要依据临床特点和病理组织细胞形态学。可分成 4 组：①白血病型或播散型：T-淋巴母细胞淋巴瘤/白血病、成人 T 细胞淋巴瘤/白血病；②结外型：NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型、肠病型 T 细胞淋巴瘤，肝脾γδT 细胞淋巴瘤，原始 NK 细胞淋巴瘤；③皮肤型：皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤、蕈样肉芽肿/Sézary 综合征、皮肤型间变大细胞性淋巴瘤；④结内型：外周 T 细胞淋巴瘤、血管免疫母细胞性淋巴瘤、全身性间变大细胞性淋巴瘤。

【临床表现】

最常见的临床表现是颈部、腋下或腹股沟淋巴结肿大，受累及淋巴结质地韧、无触痛。纵隔或后腹膜淋巴结肿大可出现压迫或浸润症状如胸痛、咳嗽、上腔静脉综合征、腹痛、背部疼痛、脊髓压迫；输尿管受压可致肾功能不全。部分 NHL 可伴全身症状如发热、盗汗和原因不明的体重减轻。还可有非特征性的症状，如乏力、皮肤瘙痒等。NHL 几乎可以累及任何器官而出现相应症状，如原发中枢神经系统淋巴瘤出现的神经症状，肺黏膜相关淋巴组织淋巴瘤出现气短，胃黏膜相关淋巴组织淋巴瘤或弥漫大 B 细胞淋巴瘤出现恶心和上腹部疼痛，小肠淋巴瘤出现小肠梗阻，弥

表 20-5-6 WHO 关于淋巴系统肿瘤的分类(2008)

B 细胞肿瘤
- 前体 B 细胞淋巴瘤
  - B 淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤
- 成熟 B 细胞淋巴瘤
  - 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤
  - B 细胞幼淋巴细胞白血病
  - 脾 B 细胞边缘区淋巴瘤
  - 毛细胞白血病
  - 脾 B 细胞淋巴瘤/白血病，无法分类
    - 脾弥漫红髓小 B 细胞淋巴瘤
    - 毛细胞白血病变异型
  - 淋巴浆细胞性淋巴瘤
  - 重链病
  - 浆细胞骨髓瘤
  - 黏膜相关淋巴样组织结外边缘区淋巴瘤
  - 淋巴结边缘区淋巴瘤
  - 滤泡型淋巴瘤
  - 原发皮肤滤泡中心淋巴瘤
  - 套细胞型淋巴瘤
  - 弥漫大 B 细胞淋巴瘤，非特指性
  - 慢性炎症相关性弥漫大 B 细胞淋巴瘤
  - 淋巴瘤样肉芽肿
  - 原发纵隔(胸腺)大 B 细胞淋巴瘤
  - 血管内大 B 细胞淋巴瘤
  - ALK 阳性大 B 细胞淋巴瘤
  - 浆母细胞淋巴瘤
  - 源于 HHV-8 相关多中心性 Castleman 病的大 B 细胞淋巴瘤
  - 原发渗出性淋巴瘤
  - Burkitt 淋巴瘤/白血病
  - 具有介于弥漫大 B 细胞淋巴瘤和 Burkitt 淋巴瘤特征的 B 细胞淋巴瘤，未分类型
  - 具有介于经典性霍奇金淋巴瘤和 Burkitt 淋巴瘤特征的 B 细胞淋巴瘤，未分类型

T/NK 细胞淋巴瘤
- 前体 T 细胞淋巴瘤
  - T 淋巴母细胞白血病/淋巴瘤
- 成熟 T 细胞和 NK 细胞肿瘤
  - T 细胞幼淋巴细胞白血病/淋巴瘤
  - T 细胞大颗粒淋巴细胞性白血病
  - 侵袭性 NK 细胞淋巴瘤
  - 儿童系统性 EB 病毒阳性 T 细胞淋巴增殖性疾病
  - 牛痘水泡样淋巴瘤
  - 成人 T 细胞白血病/淋巴瘤
  - 结外 NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型
  - 肠病相关性 T 细胞淋巴瘤
  - 肝脾 T 细胞淋巴瘤
  - 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤
  - 蕈样肉芽肿
  - Sézary 综合征
  - 原发皮肤 CD30 阳性 T 细胞淋巴增殖性疾病
  - 原发皮肤 γδT 细胞淋巴瘤
  - 外周 T 细胞淋巴瘤，非特指型
  - 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤
  - 间变大细胞淋巴瘤，ALK(+)
  - 间变大细胞淋巴瘤，ALK(−)

漫大B细胞淋巴瘤累及睾丸出现睾丸肿块，皮肤淋巴瘤所致的皮肤损害等。骨髓受累及可全血细胞减少，表现为感染、出血和贫血。NHL也可并发各种免疫异常，如自身免疫性溶血性贫血和免疫性血小板减少性紫癜是小淋巴细胞淋巴瘤/慢性淋巴细胞白血病、弥漫大B细胞淋巴瘤以及其他亚型较常见的并发症。外周神经病变与单克隆免疫球蛋白增高有关，主要见于淋巴浆细胞性淋巴瘤。NHL相关的肿瘤伴发性综合征可影响神经系统(如脱髓鞘性多神经病、吉兰-巴雷综合征、外周神经病变等)、皮肤(如天疱疮)、肾脏(如肾小球肾炎)和多脏器损害(如血管炎、皮肌炎和胆汁淤积性黄疸)。

【诊断】

NHL的诊断依赖于肿大淋巴结或受累的器官组织活检标本的病理学检查。细针穿刺不应该用于淋巴瘤的诊断，它不能确定NHL的亚型。如果活检的组织较少，必须重新活检。各阶段B淋巴细胞免疫表型的特点在亚型诊断中有很大的价值，免疫组化染色结果往往是分型诊断的重要依据(表20-5-7)。T细胞和NK细胞肿瘤亚型的确定主要依据临床表现和病理组织细胞形态学。细胞遗传学和分子遗传学对于疑难病例的诊断很有帮助。如t(8;14)的存在支持Burkitt淋巴瘤的诊断，而t(11;14)伴Cyclin D1的过度表达可确定套细胞淋巴瘤的诊断(表20-5-8)。一部分患者骨髓涂片中可找到淋巴瘤细胞，晚期可并发淋巴瘤细胞白血病或伴发噬血细胞综合征。总之，任何新诊断的NHL均应系统而全面的评估(表20-5-9)。

表20-5-7 常见NHL典型免疫表型

淋巴瘤类型	CD20	CD3	CD10	CD5	CD23	其他
小淋巴细胞型	+	−	−	+	+	
淋巴浆细胞型	+	−	−	−	−	CIg^{+}
结外边缘区 MALT	+	−	−	−	−	
淋巴结边缘区	+	−	−	−	−	
滤泡型	+	−	+	−		
套细胞型	+		−	+	−	Cyclin $D1^{+}$
弥漫大B细胞型	+	−				
纵隔大B细胞型	+	−				
Burkitt	+	−	+	−		TdT^{-}
前体T淋巴母细胞型	−	+/−				TdT^{+}，$CD1a^{+/-}$，$CD7^{+}$
间变大细胞型	−	+/−				$CD30^{+}$，$CD15^{-}$，EMA^{+}，ALK^{+}
外周T细胞型	−	+/−				其他全T标记

注：ALK：间变性淋巴瘤激酶；EMA：上皮细胞膜抗原

表20-5-8 NHL染色体易位特征

NHL亚型	易位	受累及基因	发生率(%)
弥漫大B细胞型	t(3q27)	BCL6	35
	t(14;18)(q32;q21)	IgH，BCL2	15～20
	t(18;14)(q24;q32)	MYC(c-Myc)，IgH	<5
Burkitt	t(8;14)(q24;q32)	MYC，IgH	100%伴有其中之一异常，最常见为t(8;14)
	t(8;22)(q24;q11)	MYC，IgL	
	t(2;8)(p12;q24)	IgK，MYC	
滤泡型	t(14;18)(q32;q21)	IgH，BCL2	～90
套细胞型	t(11;14)(q13;q32)	BCL1，IgH	>90
间变大细胞型	t(2;5)(p23;q35)	ALK，NPM	>80 of ALK ALCLs
黏膜相关淋巴组织型	t(11;18)(q21;q21)	API2，MALT1	35
	t(14;18)(q21;q32)	IgH，MALT1	20
	t(1;14)(p22;q32)	BCL10，IgH	10

注：ALCL：anaplastic large cell lymphoma；ALK：anaplastic lymphoma kinase；MALT：mucosa associated lymphoid tissue

表 20-5-9　初次诊断的非霍奇金淋巴瘤的常规评估检查

1. 活检确定诊断
2. 仔细的病史询问和细致的体格检查
3. 实验室评估：A. 血常规检查；B. 生化检查：包括 LDH 等
4. 影像学检查：A. 胸、腹、盆腔 CT 检查；B. PET 检查
5. 其他活检：A. 骨髓活检；B. 检查结果可能改变治疗的方案任何可疑病变部位

需与 NHL 进行鉴别诊断疾病很多，任何引起淋巴结或脾肿大的疾病均可能与 NHL 混淆，对病变组织活检进行病理学检查可提供鉴别诊断的依据。NHL 的诊断以临床表现为基础，经组织病理学、免疫学及细胞分子遗传学检查证实诊断。NHL 的诊断不能依靠临床推理，只有经过病变组织病理学确诊后才能进行抗肿瘤治疗。

【与淋巴瘤易于混淆的疾病】

（一）免疫刺激反应所致的不典型淋巴细胞增生　最常见的是多种自体免疫性疾病（如 Sjögren 综合征、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎）和感染（如巨细胞病毒、EB 病毒、猫爪病等）可出现 B 细胞和 T 细胞弥漫增殖伴滤泡增生，引起淋巴结肿大和淋巴结病变，易与淋巴瘤混淆，但通过病理活检及免疫学和分子生物学检查一般可以明确；仍然不能确诊者，应该对患者密切随访观察，必要时多次活检。

（二）非淋巴瘤的淋巴增殖性疾病

1. Castleman 病（Castleman disease）　是一种原因不明的反应性淋巴结病，表现为局部巨大淋巴结肿块，常伴发热、盗汗、体重减轻和乏力等。伴有全身症状的 Castleman 病往往与 IL-6 的过度产生有关，HIV 感染者出现 Castleman 病常与 HHV-8 感染有关。临床表现有局灶型和多中心型，确诊依据病理，有透明血管型和浆细胞型。部分病例可转化为淋巴瘤，宜注意鉴别。透明血管型和局灶型无全身症状，多中心型和浆细胞型常伴全身症状及多器官受累，预后不及前者。病变局限者可行手术切除或放疗。有全身病变者应用大剂量糖皮质激素可能有效。过度产生 IL-6 者，应用 IL-6 抗体常常有效。如果其他方法无效，患者接受联合化疗、自体或异基因造血干细胞移植有时有效。

2. Rosai-Dorfman 综合征（Rosai-Dorfman syndrome）　也称为窦性组织细胞增生伴巨大淋巴结病，是一种良性局限性淋巴结增生，表现为儿童和青年出现无痛性巨大淋巴结。其病理特征为淋巴样增殖，伴较厚的纤维包膜，淋巴窦膨胀，浆细胞聚集和体积较大，常为不典型的组织细胞增殖，淋巴窦内充满吞噬性组织细胞。疾病具有自限性，可伴自身免疫性溶血性贫血，肿大淋巴结可在数周至数月内自行消退。

3. Kikuchi 病（Kikuchi disease）　又称组织细胞增生性坏死性淋巴结炎（histocytic necrotizing lymphadenitis），病因不明，最常发生于年轻女性。最常见的症状包括疼痛性颈部淋巴结肿大，常伴有发热、流感样症状和皮疹。对症治疗，症状一般在数周至数月缓解。淋巴结活检显示有坏死性组织细胞灶。肾上腺皮质激素疗效甚佳。

【临床分期】

病理确诊后应进一步检查肿瘤累及的范围，以明确疾病的分期和判断预后，为选择治疗方案及疗程提供依据。除详细询问病史与仔细体格检查外，还需要进行实验室的检查，包括血常规、血清乳酸脱氢酶和 β_2-微球蛋白、骨髓涂片和活检病理学检查等；影像学检查包括胸片、胸、腹、盆腔 CT 等。正电子发射计算机体层显像 CT（PET-CT）可以显示淋巴瘤病灶及部位，优于 CT 及其他影像学检查，可提供全身病变的完整信息，无论在肿瘤的分期还是判断疗效、预后方面同样有重要价值，在治疗后它可以鉴别影像学上显示的肿块是残留的淋巴瘤病灶还是纤维化组织。高 SUV 提示预后较差。当 SUV＞13 常提示为侵袭性淋巴瘤。在放射性核素浓集的部位进行穿刺可以大大提高活检病理诊断的阳性率。NHL 的分期采用 Cotswold 改良的 Ann Arbor 分期系统，详细请参阅本篇第二章的第二节霍奇金淋巴瘤相关内容。

【治疗】

NHL 因多中心发生的倾向使得临床分期价值和扩野照射的治疗作用不如 HL，决定其治疗策略应以化疗为主。不同组织学类型的淋巴瘤生物学特征存在差异，肿瘤的生物学行为还与病变的部位、肿块大小及患者的体能状态等有关。有些类型的 NHL 在确诊后只需要观察而无须治疗，而另一些类型的 NHL 在特定的情况下需要急诊处理，如脊髓压迫。局灶性黏膜相关性淋巴组织淋巴瘤可以行手术切除而治愈。为了避免肠穿孔和出血的并发症，小肠和结肠淋巴瘤在开始化疗前最好先行手术切除。脾切除可以改善血细胞减少，有时也可缓解脾大所导致的压迫症状，除此以外，手术对于 NHL 的治疗作用不大。放疗常单独或与化疗联合应用于病灶局限的 NHL，有时用于巨块型 NHL 化疗后的巩固治疗，也可用于淋巴瘤复发部位的照射以缓解症状。

（一）化疗

1. 惰性淋巴瘤　B 细胞惰性淋巴瘤包括小淋巴细胞淋巴瘤、浆细胞样淋巴细胞淋巴瘤、边缘区淋巴瘤和滤泡细胞淋巴瘤等；T 细胞惰性淋巴瘤指蕈样肉芽肿 Sézary 综合征。惰性淋巴瘤发展较慢，化、放疗有效，但不易缓解。Ⅰ期和Ⅱ期患者放疗或化疗后存活可达 10 年左右，部分患者可自发性肿瘤消退。Ⅲ期和Ⅳ期患者化疗后虽可能多次复发，但中位生存时间也可达 10 年。故在疾病早期主张观察和等待的姑息性治疗原则，尽可能推迟化疗，如病情有所发

展，可单独给苯丁酸氮芥 4～6mg/(m^2·d)，以后递减或 6～8mg/(m^2·d)，每 2～3 周连服 3～5 天。或环磷酰胺 100mg 每日 1 次口服。联合化疗可用 CVP 方案或 CHOP 方案（表 20-5-10）。疾病进展不能控制者可试用 FC 方案：氟达拉滨（fludarabine）25mg/m^2 静滴，每天 1 次，共 3 天，环磷酰胺 0.6/m^2 静注，每天 1 次，共 3 天。

2. 侵袭性淋巴瘤　B 细胞侵袭性淋巴瘤包括套细胞淋巴瘤、弥漫大 B 细胞淋巴瘤和 Burkitt 淋巴瘤等，T 细胞和 NK 细胞淋巴瘤除了皮肤型这一组外大部分均为侵袭性。侵袭性淋巴瘤不论分期均应以化疗为主，对化疗残留肿块、局部巨大肿块或中枢神经系统累及可行局部放疗扩野照射作为化疗的补充。

CHOP 方案（参见表 20-5-10）与其他化疗方案比较，疗效高而毒性较低，因此，该方案为侵袭性 NHL 的标准治疗方案。CHOP 方案每 2～3 周为一疗程（CHOP-14 可能比 CHOP-21 更有效），4 个疗程不能缓解应改变化疗方案。完全缓解后巩固 2 个疗程就可结束治疗，但化疗不应少于 6 个疗程。长期维持治疗并无好处。本方案 5 年无病生存率达 41%～80%。化疗前加用利妥昔单抗，即 R-CHOP 方案可提高 CD20 阳性 B 细胞淋巴瘤疗效。挽救性治疗可选用 MINE 方案（美司钠、异环磷酰胺、米托蒽醌、依托泊苷）或 ESHAP 方案（依托泊苷、甲泼尼龙、阿糖胞苷、顺铂）等，对淋巴母细胞淋巴瘤/白血病、Burkitt 淋巴瘤等高度恶性淋巴瘤，可试用治疗急性淋巴细胞白血病的化疗方案。



表 20-5-10　NHL 常用化疗方案

方　案	剂量	给药时间	给药周期
R-CHOP			每 21 天
环磷酰胺	750mg/m^2 IV	第 1 天	
多柔比星	50mg/m^2 IV	第 1 天	
长春新碱（总剂量不超过 2mg）	1.4mg/m^2 IV	第 1 天	
泼尼松（固定剂量）	100mg PO	第 1～5 天	
利妥昔单抗	375mg/m^2 IV	第 1 天	
CVP-R			每 21 天
环磷酰胺	1000mg/m^2 IV	第 1 天	
长春新碱（总剂量不超过 2mg）	1.4mg/m^2 IV	第 1 天	
泼尼松（固定剂量）	100mg PO	第 1～5 天	
利妥昔单抗	375mg/m^2 IV	第 1 天	
FCR			每 28 天
氟达拉滨	25mg/m^2 IV	第 1～3 天	
环磷酰胺	250mg/m^2 IV	第 1～3 天	
利妥昔单抗	375mg/m^2 IV	第 1 天	

（二）生物治疗　CD20 阳性的 B 细胞淋巴瘤可用 CD20 单抗（利妥昔单抗）治疗。临床研究报告 CD20 单抗（每次 375mg/m^2）与 CHOP 等联合化疗方案（R-CHOP）可明显提高 CR 率和延长无病生存时间。B 细胞淋巴瘤在造血干细胞移植前用 CD20 单抗做体内净化，可减少移植后的复发。

（三）造血干细胞移植　55 岁以下，重要脏器功能正常，如属缓解期短、难治、易复发的侵袭性淋巴瘤，4 个疗程 CHOP 方案能使淋巴结缩小超过 3/4 者，可考虑全淋巴结放疗（即斗篷式合并倒“Y”字式扩野照射）及大剂量联合化疗后进行异基因或自身骨髓（或外周造血干细胞）移植，以期最大限度地杀灭肿瘤细胞，取得较长期缓解和无病存活。

自身干细胞移植治疗侵袭性淋巴瘤，其中 40%～50% 以上获得肿瘤负荷缩小，18%～25%的复发病例被治愈，比常规化疗增加长期生存率 30%以上。自体外周干细胞移植用于淋巴瘤的治疗时，移植物受淋巴瘤细胞污染的机会小，造血功能恢复快，并适用于骨髓受累或经过盆腔照射的患者。

【预后】

1993 年建立的国际预后指数（IPI）评估系统目前被广泛用于评价 NHL 化疗后获得缓解长期生存的概率。危险预后因素包括 5 项指标：年龄>60 岁、体能状态评分 2～4、乳酸脱氢酶（LDH）水平升高、淋巴结外累及区>1 和疾病

临床分期Ⅲ/Ⅳ。每1项积1分。IPI最初用于弥漫大B细胞淋巴瘤，但用于评价其他类型淋巴瘤也有一定价值。对于年龄≤60岁的患者可采用年龄校正的国际预后指数(age-adjusted international index，aaIPI)，危险预后因素为3项指标：体能状态评分2～4、血清LDH水平升高及疾病临床分期Ⅲ/Ⅳ(表20-5-11)。IPI与aaIPI危险分组与患者预后关系见表20-5-12。由于滤泡型淋巴瘤患者初次诊断时较少出现体能降低，而淋巴结累及相对广泛，因此，近年又推出了滤泡型淋巴瘤国际预后指数(FLIPI)，5项危险预后因素指标为：临床分期Ⅲ/Ⅳ期、Hb<120g/L、淋巴结受累区域>4个、年龄>60岁、LDH升高，每1项为1分。低危组0～1分，中危组2分，高危组≥3分。3组患者的10年生存率分别为71%、51%和36%。中位生存时间分别为5年、10年和15年。

表20-5-11　NHL国际预后指数分组与预后的关系

危险度分组	国际预后指数得分(危险因素个数)	完全缓解率(%)	5年无复发生存率(%)	5年总生存率(%)
所有患者[Δ]				
低危	0或1	87	70	73
低中危	2	67	50	51
中高危	3	55	49	43
高危	4或5	44	40	26
经年龄调整，年龄≤60岁[*]				
低危	0	92	86	83
低中危	1	78	66	69
中高危	2	57	53	46
高危	3	46	58	32

注：[Δ]对于所有患者不良预后因素：年龄>60岁，LDH增高，体力状态2～4，一个以上的结外病变，Ann Arbor分期Ⅲ或Ⅳ期

[*]对于≤60岁患者：LDH增高，体能状态2～4，Ann Arbor分期Ⅲ或Ⅳ期

表20-5-12　IPI与aaIPI危险分组

危险分组	IPI积分	aaIPI积分
	所有患者	年龄≤60岁患者
低	0或1	0
低/中	2	1
高/中	3	2
高	4或5	3

【部分类型淋巴肿瘤的临床特征】

(一)前体淋巴组织肿瘤　本型包括B淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤和T淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤两类。肿瘤累及淋巴结或其他实体组织，这些肿瘤细胞在形态与免疫学上与B细胞或T细胞急性淋巴细胞白血病的幼稚细胞相同。当患者有明显的淋巴结病变而骨髓病变较轻或没有累及时，被划分为淋巴母细胞性淋巴瘤，当骨髓中的肿瘤细胞比例大于25%时，则诊断为淋巴细胞白血病。这种划分是人为的，只是反映病变累及的不同部位或疾病发展的不同阶段，并非不同的疾病实体，所以WHO分类中称之为T淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤或B淋巴母细胞性白血病/淋巴瘤。这种类型的肿瘤儿童比成人更常见。B淋巴母细胞性淋巴瘤常常表现为实体肿瘤，伴随皮肤和骨骼受累及，而T淋巴母细胞性淋巴瘤典型表现为年轻男性出现纵隔肿块。中枢神经系统受累及常见。淋巴母细胞性淋巴瘤约90%为T细胞来源，而急性淋巴细胞性白血病85%为B细胞表型。不良预后因素包括中枢神经系统受累、分期为Ⅳ期和乳酸脱氢酶升高等。

治疗可参照急性淋巴细胞性白血病的化疗方案，方案中包括阿糖胞苷和大剂量甲氨蝶呤，需要维持治疗。中枢神经系统的预防性治疗包括鞘注化疗药物、静脉应用大剂量甲氨蝶呤或头颅放射等进行干预。

(二)成熟B细胞肿瘤

1. 慢性淋巴细胞白血病/小淋巴细胞淋巴瘤(chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma，CLL/SLL)　小细胞淋巴瘤(SLL)是指淋巴结或其他组织器官被肿瘤细胞浸润，这些细胞在形态和免疫学上与慢性淋巴细胞白血病(CLL)相同，$CD5^+$、$CD23^+$、$CD19^+$、$CD10^-$、Cyclin $D1^-$。患者可无症状或仅有乏力等，体格检查常有淋巴结或脾肿大，由于存在低γ球蛋白血症，易于感染。如果疾病进展迅速，则可出现全身症状。预后不良因素包括肿瘤细胞高表达CD38和ZAP-70、无免疫球蛋白重链基因重

排及细胞遗传学异常如 del(17p)和 del(11q)等。约 2%～3%的患者可转化为弥漫大 B 细胞淋巴瘤或霍奇金淋巴瘤(Richter 综合征)，一旦转化，预后大多较差。无不良预后特征的患者中位生存时间超过 10 年，这些患者早期一般只需要观察而无须用药。对于进展迅速、出现症状性淋巴结肿大、血细胞减少者，可按惰性淋巴瘤治疗。由于本病不能治愈，患者平均年龄 65 岁，因此选择治疗方案宜个体化。一般氟达拉滨联合环磷酰胺和利妥昔单抗方案适用于相对年轻患者的治疗，对于老年患者则选择苯丁酸氮芥或氟达拉滨联合利妥昔单抗进行治疗。氟达拉滨疗效优于苯丁酸氮芥，但前者免疫抑制持续时间长，后者副作用小。阿仑珠单抗可以直接作用于 CD52 抗原，有时其他治疗方法无效时，它可能仍有效。异基因造血干细胞移植虽可能治愈本病，但很少有患者适于移植。此外，患者可能出现自身免疫性血小板减少症、自身免疫性中性粒细胞减少症和自身免疫性溶血性贫血。这些自身免疫性疾病应用糖皮质激素、静脉用丙种球蛋白或切脾治疗有效。

CLL 的治疗请参见本篇第三章第三节“慢性白血病”的相关内容。

2. 黏膜相关淋巴样组织结外边缘区淋巴瘤(extranodal marginal zone lymphoma of mucosa-associated lymphoid tissue, MALT lymphoma)　MALT 淋巴瘤是一种惰性淋巴瘤，占 B 细胞淋巴瘤的 7%～8%。最常见于胃肠道、腮腺、乳腺、甲状腺、眼眶、结膜、皮肤和肺。原发胃的 MALT 淋巴瘤约占胃淋巴瘤的 50%。MALT 淋巴瘤的组织学特征为异形性小 B 淋巴细胞，包括边缘区细胞、单核样细胞、小淋巴细胞和散在的免疫母细胞，肿瘤细胞包绕反应性滤泡，可呈星空状，肿瘤细胞侵犯上皮组织，形成淋巴上皮样病变。免疫学表型：CD20⁻，CD79⁻，CD5⁻，CD10⁻，CD23⁻。细胞遗传学可出现：t(11;18)，+3 等。大多数患者在确诊时为Ⅰ期或Ⅱ期，可以维持病变局限状态很长时间。对于无症状患者宜密切监测，无须进行抗淋巴瘤治疗，直到症状出现才开始治疗，局部手术或放疗可以取得很高的治愈率。30%的患者病变播散至骨髓或其他部位，呈弥漫性病变，可参照滤泡型淋巴瘤治疗。胃部 MALT 淋巴瘤常常与幽门螺杆菌感染有关，抗生素治疗清除幽门螺杆菌可使 50%以上的患者获得完全缓解，但是许多患者多聚酶链反应仍可检出微小残留病变，远期结果如何尚不清楚。如果病变侵袭较深、淋巴结转移或染色体检查提示 t(11;18)存在，抗生素治疗无效，可予利妥昔单抗单药治疗或联合化疗方案。

3. 滤泡型淋巴瘤(follicular lymphoma, FL)　FL 是一种惰性或“低度恶性”淋巴瘤，患者常常无症状，最常见的主诉是无痛性淋巴结肿大。一些患者可因肺或纵隔受累而出现咳嗽、呼吸困难或出现胸腔积液；膈下或脾出现病变时，一些患者出现腹痛或腹胀；少数患者出现发热、盗汗或体重减轻等全身症状。组织学特征是有滤泡存在，外套区消失，细胞形态呈小至中等大小的生发中心细胞和大的无核裂中心母细胞组成。2008 年 WHO 关于造血系统肿瘤分类标准中依据中心母细胞的数量分为 3 级，1～2 级、3A 级和 3B 级，既往将滤泡分为 1～3 级，随后的研究发现 1 级与 2 级的预后相同，故此合并在一起；3 级以 3A 最常见，3B 罕见。总体而言，1～2 级滤泡的 FL 呈惰性病程，不易治愈，而 3 级滤泡的 FL 有较强的侵袭性，应用强烈化疗效果较好，甚至可以治愈。免疫学表现：CD10⁻、CD19⁻、CD20⁻、CD79a⁻、CD5⁻、CD43⁻、bcl-2⁻。细胞遗传学：几乎所有病例均有细胞遗传学异常，最常见为 t(14;18)及 Bcl-2 重排。1 级和 2 级 FL 可参照惰性淋巴瘤治疗，3 级 FL 参照弥漫大 B 细胞淋巴瘤治疗。大约 5%～15%的患者在确诊时病变局限，这些患者常常给予受累部位的放疗，10 年无病生存率大约在 50%以上，总的生存率在 60%～70%。大多数 FL 在确诊时疾病已经广泛分布，中位生存时间为 8～10 年。有 30%～50%的患者可转化为弥漫大 B 细胞淋巴瘤。对于早期无症状者，尤其老年人和伴有其他疾病的患者，一般只需要密切随访观察而无须治疗。如出现全身症状或进行性淋巴结肿大、脾大、胸、腹水或血细胞减少则需要立刻治疗。一般选用利妥昔单抗 375mg/m² 静注治疗，每周 1 次，连续 4 周，可取得 50%以上的有效率，疗效的中位维持时间 1～2 年，如果每 6 个月再重复以上的疗程，疗效维持的时间更长。氟达拉滨单用或联合米托蒽醌也可有效治疗 FL；当利妥昔单抗联合 CVP 方案(环磷酰胺、长春新碱和泼尼松)或 CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱和泼尼松)化疗，有效率、疗效持续时间及生存时间等均优于单纯化疗。约 50%～60%复发的 FL 对于利妥昔单抗治疗有效，但完全缓解率只有 10%。利妥昔单抗无效，应用放射性标记的单抗如托西莫单抗、替伊莫单抗(ibritumomab tiuxetan)或干扰素-α 治疗有效。对于有症状、病变局限的患者，放疗可能有效。自体造血干细胞移植可以获得持久的缓解，而异基因造血干细胞移植可使一些复发的患者治愈。

滤泡型淋巴瘤的特殊类型包括儿童滤泡型淋巴瘤、原发小肠滤泡型淋巴瘤、滤泡内肿瘤或原位滤泡型淋巴瘤。儿童 FL 诊断时一般处于疾病的早期，不表达 BCL-2，无 t(11;18)，预后较成人好，经小剂量的治疗可治愈。原发小肠 FL 最近被认为是一种独立的疾病，大多发生于十二指肠，病理形态、免疫表型和细胞遗传学特征与淋巴结 FL 相似。多数患者的病程惰性、病变局限，即使不治疗预后也很好。原位 FL 定义为形态学正常的淋巴结或其他淋巴组织中有少量 BCL-2 阳性的滤泡。部分患者有 FL 病史或身体其他部位存在 FL。也有部分患者无其他淋巴瘤的证据，这类患者不能诊断淋巴瘤，不能按照淋巴瘤治疗，推荐进行随访。

4. 套细胞型淋巴瘤(mantle cell lymphoma, MCL)　套细胞型淋巴瘤是一种小淋巴细胞组成的 B 细胞肿瘤，占 NHL 的 3%～10%，男性发病率是女性的 2.5 倍，发病率随年龄增大而增加，中位年龄 68 岁。多数病例均呈现进展型，60%～70%的病例在确诊时已达Ⅳ期，50%的病例有骨

髓累及。结外病变以骨髓、咽淋巴环及胃肠道受累常见，尤以胃肠道多发性淋巴瘤样息肉病具有特征性，因此在确诊MCL后进行初次评估时应进行胃肠道内镜检查。组织学上肿瘤细胞为小或中等大小的淋巴细胞，形态一致，核不规则，类似有核裂滤泡中心细胞，但没有中心母细胞，淋巴结正常结构破坏。免疫学表型：$sIgM^-$，$CD19^-$，$CD5^-$，$CD43^+$，$CD23^-$，$CD10^-$，bcl-2^-，$CyclinD1^-$，细胞遗传学：t(11;14)。一些患者外周血和骨髓受累及的临床表现与慢性淋巴细胞白血病相似，两者淋巴细胞均可CD5阳性，但MCL的CD23阴性。当存在t(11;14)和Cyclin D1的过度表达或FISH检查发现BCL-1/IgH(CCND1/IgH)易位时可以确诊MCL。套细胞淋巴瘤预后很差，中位生存时间3～4年。强烈化疗（如R-Hyper-CVAD）可以改善预后，标准化疗（如R-CHOP）有效但不能治愈。在化疗初次缓解后行自体造血干细胞移植可能改善预后，但无随机临床研究证实。异基因造血干细胞移植可治愈本病，但移植相关的死亡率和病死率高。

5. 弥漫大B细胞淋巴瘤（diffuse large B-cell lymphoma, DLBCL） DLBCL是最常见的NHL，在西方国家约占成人NHL的30%～40%，我国的构成比更高。细胞和遗传学特征存在很大的异质性。组织学特征为大B淋巴细胞弥漫浸润，细胞核为正常淋巴细胞的2倍，形态有较大变异，可分为：中心母细胞型、富含T细胞/组织细胞型、间变细胞型、免疫母细胞型；免疫学表型：sIg^-、$CD19^-$、$CD20^-$、$CD22^+$、$CD79^-$、$CD5^{-/+}$、$CD3^-$、bcl-$2^{-/-}$、$CyclinD1^-$。近年来的基因表达谱分析可将DLBCL分为三种亚型：生发中心B细胞型、活化B细胞型、原发纵隔B细胞淋巴瘤及3型（不符合前三种亚型特征者），生发中心来源的DLBCL（$CD10^+$、Bcl-6^-、Mum-1^-）预后比非生发中心来源（$CD10^-$、Bcl-6^-、Mum-1^-）的预后好。30%以上弥漫大B细胞淋巴瘤在初诊时为Ⅰ期或Ⅱ期，虽然单独放疗有时可治愈部分患者，但是初治时采用化疗更为有效。目前R-CHOP方案已经成为治疗成年人进展型的DLBCL的标准方案，年龄在60岁以上者，75%可取得完全缓解，5年无病生存率47%，5年总生存率58%，显著优于单用CHOP方案。对于具有不良预后特征的患者，在进行常规化疗达到缓解后，大剂量化疗及自体造血干细胞移植可能有益。对于初始化疗取得缓解后复发的患者再次进行化疗的方案很多，最常用的方案包含了顺铂、阿糖胞苷、依托泊苷、卡铂和异环磷酰胺，联合治疗的有效率在50%以上，但只有10%～15%的患者可取得长期无病生存。对于复发的DLBCL给予大剂量化疗和自体造血干细胞移植是公认的挽救性治疗措施。

6. 原发纵隔大B细胞淋巴瘤（primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMLBCL） 原发纵隔大B细胞淋巴瘤起源于胸腺，最常见于年轻女性，是DLBCL的一种亚型，具有独特的临床和形态学特征，与其他弥漫大B细胞淋巴瘤在遗传学上明显不同，而与经典型霍奇金淋巴瘤相似。突出的表现是纵隔肿块及由此而引起的咳嗽、胸痛或上腔静脉综合征。大多数患者的病变局限于颈部和胸部，出现巨块（>10cm）或恶性胸腔积液者提示预后不良。纵隔大B细胞淋巴瘤的治疗方案参照DLBCL，预后也与后者相似。有些患者在完成化疗后行局部放疗巩固。复发常常发生于淋巴结外区域，如中枢神经系统、肺、胃肠道、肝脏、卵巢和肾脏。

7. Burkitt淋巴瘤（Burkitt lymphoma, BL） BL少见，约占淋巴瘤的1%～2%，是一种高度侵袭性淋巴瘤，儿童和免疫抑制者如HIV感染者比健康成人更为常见。广泛累及淋巴结外区域。地方性BL最常见于居住于赤道非洲的儿童，下颌骨常受累及，发病与EB病毒感染有关。散发性BL最常见于儿童和年轻成人，患者均表现为腹部肿块，有时肾脏、卵巢和乳腺可受累及，约1/3的患者病变累及骨髓。肿瘤细胞形态一致，中等大小B淋巴细胞，胞质嗜碱性，易见分裂象。免疫学：$sIgM^-$，$CD10^-$，$CD19^-$，$CD20^-$，Bcl-6^-，$CD5^-$，$CD23^-$。细胞遗传学异常主要有t(8;14)、t(2;8)。该类淋巴瘤常有巨大肿块、增长迅速、肿瘤细胞对化疗极其敏感，在化疗过程中可出现肿瘤溶解综合征。应尽早治疗，一般采用包含利妥昔单抗在内的强烈化疗方案，同时需要进行鞘注化疗药物或大剂量甲氨蝶呤化疗等针对中枢神经系统进行预防性治疗。Burkitt淋巴瘤的治愈率一般大于50%。

8. 淋巴浆细胞性淋巴瘤（lymphoplasmacytic lymphoma, LPL） 是一种惰性淋巴瘤，常常累及骨髓、外周血和脾。患者常存在单克隆IgM血症，也被称为Waldenström巨球蛋白血症，可导致高黏血症、自体免疫性疾病或神经病变。血浆置换可减轻高黏血症的症状。一般可应用烷化剂、联合化疗或氟达拉滨进行治疗，利妥昔单抗也有效。

9. 脾边缘区淋巴瘤（splenic marginal zone lymphoma, SMZL） 是一种惰性淋巴瘤，常表现为脾大和淋巴细胞增多，浅表淋巴结肿大不常见。1/3～1/2的患者有单克隆球蛋白血症。可伴有自身免疫性溶血性贫血和ITP。外周血可出现绒毛状淋巴细胞，绒毛短，集中于细胞的两端，故称伴绒毛细胞脾淋巴瘤（SLVL）。切脾治疗可改善贫血和血小板减少。蒽环类药物单药化疗或以此为基础的联合化疗可能有效，也有报道应用干扰素治疗有效。利妥昔单抗治疗可取得良好疗效。对HCV阳性，有脾大，并且无抗病毒禁忌证的患者应予以抗HCV治疗。

10. 淋巴结边缘区淋巴瘤（nodal marginal zone lymphoma, NMZL） 是一种惰性淋巴瘤，常出现全身性淋巴结肿大，临床过程和预后与FL相似，两者的治疗也相似。

11. 血管内大B细胞淋巴瘤（introvascular large B-cell lymphoma） 是一种少见结外弥漫大B细胞淋巴瘤，肿瘤细胞浸润小血管的管腔。临床表现呈多样性，累及多脏器，可有血栓形成、出血和坏死。具有高度侵袭性，易累及骨髓，患者长期发热，极易误诊。多数患者最后由尸检确诊。

12. 原发性渗出性淋巴瘤(primary effusion lymphoma) 与HHV-8病毒有关,见于HIV感染者和其他免疫缺陷患者。可出现多浆膜腔积液,无浅表淋巴结肿大,化疗疗效不佳,预后很差。

13. 中间性(灰区)淋巴瘤(grey zone lymphoma, GZL) WHO造血与淋巴肿瘤分类(2008)新增一类中间性(灰区)淋巴瘤疾病。包括两型:B细胞淋巴瘤,不能分类,具有弥漫大B细胞淋巴瘤和Burkitt淋巴瘤中间特点(B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and Burkitt lymphoma);这类淋巴瘤兼有Burkitt淋巴瘤和DLBCL两者的形态学和遗传学特征,但又因其临床和生物学特征的特殊性不能归入以上两种类型。形态学中大细胞混合存在;免疫表型$CD10^{-}$、$bcl\text{-}6^{-}$、bcl-2有的阳性;遗传学检查复杂核型较为多见,*MYC*和*bcl-2*基因都有重排。患者年龄较大,疾病呈侵袭性,生存期短。

B细胞淋巴瘤,不能分类,具有弥漫大B细胞淋巴瘤和经典霍奇金淋巴瘤中间特点(B cell lymphoma, unclassifiable, with features intermediate between diffuse large B cell lymphoma and classical Hodgkin lymphoma):大多病例形态学及免疫学表型特点介于原发性纵隔大B细胞淋巴瘤(primary mediastinal large B-cell lymphoma, PMLBCL)与结节硬化型经典霍奇金淋巴瘤(NSCHL)之间。如果同时具有两者典型特点,而且两种成分能清楚地分开,称为组合性淋巴瘤(composite lymphoma),两种成分同时出现,称为同时性淋巴瘤(synchronous lymphoma),也可先后出现,称为异时性淋巴瘤(metachronous lymphoma)。

(三)成熟T细胞和NK细胞肿瘤

1. 蕈样霉菌病/Sézary综合征(mycosis fungoides/Sézary syndrome, MF/SS) 蕈样肉芽肿(皮肤T细胞淋巴瘤)是一种惰性肿瘤,最常见于中老年人。疾病进展缓慢,临床分为三期:红斑期(皮损无特异性),斑块期,最后进入肿瘤期。临床上表现为全身红皮病、瘙痒。皮肤病变的病理特点为浸润向表皮性,具有Pautrier微脓疡。肿瘤细胞为小或中等大小T淋巴细胞,细胞核呈脑回状。免疫学:$CD2^{+}$、$CD3^{+}$、$CD5^{+}$、$CD4^{+}$、$CD7^{-}$、$CD8^{-}$。细胞遗传学:*TCR*基因重排可呈阳性。当外周血有大量脑回型核的Sézary细胞(白血病细胞),称之为Sézary综合征,较为少见,见于成人,是蕈样肉芽肿的白血病期,在疾病的后期可侵犯淋巴结和内脏。疾病早期(病灶<20%体表面积)患者,一般需要针对皮肤进行治疗,常采用紫外线照射、局部应用激素或氮芥治疗;Sézary综合征时行单采白细胞治疗可使皮损消失,Sézary细胞下降。Sézary综合征红皮病期可采用光化学治疗,口服8甲氧基补骨脂素(8-methoxypsoralen),2小时后单采白细胞,在体外用紫外线照射单采物,使恶性细胞的DNA发生免疫修饰,回输后可诱导抗肿瘤免疫,可使Sézary综合征缓解。药物干预措施包括干扰素-α、类视黄醇、单克隆抗体、地尼白介素-2和传统的细胞毒性化疗药治疗,但仅能使病情缓解。自体造血干细胞移植疗效差,异基因造血干细胞移植可能对部分患者有效。

2. 成人T细胞淋巴瘤/白血病(adult T-cell lymphoma/leukemia, ATLL) 成人T细胞淋巴瘤/白血病与HTLV-1病毒感染有关,可通过哺乳、输血及血制品而传染。最常见于日本南部和加勒比地区,多数感染者无症状,但其后发生成人T细胞淋巴瘤/白血病的风险约为3%。临床可分为四型:①急性型:最常见,有全身症状,肝、脾、淋巴结肿大,皮损,白细胞升高,异常淋巴细胞>10%,高钙血症,有或无溶骨性病变;②慢性型:以皮损为主,可有肝、脾、淋巴结肿大,淋巴细胞增多,异常淋巴细胞>5%,无高钙血症,LDH增高;③冒烟型;④淋巴瘤型:有明显淋巴结肿大,外周血异常细胞<1%。急性型和淋巴瘤型肿瘤细胞有明显核多形性,分叶呈花瓣状,称花细胞。病情呈惰性进展者仅需密切观察而无须治疗。病情进展者一般需要联合化疗。5年生存率低于10%。

3. CD30阳性皮肤淋巴增殖性疾病(CD30 positive cutaneous lymphoproliferative disorders) 这类疾病具有相同的组织学表现和相互重叠的临床表现。治疗方案取决于病变进展情况。这些淋巴瘤细胞表达CD30,但不表达间变性淋巴瘤激酶(ALK)蛋白。

(1) 淋巴瘤样丘疹病(lymphomatoid papulosis, LYP):组织学呈恶性表现的克隆性疾病,表现为皮肤红斑或与皮肤颜色一致的丘疹,病变部位出现自发性溃疡和坏死,病程持续数周,虽然患者最终可能演变为淋巴瘤,但预后良好。

(2) 原发性皮肤间变大细胞淋巴瘤(primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, PC-ALCL):最常发生老年男性,是皮肤$CD30^{+}$的淋巴增殖性疾病的一部分。5年生存率大于90%,常可自发性缓解。治疗措施以局部治疗(手术或放疗)为主,可能有时需要化疗。

4. 间变大细胞淋巴瘤(ALCL) 间变性大细胞淋巴瘤(anaplastic large cell lymphoma, ALCL)是一种$CD30^{+}$的侵袭性外周T细胞NHL,原发性系统性间变大细胞性淋巴瘤需与原发皮肤间变大细胞性淋巴瘤及具有间变性特征B细胞淋巴瘤相鉴别。WHO(2008)造血与淋巴组织肿瘤分类将ALCL分为ALK(anaplastic lymphoma kinase,间变性淋巴瘤激酶)阳性与阴性两类。前者好发于男性儿童,后者以45～60岁患者居多,男女发病率无明显差异。ALCL组织病理学检查形态表现多样化,所谓"标志"细胞(hallmark cell)特征是胞质丰富,呈弱嗜碱性或双性染色,有一偏心细胞核,呈马蹄形或肾形,常含多个较小的嗜碱性核仁。ALCL细胞生长具有内聚性,并具有向淋巴结窦和滤泡旁侵犯的倾向。肿瘤细胞免疫学特征:CD30(Ki-1)$^{+}$、$CD3^{+}$,CD15和Bcl-2表达在ALK^{+}患者通常阳性,而在ALK^{-}患者常阴性。细胞分子遗传学检查:*TCR*基因重排

阳性；75%ALK⁺患者可检测到 t(2;5)(p23;q35)及相应的 *NPM-ALK* 融合基因。

患者常表现为淋巴结肿大，皮肤、骨骼和胃肠道可受累及。一线治疗可选用 CHOP、EPOCH、Hyper-CVAD 等方案化疗。二线常用方案为 DHAP、ESHAP、MINE 以及含吉西他滨的 GDP 或 GemOx 方案。ALK⁺的患者预后良好，5 年生存率 70%～90%；ALK⁻患者疗效差，生存期短。

5. 外周 T 细胞淋巴瘤，非特指型(peripheral T-cell lymphoma, NOS) 外周 T 细胞淋巴瘤，非特指型(PTCL, NOS)是一种排除性诊断，即外周 T 细胞淋巴瘤不符合所有特定类型诊断的患者，因此，是一组高度异质性的成熟 T 细胞肿瘤，占 PTCL 病例的大多数。PTCL, NOS 瘤细胞 CD3 阳性，CD5 和 CD7 表达常缺失，约 40%表达 CD52。CD57 高表达常提示预后不良。部分患者可表达 CD30。PTCL, NOS 患者的临床表现与侵袭性 B 细胞淋巴瘤相似，B 症状和淋巴结外病变常见。化疗常选用 CHOP、EPOCH、Hyper-CVAD、ESHAP、MINE 等方案，但预后差。国外资料显示，达到完全缓解后采用大剂量化疗联合自体造血干细胞移植可提高总生存(OS)率和无病生存(DFS)率。

6. 血管免疫母细胞性 T 细胞淋巴瘤(angioimmunoblastic T-cell lymphoma) 旧称免疫母细胞淋巴结病，表现为全身淋巴结肿大、发热、肝脾大、皮疹和多克隆γ球蛋白血症；常并发自身免疫性溶血性贫血和纯红再障。淋巴结结构部分消失，小至中等大小淋巴细胞弥漫性浸润副皮质区，混有嗜酸性粒细胞、浆细胞和免疫母细胞，树枝状血管明显增生，血管内皮肿胀与间质嗜酸性物质沉积。治疗方法及疗效与外周 T 细胞淋巴瘤非特指型相似。

7. 结外 NK/T 细胞淋巴瘤，鼻型(extranodal NK/T-cell lymphoma, nasal type) 常发生于淋巴结外部位，尤其见于鼻腔、腭部和鼻咽部。呈破坏性肉芽肿性病变，旧称致死性中线肉芽肿。肿瘤细胞弥漫浸润，血管中心性，呈凝固性坏死。免疫学：CD2⁻、CD56⁺、sCD3⁻、cCD3 ε⁺。本病呈侵袭性，放疗和联合化疗有效，但治疗反应差，生存期短。近年有报道含门冬酰胺酶(L-Asparaginase, L-Asp)的方案可显著提高疗效。

8. 肝脾 T 细胞淋巴瘤(hepatosplenic T-cell lymphoma) 又称肝脾γδT 细胞淋巴瘤，系结外淋巴瘤，肿瘤细胞中等大小，为毒性 T 细胞，γδT 细胞受体型。特征性表现为脾、肝和骨髓窦状隙被肿瘤细胞浸润，导致肝脾大、全身症状和血细胞减少。淋巴结肿大不常见。典型表现为青年男性，常发生于曾接受异体移植者或有免疫缺陷者，化疗很少能使患者缓解，预后差。

9. 肠病相关 T 细胞淋巴瘤(enteropathy-associated T-cell lymphoma) 病因与麦胶肠病有关，常见于麦胶肠病患者，典型表现为腹痛、腹泻，有时可出现肠穿孔。化疗有效，但很快复发，预后较差。

10. 皮下脂膜炎样 T 细胞淋巴瘤(subcutaneous panniculitis-like T-cell lymphoma) 是一种罕见的皮肤 T 细胞淋巴瘤，肿瘤细胞为多形性 T 细胞，在皮下组织浸润，伴反应性巨噬细胞增生，类似结节样脂膜炎，表现为多发皮下结节，可形成溃疡，常被误诊为脂膜炎。病变播散的患者可出现发热、肝脾大、全血细胞减少和噬血细胞综合征。应用治疗 DLBCL 的化疗方案、干扰素和放疗有时有效，但预后差。

【原发性结外淋巴瘤】

(一) 原发性中枢神经系统弥漫大 B 细胞淋巴瘤(primary DLBCL of CNS) 原发性中枢神经系统淋巴瘤(PCNSL)约占脑部肿瘤的 2%～3%，病理类型大多为弥漫大 B 细胞淋巴瘤。常在免疫缺陷患者(如 HIV 感染、器官移植后)伴发，也可发生于无免疫缺陷者，肿瘤生长迅速，数周即可出现症状，主要为颅内压增高，且常累及眼球。本病诊断主要需与硬脑膜淋巴瘤、血管内大 B 细胞淋巴瘤以及系统性淋巴瘤累及中枢神经系统鉴别。肿瘤对糖皮质激素敏感，大剂量地塞米松常可迅速缓解症状，但手术切除病灶并不能延长患者的生存期。治疗的主要措施为大剂量甲氨蝶呤化疗，剂量每次为 1～8g/m²，也可与其他药物联合应用，如大剂量阿糖胞苷或利妥昔单抗等。不易透过血脑屏障的药物组成的化疗方案如 CHOP 等无效。全颅照射疗效显著，但宜在化疗后进行，以减少脑白质病的发生，这一点对于老年患者尤为重要。

20

(二) 原发性睾丸淋巴瘤(primary testicular lymphoma) 原发性睾丸淋巴瘤占全部睾丸肿瘤的 5%～9%，双侧发病 10%～30%，病变可同时或先后出现。治疗方案包括睾丸切除及联合化疗。患侧睾丸切除后，由于存在血睾屏障，化疗对侧睾丸的预防作用有限，推荐给予对侧睾丸放疗。中枢神经系统受累常见，因此应给予预防性的鞘注化疗药物。原发性睾丸淋巴瘤预后不良，中位生存时间 9.5～12 个月。

(三) 原发性胃肠道 NHL(primary GI non-Hodgkin lymphoma) 胃肠道 NHL 是最常见的结外淋巴瘤，约占结外 NHL 的 40%。最常见的部位是胃(50%～60%)，小肠为第二位(20%～30%)。85%为 B 细胞，50%为 DLBCL。胃部淋巴瘤很少需要手术切除治疗。一般参照 DLBCL 方案进行化疗，有时需要辅助放疗。小肠淋巴瘤易引起出血和穿孔，尤其化疗后肿瘤组织坏死，因此一般主张手术切除后再化疗。

胃 MALT 淋巴瘤的治疗参见本节“黏膜相关淋巴样组织结外边缘区淋巴瘤”内容。

(四) 原发性骨淋巴瘤 原发性骨淋巴瘤(primary bone lymphoma)的病理类型大多为弥漫性大 B 细胞淋巴瘤，少数也可为霍奇金淋巴瘤。占骨原发性恶性肿瘤的 7%左右。原发病变部位以下肢长骨最常见，尤其是股骨，其次为骨盆、脊柱及颌骨。治疗以化疗联合放疗的策略为

佳。化疗可采用CHOP样方案，疗程6～8个月。放疗总剂量不宜超过50Gy，以免发生承重骨病理性骨折。治疗过程中应使用双膦酸盐类药物。

(五) 原发性乳腺淋巴瘤　原发性乳腺淋巴瘤(primary breast lymphoma)占结外淋巴瘤的2.2%，占乳腺恶性肿瘤的0.5%。病理类型以弥漫大B细胞淋巴瘤最为多见，其次为黏膜相关组织淋巴瘤(MALT淋巴瘤)。多数患者以单侧乳腺发病，但也有7.5%～30%的患者初诊时已累及双侧乳腺。病理诊断为弥漫大B细胞淋巴瘤的原发性乳腺淋巴瘤治疗宜采用CHOP或CHOP样方案化疗，辅以局部放疗可减少复发。单纯手术治疗预后不佳。

【淋巴瘤合并特殊情况的处理】

(一) 妊娠妇女患淋巴瘤　淋巴瘤在妊娠妇女发生的肿瘤中占第四位，其中NHL的发病率低于HL，但近20年NHL的发病率增加，可能与高龄产妇增加等有关。当临床疑有淋巴瘤时，可在局麻下行局部淋巴结活检、骨髓活检等检查以助诊断，病理学类型以弥漫大B细胞淋巴瘤最常见，但几乎其他病理类型均可出现，病变部位以生殖器官(乳腺、卵巢、子宫等)最常受累。妊娠时诊断为NHL，其治疗涉及临床和伦理问题，需要多学科通力合作。虽然在适当的防护下进行胸片检查是安全的，但往往以B超进行腹腔和盆腔检查以替代CT，在早、中孕时避免X线、MRI等检查。对于治疗时机的选择，有人认为惰性淋巴瘤(如滤泡型淋巴瘤)可以观察等待，在中晚孕阶段，如果症状明显或疾病进展予以利妥昔单抗单用或联合CHOP或CVP方案化疗，一般对于母体和胎儿影响不大；对于侵袭性(如弥漫大B细胞淋巴瘤)或高度侵袭性淋巴瘤(Burkitt淋巴瘤)患者，如果在早孕阶段确诊，终止妊娠，参照非孕淋巴瘤患者的方案治疗，如果在中、晚孕诊断该病，参照非孕的淋巴瘤患者的治疗方案，但胎儿和孕妇可能受影响。在治疗方案中避免应用甲氨蝶呤；此外，应尽量避免使用脂质体阿柔比星，因它对胎盘具有较高的通透性。

(二) 免疫缺陷者伴发淋巴瘤(lymphoma in immunocompromised patients)　HIV感染者发生NHL的风险显著增加，大多为DLBCL或BL。艾滋病相关淋巴瘤病情进展迅速，常常累及中枢神经系统和其他少见部位如胃肠道、肛门、直肠、皮肤和软组织。对于体能状态良好的患者，在应用有效的抗病毒治疗的基础上给予化疗，可以取得无HIV感染的淋巴瘤患者同样的疗效。由于中枢神经系统受累及的风险很高，因此需要预防性鞘注化疗药物。接受实体器官移植的患者发生NHL的风险显著增加，组织学表现各异，但与发生于非免疫缺陷患者的淋巴瘤相似。在移植手术后数周内可发生，尤其见于那些在移植后应用强烈的免疫抑制剂的患者，淋巴瘤常累及移植的器官，结外病变常见，减量或停用免疫抑制剂可使移植后淋巴增殖性疾病减轻。由于这类淋巴瘤常与EB病毒感染有关，因此有人建议移植后使用阿昔洛韦或更昔洛韦，但疗效尚存争议。

(三) 老年人淋巴瘤　50%以上罹患NHL的患者年龄大于60岁，一般预后不良。NHL老年患者的不良后果与患者接受化疗时的药物毒性增加、缓解率低、复发率高及死于心血管疾患或其他非淋巴瘤疾病的风险增加等有关。老年患者易于出现NHL的不良预后因素，但是在治疗时如果患者体能状态良好，且无其他合并症，仅根据年龄而减少药物剂量并不合适。

参考文献

1. Bierman PJ, Armitage JO. Non-Hodgkin's lymphoma//Goldman L, Schaffer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2012: 1218-1227.

2. Ansell SM, Armitage J. Non-Hodgkin lymphoma: diagnosis and treatment. Mayo Clin Proc, 2005, 80: 1087-1097.

3. Hunt KE, Reichard KK. Diffuse large B cell lymphoma. Arch Pathol Lab Med, 2008, 132: 118-124.

4. Choi WWL, Weisenburger DD, Greiner TC, et al. A new immunostain algorithm classifies diffuse large B-cell lymphoma into molecular subtypes with high accuracy. Clin Cancer Res, 2009, 15: 5494-5502.

5. Brenner B, Avivi I, Lishner M. Haematological cancers in pregnancy. Lancet, 2012, 379: 580-587.

第四节　多发性骨髓瘤

徐建民

多发性骨髓瘤(multiple myeloma, MM)是一种浆细胞克隆性增生性疾病，是来源于终末分化的B淋巴细胞的恶性肿瘤，其特征是骨髓被恶性浆细胞取代，骨质被破坏和异常免疫球蛋白大量生成，并通过多种机制产生一系列临床症状与体征。常见的临床表现为骨痛、贫血、肾功能不全、感染等。MM在欧美发病率为(2～5)/10万，约占所有恶性肿瘤的1%。在血液系统肿瘤中占10%～15%，已超过急性白血病，仅次于非霍奇金淋巴瘤位于第二位。本病好发于中老年人，发病年龄平均70岁左右，约15%的患者年龄小于60岁，年龄在60～65岁者占15%，40岁以下仅占2%，男女比例为(1.6～3)：1。大多数病例表现为原发，一小部分由意义未明单克隆丙种球蛋白病(MGUS)进展而来。

【病因与发病机制】

MM确切病因仍不清楚，电离辐射或接触化学毒物、慢性抗原刺激、自身免疫性疾病、遗传和病毒(人类疱疹病毒8型，HHV-8)感染等均可能与发病有关，但缺乏足够的证据。骨髓瘤细胞与正常浆细胞形态相似，表达胞质Ig、CD38、CD138和PCA-1。关于骨髓瘤细胞的起源尚有争议，目前发现MM外周血存在属于恶性克隆的$CD19^+$B细

胞，其免疫球蛋白具有与骨髓瘤细胞 M 蛋白相同的独特型；DNA 含量同 MM 细胞一样为非整倍体；两者有相同的染色体数目异常及 *ras* 基因突变和 *Rb* 基因缺失；免疫球蛋白重链（IgH）基因重排方式相同；表明该 $CD19^-$ B 细胞是骨髓瘤的前体细胞。

MM 存在多步骤、多阶段的复杂发病机制，近年来主要集中在细胞遗传学异常、骨髓微环境与骨髓瘤细胞相互作用、NF-κB 及 Notch 信号通路和耐药机制几方面。

染色体数目异常称为非整倍体核型，根据染色体条数可分成亚二倍体、假二倍体、超二倍体和近四倍体四组。由于近四倍体多为假二倍体或亚二倍体的 4N 复制，所以三者划归一组合称非超二倍体。早期细胞遗传学异常，主要有两个途径参与 MGUS 和 MM 的早期发病机制：①近半数的 MM 为非超二倍体且大多数有 5 个伴随染色体位点受累的 IgH 易位；②其余 MM 为超二倍体且通常为包括 8 条奇数染色体（3、5、7、9、11、15、19、21）在内的多个染色体三体，但是 5 个 IgH 易位却不常见。CyclinD1、2 或 3 失调为统一的早期遗传学事件。变体的启动子甲基化可能是在肿瘤发生中导致基因沉默的主要机制。在出现复制错误、环境损伤时，DNA 修复系统启动来维持基因的完整性。DNA 修复涉及的 2 个基因（*MGMT* 和 *MLH1*）已经在多种实体瘤中检测到。有发现在 MM 及 MGUS 中亦存在 *MGMT* 的沉默和 *hMLH1* 的表达缺失。多数研究认为非整倍体核型在 MM 中具有独立预后意义，表现为亚二倍体患者预后差，超二倍体患者预后较好。50%～60%的 MM 存在 IgH 基因易位，常见的易位有 t(11;14)(q13;q32)、t(4;14)(p16.3;q32)、t(14;16)(q32;q23)、t(6;14)(p21;q32)，可以分别引起细胞周期素 D1（cyclin D1）、成纤维细胞生长因子受体 3（fibroblast growth factor receptor-3，FGFR3）、多发性骨髓瘤 SET（Mutiple myeloma SET，MMSET）、c-maf、细胞周期素 D3（cyclin D3）的表达异常。其他发生率较低的易位有 t(14;20)(q32;q11)、t(6;14)(p25;q32)等，可以分别引起 *MAFB*、*IRF-4/MUM-1* 的表达异常。所有这些易位均引起目的基因的调节异常和过度表达，最终都将导致细胞分化阻滞、生存延长、增殖能力增加。

骨髓的微环境包括细胞外基质蛋白、骨髓基质细胞（BMSCs）、成骨细胞和破骨细胞。骨髓瘤细胞和细胞外基质蛋白的相互作用导致黏附介导的药物耐药（CAM-DR）形成，而骨髓瘤细胞和 BMSCs 的结合触发了白细胞介素-6（IL-6）、血管内皮生长因子（VEGF）、肝细胞生长因子（HGF）、肿瘤坏死因子（TNF-α）、胰岛素样生长因子-Ⅰ（IGF-Ⅰ）、基质细胞衍生因子（SDF）等多种细胞因子的转录和分泌，它们互相促进分泌，形成庞大的网络，与骨髓瘤细胞的增殖、生存、耐药及骨髓瘤骨病的发生有密切关系，还促进血管的生成。

IL-6 的过度产生与 MM 的关系最为密切，已证实部分 MM 细胞可自分泌 IL-6 且表达 IL-6 的 MM 细胞恶性程度更高，增殖更快，并产生耐药性。根据 MM 瘤细胞增殖机制与 IL-6 的关系，可将瘤细胞增殖分为自分泌、旁分泌和因子非依赖性三种类型。IL-6 主要通过两条信号途径调节瘤细胞的功能状态，即依赖 Ras 的 MAPK 通路和不依赖 Ras 的 STATs 通路。IL-6 抑制骨髓瘤细胞凋亡的机制可归纳为：①IL-6 抑制 Fas 介导的凋亡发生；②IL-6 通过 Bcl-2 蛋白和 Bcl-2 同源蛋白抑制凋亡；③IL-6 通过抑制 JNK/c-jun 而抑制凋亡的发生；④IL-6 能够阻止地塞米松介导的凋亡。VEGF 是目前已知最强的内皮细胞选择性促血管生成因子，研究发现，MM 细胞不仅表达 VEGF 而且表达其受体 Flt-1 和 KDR，通过自分泌和旁分泌机制促进自身和骨髓基质细胞分泌 IL-6 和 VEGF。VEGF 可通过激活 MAPK 通路促进某些 MM 细胞株的细胞增殖，且 VEGF 受体阻断药可阻断这一过程。浆细胞和 BMSCs 均能分泌 VEGF，而 VEGF 可使 BMSCs 表达 IL-6 增加；IL-6 可通过自分泌和旁分泌的方式促进 MM 细胞自身的增殖，抑制凋亡发生；同时又使 MM 细胞分泌 VEGF 增加。通过 VEGF 和 IL-6 之间相互促进作用，维持骨髓瘤细胞生长，抑制其凋亡，在骨髓瘤的发生过程中起着重要的作用。另外，TNF-α 上调 MM 细胞和骨髓基质细胞表达细胞间黏附分子 1（ICAM-1）和血管细胞黏附分子 1（VCAM-1），促进 MM 细胞和基质细胞间的接触，使 IL-6 等细胞因子表达增加，并产生黏附分子介导的细胞耐药。其他的细胞因子，包括基质细胞衍生因子 1α（SDF-1α）、IL-1β、IL-10、肝细胞生长因子（HGF）、巨噬细胞炎性蛋白 1α（MIP-1α）、IL-5、IL-21 等，它们通过不同的机制或作用于不同的环节共同促进了 MM 的发生与发展。

有活性的转录因子 NF-κB 是由 P50 和 P65 两个亚基组成的异二聚体，未激活的 NF-κB 在异二聚体上还结合着抑制亚基 I-κB，在激活信号的作用下，无活性的 NF-κB 释放抑制亚基，转变为有活性的异二聚体，进入细胞核内与一些靶基因的启动子区域结合，触发后者的转录，从而增加各种细胞因子、化学因子、黏附分子以及细胞周期调节蛋白 D（cyclinD）的表达，促进细胞的生长和存活。而 ICAM 和 VCAM-1 的表达增加又可以使骨髓瘤结合至基质，反过来刺激 NF-κB 引起的基质细胞分泌 IL-6 增多，这与骨髓瘤的耐药密切相关。Notch 信号是介导细胞和细胞之间直接接触的主要信号通路之一。相邻细胞表面的 Notch 配体和受体结合后，Notch 受体分子发生断裂，释放胞内区，后者再通过细胞内 C 启动子结合因子 K-1 等转录因子发挥作用。有发现 Notch 受体及其配体 Jagged-1 在 MM 细胞中高表达，认为配体诱导的 Notch 信号是骨髓瘤的一个生长因子，它们的相互作用导致 MM 发生。

MM 内在的细胞存活机制参与抵抗药物诱导的凋亡，包括上调的抗凋亡蛋白 Bcl-xl、Bcl-2 和 Mcl-1；NF-κB 和 Akt 通过 MAPK 途径和 PI3K 信号途径的激活等。用鼠的异种物移植模型发现，骨髓瘤细胞以自分泌方式分泌的

浆细胞来源的生长因子（PCDGF/GP88）不仅可以促进肿瘤的发生，而且通过 MAPK、NF-κB 等信号转导途径参与地塞米松耐药的形成。

【临床表现】

多数 MM 患者起病隐匿，表现主要与骨髓瘤细胞增生和 M 蛋白血症有关。

1. 骨质破坏　是一个局限过程，发生在瘤巢附近。在骨重吸收和细胞浸润的过程中为骨髓瘤细胞增生和存活创造一个适宜的环境。骨质破坏一般累及脊柱、头颅、骨盆、肋骨和长骨近端。约 75%的患者有骨痛，可有 6 个月以上的复发性、渐进性背痛史。疼痛早期较轻，可为游走性或间歇性；后期较剧烈，活动、负重加重，休息后减轻。骨骼破坏处易引起病理性骨折，常见为胸腰椎压缩性骨折和肋骨骨折。骨髓瘤细胞浸润骨骼形成局部隆起，按之有弹性或声响，多见于锁骨、肋骨和腕部，部分表现为髓外浆细胞瘤。

2. 贫血　由于骨髓造血功能受到骨髓瘤细胞增殖的影响，表现为幼粒-幼红细胞性贫血；肾功能不全促红细胞生成素减少导致肾性贫血；其他因素如继发感染、失血、化疗等均加重贫血。

3. 感染　急性细菌感染可为 MM 首发表现、治疗并发症和主要死因。最多见的是肺炎，其次为尿路感染和败血症，常较顽固而不易控制。M 蛋白的大量产生使正常免疫球蛋白的合成受抑，免疫缺陷是易感染的主要原因。病原菌多为普通荚膜菌（如肺炎球菌）及其他化脓菌，晚期 G^- 杆菌及真菌感染也较常见。

4. 肾脏损害　可作为首发症状。50%的患者早期出现蛋白尿、血尿、管型尿，可被误诊为慢性肾炎、肾病综合征、间质性肾炎，半数以上患者可发展为急性或慢性肾衰竭，并成为是仅次于感染的第二大死因。血液中游离轻链经肾小球滤过进入近曲小管，被吸收和分解沉积于肾小管上皮细胞质内，使细胞发生肿胀，引起继发性肾小管变性；游离轻链同某些组织蛋白或多糖结合形成淀粉样物质浸润血管壁，引起肾小球萎缩和肾小管阻塞；从而导致肾单位破坏和肾功能不全。此外脱水、肾盂感染、高钙血症、高尿酸血症、瘤细胞浸润及肾毒性抗生素应用加重肾功能不全的严重程度。

5. 出血倾向　由于骨髓内骨髓瘤细胞增殖造成血小板减少，M 蛋白封闭血小板的功能、干扰凝血因子活性、妨碍纤维蛋白单体的聚合，瘤细胞浸润血管壁等因素导致临床上出血倾向。

6. 高黏滞血症　血清中大量 M 蛋白是高黏滞综合征的主要原因，常见 M 蛋白为 IgM、IgA、IgG 三类。视网膜、脑、肾最易受累，可有头昏、目眩、耳鸣、眼花、手足麻木，严重者发生突然意识障碍、充血性心力衰竭、呼吸困难。少数患者 M 蛋白属冷球蛋白，可有雷诺现象和循环障碍。

7. 淀粉样变性　发生率为 10%～25%，症状常出现于本病确诊数月和数年后。主要由于大量的 M 蛋白的轻链可变区或整个轻链沉积于组织中所致，尤以 λ 轻链多见。一般表现为乏力、体重下降、水肿、皮肤黏膜出血，舌、腮腺及肝脾大，严重者表现为心脏扩大、充血性心力衰竭和肾病综合征，预后较差。

8. 高尿酸血症和高钙血症　瘤细胞裂解导致高尿酸血症；广泛的溶骨性病变引起血钙和尿钙增高，表现为厌食、恶心、多尿、烦渴、烦躁、心律失常甚至昏迷。

9. 多发性神经病变　主要因 M 蛋白作用于神经髓鞘所致，其临床特征为非对称性运动和感觉神经病变，出现肌肉无力、麻木和痛性感觉迟钝。当病变累及正中神经，可表现为腕管综合征的症状。

10. 器官浸润　肝脏肿大见于 20%的病例，软组织肿块常出现于疾病的晚期。

【辅助检查】

1. 血液学异常　几乎所有的患者均有不同程度的贫血，贫血呈正细胞正色素型；后期常伴白细胞和血小板减少；血涂片中红细胞呈缗钱样排列，可见少量幼粒、幼红细胞；血沉明显增快。

2. 骨髓象　骨髓瘤细胞的出现具有诊断意义，该类细胞一般均在 10%以上，多者可达 70%～95%，当浆细胞少于 10%时，细胞畸形对诊断尤为重要。骨髓瘤细胞大小不一，外形不规则，核偏位，核浆比例大。染色质较疏松，可见双核或多核，可见核畸形，核仁 1～2 个。胞质丰富，深蓝，核旁淡染区不明显，浆内可有大小不等的空泡（mott 细胞）和嗜酸性小体（Russell 小体）。骨髓瘤细胞可呈弥漫性或灶性、斑片状分布，因而有时需多部位穿刺才有阳性发现，骨髓活检可提高检出率。

3. 免疫化学异常　血清蛋白电泳约 80%的患者可见单一的 M 带；血清免疫球蛋白的测定可见单株 IgG 或 IgA 或 IgD 升高，其他 Ig 则减少；免疫固定电泳可确定 M 蛋白类别（包括亚类）和型别（κ 或 λ 轻链）。

4. 血液生化异常　出现高钙血症，肾功能损害时血肌酐、尿素升高，血清白蛋白降低，球蛋白升高。

5. 放射学检查　骨骼破坏主要有 3 种表现类型：①弥漫性骨质疏松：早期患者在脊柱、肋骨和骨盆等处容易见到；②溶骨破坏：溶骨表现为虫蚀样骨质缺损，主要见于头颅、锁骨、肋骨和骨盆；③病理性骨折：最常见于胸腰椎，表现为压缩性骨折，其次见于肋骨、锁骨、骨盆及四肢骨骼。有骨痛而 X 线摄片未见异常者应进行 CT 或 MRI 检查。

6. 其他检查　大多数出现蛋白尿，可有 Bence-Jones 蛋白尿，部分患者有镜下血尿。尿液免疫电泳证实 Bence-Jones 蛋白为单克隆性 Ig 轻链；血和尿中 β_2-微球蛋白（β_2-MG）、血清乳酸脱氢酶增高，且与疾病严重程度相关；血清

碱性磷酸酶一般正常，可与转移性骨肿瘤鉴别。骨密度检查能早期发现MM的骨损害，是检测MM患者骨变化的敏感方法之一。

【诊断与鉴别诊断】

MM的诊断主要依靠克隆性浆细胞增生、大量M蛋白血症、骨质破坏。目前标准多种，尚未统一。国内标准为：①骨髓涂片浆细胞>15%或存在畸形浆细胞。②血清M蛋白IgG>35g/L，或IgA>20g/L，或IgD>2.0g/L，或IgE>2.0g/L；尿中出现M蛋白>1.0g/24小时。③溶骨性病变或广泛的骨质疏松。

国际骨髓瘤工作组（2003）MGUS、无症状骨髓瘤以及症状性骨髓瘤的诊断标准：

MGUS：①血清M蛋白<30g/L；②骨髓克隆性浆细胞<10%，骨髓活检组织中低水平的浆细胞浸润（如果有骨髓病理检查）；③无骨髓瘤相关的器官损伤包括骨损害或症状；④无其他细胞增殖疾病，或轻链相关性淀粉样变，或者其他的轻链、重链、免疫球蛋白相关性组织损伤的证据。

无症状骨髓瘤：①血清M蛋白>30g/L和（或）骨髓克隆性浆细胞10%；②无骨髓瘤相关的器官损伤包括骨损害。

症状性骨髓瘤：①血清和（或）尿中M蛋白无须特殊水平；②骨髓（克隆性）浆细胞或活检证明浆细胞瘤；③任何骨和瘤相关的器官损伤包括骨损害。

本病重点应与其他可能出现M蛋白的疾病鉴别：MGUS、AI型淀粉样变性、孤立性浆细胞瘤（骨骼或髓外的）、B细胞非霍奇金淋巴瘤（包括Waldenström巨球蛋白血症）、慢性淋巴细胞白血病。与转移性肿瘤的鉴别要点：后者骨质破坏同时多伴有成骨表现，血清碱性磷酸酶常升高，血清中无M蛋白，仔细寻找可能发现原发病灶。反应性浆细胞增多症常与病毒感染、自身免疫性疾病、肝脏疾病、免疫缺陷病有关，骨骼累及少见。实验室检查骨髓浆细胞数量一般在10%以下，形态正常，M蛋白阴性，IgH克隆性重排阴性。

【临床分类与分期】

（一）MM临床分类

1. IgG型骨髓瘤　约占MM的半数以上，并分为IgG_1～IgG_4亚类。该型易发生感染，但淀粉样变和高血钙少见。IgG_3亚类易导致高黏滞综合征。

2. IgA型骨髓瘤　约占MM的25%，并分为IgA_1、IgA_2亚类。该型高血钙、高黏滞综合征和淀粉样变发生机会较多，易造成肾功能损害，预后差。

3. IgD型骨髓瘤　占2%，轻链蛋白尿严重，肾衰竭、贫血、高钙血症、淀粉样变较常见，易转变为浆细胞白血病和髓外浆细胞瘤，生存期短，预后差。

4. IgE型骨髓瘤　仅有数例报道，极为罕见。

5. 轻链型骨髓瘤　约占10%～20%，λ轻链型居多，溶骨性病变、肾功能不全、高血钙及淀粉样变发生率高，预后差。

（二）特殊类型的骨髓瘤

1. 冒烟性骨髓瘤（smoldering plasma cell myeloma）血清M蛋白≥30g/L，骨髓涂片骨髓瘤细胞≥10%，一般均<20%，缺乏贫血、肾功能损害、高钙血症和溶骨性病变等表现，病程维持3～5年以上不变，一般不必急于治疗。

2. 浆细胞白血病（plasma cell leukemia，PCL）　周围血浆细胞>20%，计数>2.0×10^9/L。本病中约60%为原发性，患者较年轻，起病急，肝、脾、淋巴结肿大发生率高，血小板计数较高，而骨骼病变罕见，血清M蛋白量低，治疗反应差，用VAD方案或烷化剂治疗仅部分有效，中位生存期6个月。40%由MM转化而来称之为继发性浆细胞白血病，为MM终末期表现。

3. 无分泌型骨髓瘤（nonsecretory myeloma）　约占1%，血清及尿内不能检出M蛋白，M蛋白仅存在于浆细胞内，为不分泌型；极少数浆细胞内亦不能测得M蛋白，为不合成型。此类浆细胞形态上更加幼稚，临床上患者相对年轻，骨质破坏更加突出。

4. 骨硬化骨髓瘤（osteosclerotic myeloma，POEMS syndrome）　以多发性神经病变（polyneuropathy），器官肿大（organomegaly），内分泌病变（endocrinopathy），M蛋白（monoclonal protein）和皮肤改变（skin changes）为特征。神经病变为慢性炎症性脱髓鞘性，可伴有明显的运动障碍，颅神经一般不受累，自主神经系统可有改变。50%有肝大，但脾和淋巴结肿大少见。可见皮肤色素沉着和多毛症、男子乳房发育和睾丸萎缩及杵状指（趾）。常无贫血而血小板增多，骨髓内浆细胞<5%。诊断尚须依据骨硬化病灶活检中有单克隆浆细胞存在。如病变局限，可用放疗，如病变广泛，可选用化疗（骨髓瘤方案）或自体造血干细胞移植。

5. 骨孤立性浆细胞瘤（solitary plasmacytoma of bone）组织学上证实骨内孤立的瘤体内含单克隆浆细胞，而其他骨骼X线摄片、MRI均无MM证据。骨髓穿刺示浆细胞<5%，仅出现少量M蛋白，随孤立病灶的放疗常可消失。部分患者可发展为MM或出现新的病灶，亦有无症状生存达10年以上者。

6. 髓外浆细胞瘤（extramedullary plasmacytoma）　浆细胞瘤原发于骨髓以外的部位，常见于头颈部，特别是上呼吸道：鼻腔、鼻窦、鼻咽和喉部。骨髓象、X线骨骼摄片和血、尿检查均无MM证据。预后良好，亦有40%发展为MM。可局部病灶切除或放疗。

（三）临床分期　Durie-Salmon分期标准能较客观地反映疾病的进展情况及患者瘤细胞负荷，为国内外普遍采用（表20-5-13）。国际分期体系（ISS）主要依据血清β_2微球蛋白的测定值（表20-5-14）。

表 20-5-13　多发性骨髓瘤的临床分期(Durie-Salmon 分期系统)

分　期	Ⅰ	Ⅱ	Ⅲ
血红蛋白(g/L)	>100		<85
血钙(mmol/L)	≤3.0		>3.0
骨 X 线摄片	正常或仅有孤立病灶		进展性的
IgG(g/L)	<50	介于两者之间	>70
IgA(g/L)	<30		>50
尿轻链(g/d)	<4		>12
体内瘤细胞总数($\times10^{12}/m^2$)	<0.6		>1.2

注:每期又可分为两组,A 组:肾功能正常,血清肌酐<176.8μmol/L;B 组:肾功能损害,血清肌酐>176.8μmol/L

表 20-5-14　多发性骨髓瘤的国际分期体系(ISS)

分期	标准	中位生存期(月)
Ⅰ期	β_2-微球蛋白<3.5mg/L,白蛋白≥35g/L	62
Ⅱ期	介于Ⅰ期与Ⅲ期之间	44
Ⅲ期	β_2-微球蛋白≥5.5mg/L	29

【治疗】

由于骨髓瘤细胞对常规化疗的显著耐受,迄今为止 MM 仍被认为是不可治愈的疾病,化疗本身可带来严重副作用,因此并非所有的 MM 在诊断后就需要立即化疗。无症状骨髓瘤或 Durie-Salmon Ⅰ期患者不建议化疗,应严密随访(每 3 个月),一旦病情有进展即开始治疗。预示病情进展的危险因素包括就诊时即存在溶骨性病变,M 蛋白>50g/L,24 小时尿轻链>0.5g,骨髓瘤细胞>25%。近年来对多发性骨髓瘤的治疗已有很大的进步,应用传统的化疗方案 MM 的中位总生存期不超过 3 年,20 世纪 90 年代应用自体造血干细胞移植辅以大剂量化疗(主要为苯丙氨酸氮芥),使<65 岁有条件的患者疗效获得明显提高,中位总生存期达到 5 年。近年来随着靶向治疗新药(沙利度胺、硼替佐米及雷利度胺)的应用,疗效又有明显提高,使 65 岁以下患者中位生存期可达 10 年,老年患者约 5～6 年。症状性骨髓瘤的治疗分三期:①诱导治疗:一般在化疗 2～4 个疗程后,进行疗效评估,达到微小缓解(血清 M 蛋白减少 25%～49%,持续 6 周以上),可用原方案继续治疗,直到获得最大限度的缓解进入平台期(各项指标稳定,维持至少 3 个月)。②诱导治疗获得缓解(CR 须血清 M 蛋白消失持续 6 周以上,PR 须血清 M 蛋白减少≥50%至少 6 周)后考虑使用含硼替佐米方案 2～4 个疗程的巩固治疗。③达到平台期后进行维持治疗。

(一) 化疗

1. MP 方案　该方案具有作用缓和、耐受性好等优点,适用于高龄(>70 岁)及一般情况较差者。初治有效率约为 50%～60%,中位生存期明显延长,生存质量提高,曾被认为是治疗 MM 的标准方案,但完全缓解仅占 3%,治愈病例罕见。

2. 联合化疗　目前认为联合应用无交叉耐药的药物获得的疗效及减少耐药细胞数量方面优于传统的 MP 方案,但未能延长患者生存期。常用的 M2 方案有效率可达 80%以上,不同作用方式组成的 VMCP 和 VBAP 方案亦可交替使用。疗程至少一年,如病情稳定无明显活动证据可中止化疗,进行随访,过早停药常易复发。

VAD 方案由长春新碱(VCR)、多柔比星(ADM)、地塞米松(DEX)组成,适用于<40 岁、病情进展快、拟行干细胞移植者。它强调长春新碱、多柔比星持续静脉滴注 96 小时,因为骨髓瘤细胞增生缓慢,只有 1%处于 S 期,持续静脉滴注给药就可能杀灭更多的瘤细胞。该方案对初治 MM 有效率达 80%,对烷化剂耐药的 MM 有效率也达 40%。其优点在于所有药物均不经过肾脏排泄,肾衰患者不需调整剂量;骨髓抑制轻;不损伤造血干细胞;6 周达最大疗效的 90%;心肌毒性小。缺点是糖皮质激素相关不良反应发生率较高。将 VAD 方案中的多柔比星改为脂质体阿柔比星,就为 DVD 方案,利用纳米化的阿柔比星,药物的生物利用度显著改观,疗效显著。

3. 靶向治疗新药　蛋白酶体抑制剂硼替佐米(velcade,万珂)通过抑制泛素-蛋白酶体及 NF-κB 等机制,诱导肿瘤细胞凋亡,同时还可抑制瘤细胞与骨髓基质细胞的黏附及肿瘤新生血管的生成。影响肿瘤细胞的微环境。单用硼替佐米治疗复发难治 MM 有效率 35%,联合地塞米松,可以使某些对单用硼替佐米无效的患者产生反应。硼替佐米现已用于初发 MM 的首选治疗。该药的主要不良反应为乏力、胃肠道反应、周围神经炎及血细胞减少。沙利度胺(反应停)有抗肿瘤、调节免疫及抗新生血管形成作用而应用于 MM 的治疗,特别是难治、复发 MM 的治疗。沙利度胺与地塞米松,或者沙利度胺与地塞米松以及环磷酰胺的联合,可以使 60%的复发/难治患者产生治疗反应,反应停的主要不良反应为嗜睡、便秘和周围神经病变。硼替佐米联合沙利度胺、地塞米松(BTD)或 PAD 方案使有效率提高

到85%～90%。雷利度胺（revlimid）为第二代免疫调节药物，其化学性质比沙利度胺更稳定，抗肿瘤和免疫调节作用更强，同时减少了沙利度胺常见的不良反应。常用治疗MM的化疗方案（表20-5-15）。

表20-5-15　常用MM化疗方案

方案	药物	剂量与用法		
MP	美法仑	8mg/(m²·d)	口服，第1～4天	每4～6周重复给药至少1年
	泼尼松	60mg/(m²·d)	口服，第1～4天	
VMCBP (M2)	长春新碱	1.2mg/(m²·d)	静脉推注，第21天	每5周重复给药共1年
	环磷酰胺	400mg/(m²·d)	静脉推注，第1天	
	美法仑	8mg/(m²·d)	口服，第1～4天	
	泼尼松	60mg/(m²·d)	口服，第1～14天	
	卡莫司汀	20mg/(m²·d)	静脉滴注，第1天	
VAD	长春新碱	0.4mg/(m²·d)	静脉滴注，持续96小时	每4周重复给药共半年
	多柔比星	9mg(m²·d)	静脉滴注，持续96小时	
	地塞米松	20mg/(m²·d)	口服，第1～4、9～12、17～20天	
DVD	脂质体阿柔比星	40mg/(m²·d)	静脉滴注，第1天	每4周重复给药共半年
	长春新碱	0.4mg/(m²·d)	静脉滴注，持续96小时	
	地塞米松	20mg/(m²·d)	口服，第1～4、9～12、17～20天	
PAD	硼替佐米	1.3mg/(m²·d)	静脉滴注，第1、4、8、11天	每3周重复1次，共4周期
	多柔比星	9mg/(m²·d)	静脉滴注，持续96小时	
	地塞米松	20mg/(m²·d)	口服，第1～4天	
TD	沙立度胺	200mg/d	口服，第1～28天	每4周重复给药共半年
	地塞米松	40mg/d	口服，第1～4、9～12、17～20天	
MAC	美法仑	0.4mg(m²·d)	静脉滴注，持续96小时	共半年
	亚砷酸	0.25mg/(kg·d)	静脉滴注，每周5天连续5周	
	微生素C	1000mg/d	静脉推注，每次ATO输注完毕后30分钟内	
VMCP	长春新碱	1.2mg/(m²·d)	静脉推注，第1天	每5周重复给药共1年
	环磷酰胺	400mg/(m²·d)	静脉推注，第1天	
	美法仑	8mg/(m²·d)	口服，第1～4天	
	泼尼松	60mg/(m²·d)	口服，第1～14天	
VBAP	长春新碱	1mg/(m²·d)	静脉推注，第1天	每3周重复给药共1年
	卡莫司汀	30mg/(m²·d)	静脉滴注，第1天	
	多柔比星	30mg/(m²·d)	静脉推注，第1天	
	泼尼松	60mg/(m²·d)	口服，第1～4天	
MOCCA 改良M2	长春新碱	0.03mg/kg	静脉推注，第1天	每5周重复给药共半年
	环磷酰胺	10mg/kg	静脉推注，第1天	
	洛莫司汀	100mg	口服，第1天	
	美法仑	0.25mg/kg	口服，第1～4天	
	甲泼尼龙	0.8mg/kg	口服，第1～14天	

4. 维持治疗　MM在取得初次缓解后是否需要长期维持治疗尚无一致看法。多数人认为维持治疗不能延长生存期，残留肿瘤细胞增殖能力降低，对化疗不敏感，且长期化疗易抑制骨髓造血和正常免疫功能，增加肿瘤细胞耐药性和第二肿瘤发生的机会。但也有人认为不维持治疗者特别是ⅢB、轻链型和（或）起病时有高钙血症者极易1～2年内早期复发。对Ⅰ期患者经12～24个月诱导治疗后M蛋白完全消失者可以不予维持治疗，但要定期随访。

5. 难治和复发患者的治疗　大约20%～40%的患者一开始对诱导化疗即无反应，为难治性MM。复发和难治患者对再次化疗反应差。采用的治疗方案包括：①单药化疗：中剂量美法仑（50mg/m²）、环磷酰胺持续静脉滴注

（200mg/m² 连用 7 天）；②联合化疗：VAD 对大约 50%的复发患者可取得再次缓解，对大约 25%的难治病例有效；MOCCA 方案总有效率接近 50%；对 VAD 耐药者可采用大剂量美法仑（200mg/m²）或地塞米松（40mg/d，每周 4 天），加用顺铂或依托泊苷的联合化疗，但治疗相关死亡率较高。

（二）放射治疗

1. 局部放疗　对于减轻疼痛，解除压迫症状，可采用单次或分次放疗，剂量为 8～10Gy；如用于消除瘤体，剂量通常为 30～35Gy。

2. 全身照射　主要用于造血干细胞移植的预处理。

（三）造血干细胞移植　凡年龄≤65 岁，一般情况好，可适宜自体造血干细胞移植，合适的患者应避免使用烷化剂和亚硝基脲类药物。预处理方案采用大剂量美法仑，自体干细胞移植可使 50%的患者获得完全缓解，无复发生存的中位时间为 2 年，中位生存时间达 4 年，但自体外周血移植物中含有一定量的骨髓瘤细胞及骨髓瘤前体细胞，它们是移植后复发的可能根源，因此常采用分离纯化 $CD34^+$ 造血干细胞进行自体移植；异基因骨髓移植可望治愈部分患者。

20

（四）其他治疗

1. 干扰素-α 治疗　采用 MM 细胞系和 MM 骨髓浆细胞研究均证明干扰素-α（INF-α）对该病有效。INF-α 能降低骨髓瘤细胞标记指数和体外克隆形成。临床用于 MM 疗效评定结果尚不一致，初治患者单用 INF-α 有效率约 30%，化疗或移植后病情平稳者、作为联合化疗的辅助治疗应用 INF-α 可使反应持续时间显著性延长。对一线治疗有效的患者最有可能得益于 IFN-α 的维持治疗，且 5%～10%的患者可获得显著的无进展生存和总生存期的延长。

2. 三氧化二砷（亚砷酸）　药理浓度的亚砷酸对 MM 细胞系和患者瘤细胞也有抑制生长和诱导凋亡效应。As_2O_3 和地塞米松都阻滞 NF-κB 的活化，通过活化 Caspase9 诱导 MM 细胞凋亡，有发现亚砷酸也作用于骨髓微环境，抑制 MM 细胞和骨髓基质细胞的黏附。维生素 C 可降低细胞内谷胱甘肽提高亚砷酸的治疗作用，联合维生素 C 比单独用亚砷酸处理 MM 细胞凋亡增加。联用美法仑、亚砷酸、维生素 C（MAC 方案）治疗难治复发 MM 患者的Ⅱ期临床试验显示 48%的患者有治疗反应。亚砷酸联合地塞米松、维生素 C 治疗 17 名患者有 41%病情稳定，29%部分缓解，1 例达到完全缓解。常见的副作用是血细胞减少。

3. 免疫治疗　包括抗体介导的免疫治疗，主要为针对骨髓瘤细胞生长因子 IL-6 和针对细胞表面肿瘤相关抗原的单克隆抗体疗法；激活的 NK 细胞、T 杀伤细胞和树突状细胞的过继性细胞免疫治疗；特异性疫苗的主动免疫疗法和基因治疗。在大剂量化疗联合造血干细胞移植术后的微小残留病状态下，特异性疫苗将是最有希望根治 MM 的方法之一。

（五）对症及支持治疗　骨骼损害者应给予曲马多等药物镇痛、局部固定或骨科手术；产生脊髓压迫症状时应立即进行 CT 检查，甚至椎管造影，如为硬膜外浆细胞瘤压迫，则应加大化疗剂量及肾上腺皮质激素治疗，或采用局部放射治疗；如为椎骨破坏应及早进行椎板切开减压手术；高钙血症应补足水分，同时泼尼松口服 40～60mg/d，联用利尿剂和肌注降钙素促进钙的排出；双磷酸盐类药物包括氯膦酸（氯屈膦酸）、唑来膦酸或帕米膦酸二钠可抑制破骨细胞活性，减少骨质破坏，缓解骨痛，进行化疗的所有活动性 MM 患者，建议无论有无明显的溶骨性病变，都需要长期使用双膦酸盐，并根据肾功能调整剂量；保护肾功能是 MM 治疗的一个重要方面，有 Bence-Jones 蛋白尿者化疗期间应保持尿量在 2.5～3L/d，高尿酸血症可用别嘌醇 0.1g，每日 3 次口服。已有肾功能不全者可用利尿剂保持尿量，必要时可进行透析治疗，甚至在骨髓瘤病情控制下进行肾移植。静脉肾盂造影可加重肾损害，应视为禁忌。MM 患者在晚期贫血常较严重，可输注红细胞维持血红蛋白在 70～80g/L 左右。雄激素或促红细胞生成素亦可有效，特别是治疗前血液内促红细胞生成素水平降低者。MM 者易发生感染，尤其在化疗期间，可用肺炎球菌及流感疫苗接种预防感染。一旦发热或有感染迹象，应及早选用广谱抗生素给予足量治疗，对感染难以控制者，可静注丙种球蛋白。高黏滞综合征症状明显者可进行血浆分离，如果不能立即使用血浆置换，等容性的放血也许是有用的。

【预后】

MM 自然病程具有高度异质性，中位生存期 3～4 年，但有些患者可存活 10 年以上。影响预后的因素主要包括：骨髓瘤细胞的增殖能力强弱，肿瘤负荷量的高低，肾功能受损与否。浆细胞标记指数>1，为独立的预后因素；骨髓瘤细胞为分化差的原浆细胞者生存期短；临床分期Ⅲ期，血清 $β_2$-MG 升高，骨髓内浆细胞>20%预示较高的肿瘤负荷，预后差。血清 IL-6 及间接反映 IL-6 水平的 C 反应蛋白增高均为不良预后因素。MM 引起死亡的主要原因为感染、肾衰竭，其次为心肺疾患、恶病质及出血等。

参考文献

1. 刁兰萍，徐建民. 纯化自体外周血 $CD34^+$ 造血干细胞移植治疗 MM 的研究进展（综述）. 国外医学：输血及血液学分册，2001，24(1)：63-65.

2. 丁晔，徐建民. 多发性骨髓瘤耐药分子机制（综述）. 国外医学：输血及血液学分册，2001，24(6)：495-498.

3. 丁晔，徐建民. 蛋白酶体抑制剂 PS-341——治疗骨髓瘤的新方法（综述）. 国外医学：输血及血液学分册，2002，25(5)：405-407.

4. 翟文，邵宗鸿. 蛋白酶体抑制剂硼替佐米治疗血液恶性肿瘤的研究. 医学综述，2007，13(15)：1181-1182.

5. 中国医师协会血液科医师分会，中华医学会血液学分会，中国多发性骨髓瘤工作组. 中国多发性骨髓瘤诊治指南(2011 年修订). 中华内科杂志，2011，50(10)：892-896.

6. Ochiai N，Yamada N，Uchida R，et al. Combination therapy with thalidomide，incadronate，and dexamethasone for relapsed or refractory multiple myeloma. Int J Hematol，2005，82(3)：243-247.

7. Ferretti E，Lazzarino M. Zoledronic acid exerts its antitumor effect in multiple myeloma interfering with the bone marrow microenvironment. Hematology，2005，10(3)：215-224.

8. Wang M，Weber DM，Delasalle K，et al. Thalidomide-dexamethasone as primary therapy for advanced multiple myeloma. Am J Hematol，2006，81(5)：385-386.

9. Berenson JR，Boccia R，Siegel D，et al. Efficacy and safety of melphalan，arsenic trioxide and ascorbic acid combination therapy in patients with relapsed or refractory multiple myeloma：a prospective，multicentre，phase Ⅱ，single-arm study. Br J Haematol，2006，135(2)：174-183.

第五节　淋巴浆细胞性淋巴瘤与 Waldenström 巨球蛋白血症

徐建民

淋巴浆细胞性淋巴瘤(lymphoplasmacytic lymphoma，LPL)是一种成熟 B 细胞肿瘤，肿瘤细胞由小 B 淋巴细胞、浆细胞样淋巴细胞和浆细胞组成，重要累及骨髓，有时也可累及淋巴结和脾，极少数病例也可无骨髓累及。绝大多数病例的肿瘤细胞分泌单克隆 IgM，但有<5%的 LPL 肿瘤细胞分泌 IgA 和 IgG，甚至有不分泌型 LPL。凡有累及骨髓的 LPL 并伴有血清单克隆 IgM 增多者称 Waldenström 巨球蛋白血症(Waldenströms macroglobulinemia，WM)，属浆细胞病范畴。因 IgM 分子量较大(950×10^3)，且常形成五聚体，故名巨球蛋白血症。WM 以高黏滞血症、肝脾大、血清单克隆 IgM 增多、骨髓象显示浆细胞样淋巴细胞弥漫性增生为特征，病因还不明确。据国外统计，WM 年发病率为 0.3/10 万，约占所有血液系统肿瘤的 1%～2%，为少见病。高加索人发病率较高，而非洲后裔发病率相对较低。本节仅讨论 WM。

【病因与发病机制】

有大量关于家族性发病的报道，在 WM 及其他 B 淋巴细胞增殖性疾病的多代中有高发的现象，可见本病与遗传因素有关。本病是否与环境因素有关还不肯定。感染、自身免疫病或特殊职业暴露所引起的慢性抗原刺激与 WM 没有明确的关系。关于丙型肝炎病毒(HCV)、人类疱疹病毒 8(HHV-8)与 WM 之间相互关联的证据仍有争议。

【临床表现】

WM 发病年龄为 25～92 岁，中位年龄 63～68 岁，男性占 55%～70%。临床表现主要由血清单克隆 IgM 增高及肿瘤细胞浸润所致。早期症状通常不明显且无特异性，最常见的是疲乏、厌食及体重下降。在疾病进展前数年就可出现雷诺现象及周围神经症状。少数患者以肝脾、淋巴结肿大为主要表现。紫癜常与冷球蛋白血症有关，少数与轻链淀粉样变性有关。

血清单克隆 IgM 增高可引起下列临床表现：①单克隆 IgM 本身的黏滞性可引起高黏滞综合征，临床表现为疲乏、头痛、视力模糊、黏膜出血倾向和意识障碍以至昏迷。②单克隆 IgM 低温状态下沉淀可导致Ⅰ型冷球蛋白血症，临床表现为雷诺现象、手足发绀、皮肤坏死、溃疡、紫癜和寒冷性荨麻疹。③单克隆 IgM 与多种凝血因子形成复合体，影响凝血因子功能，IgM 覆盖血小板表面，影响血小板功能及高黏滞血症损伤微血管等因素，可引起出血倾向，可有瘀斑、紫癜、黏膜出血和脑出血(少见)。④单克隆 IgM 可引起多种神经病变，因 IgM 可与髓鞘磷脂相关糖蛋白(MAG)结合引起。主要表现为周围神经病，引起四肢对称性感觉运动障碍，也可引起单神经病(垂足或垂腕)及局限性中枢神经系统损害。⑤单克隆 IgM 还可与红细胞抗原反应引发自身免疫性溶血性贫血，冷凝集溶血性贫血，临床表现为轻度、慢性溶血性贫血，遇冷加重，伴雷诺现象，手足发绀及网状青斑。⑥单克隆 IgM 在组织内沉积可引发以下病变：单克隆 IgM 在皮肤、消化道和肾内的非结晶物聚集可引起特异性器官功能障碍，主要表现有皮损(大疱性皮肤病、四肢丘疹)、消化道症状(腹泻、吸收不良、出血)和肾脏表现(轻度、可逆性蛋白尿，肾功能损害)；淀粉样纤维(轻链)沉积可引起轻链淀粉样变，临床表现为疲乏、体重下降、眶周紫癜、水肿、肝大和巨舌，也可表现为肾脏、心脏、肝脏、周围感觉及自主神经受累引起的功能障碍。

【实验室检查】

1. 血象　贫血是有症状的 WM 患者最常见的表现，原因较多，骨髓肿瘤细胞浸润，红细胞寿命轻度缩短、造血功能破坏、溶血、血容量中度增加及消化道出血均可导致贫血。通常为正细胞正色素性贫血，红细胞呈缗钱样排列。偶见严重的血小板减少症，但通常白细胞和血小板计数是正常的。几乎所有 WM 患者的红细胞沉降率增快(因巨球蛋白血症)。WM 凝血时间延长。

2. 骨髓检查　WM 因累及骨髓，因此骨髓穿刺可“干抽”，因此必须进行骨髓活检。根据骨髓浸润的形式将其分为 3 个亚型：①淋巴浆细胞样型(占 47%)，由浆细胞样分化的小淋巴细胞构成，呈结节型；②淋巴浆细胞型(占 42%)，主要由小淋巴细胞和成熟浆细胞混合构成，肥大细胞也可明显存在，呈间质性或结节样；③多形型，细胞类型多，包括小淋巴细胞、浆细胞样细胞、浆细胞、大变形细胞及含有丝分裂的免疫母细胞。核内过碘酸-Schiff(PAS)反应阳性，阳性物质为沉积在核周或在核内空泡中的 IgM 所组

成的 Dutcher-Fahey 小体，偶尔在淋巴细胞内也可看到。

3. 免疫学检查　WM 的淋巴样浆细胞表达全 B 细胞标志物（CD19、CD20、CD22）、胞质 Ig、FMC7、BCL-2、PAX5、CD38 和 CD79α，5%～20%的患者表达 CD5。CD10 和 CD23 一般不表达。用高分辨蛋白电泳与免疫固定电泳同时检测患者的血清和尿，以鉴别单克隆 IgM 蛋白。75%～80%的患者单克隆 IgM 轻链为 κ 型，血清单克隆 IgM 浓度在 15～45g/L 之间。虽然本周蛋白尿常见，但仅有 3%的患者 24 小时本周蛋白尿超过 1g。约 60%WM 患者的 β_2-微球蛋白（β_2-MG）升高（>3mg/L）。凡有肾病综合征、心肌病、肝大或周围神经病变的患者都应检测有否轻链淀粉样变性。约 10%患者可检出冷球蛋白。Ⅱ型冷球蛋白血症常合并有类风湿因子活性增加及 C4 下降（<0.08g/L）。

4. 细胞遗传学检查　WM 常见的细胞遗传学异常有染色体缺失 del(6q)（占 55%）、4 或 5 号染色体三体、8 号染色体单体。

5. 血黏滞性测定　如果患者出现高黏滞综合征的表现，应检查血黏滞性。全血黏滞性测量中低切变率是提示 WM 患者血流动力学改变的最好指标，由于 M 蛋白与高黏滞综合征相关，且与临床症状相关，M 蛋白高低可作为血浆置换的指征。眼底镜检查也是诊断高黏滞性的方法，可见视网膜血管扩张呈结节状，伴渗出、出血、视乳头水肿。

【诊断与鉴别诊断】

根据临床表现及实验室检查，WM 不难作出诊断。但应与以下疾病相鉴别：血清 IgM 增多相关疾病、IgM 意义未明的单克隆丙种球蛋白血症、其他 B 淋巴细胞增殖性疾病、μ 重链病、IgM 型骨髓瘤等。特别是和其他小 B 细胞淋巴瘤有骨髓浸润伴浆样分化病例的鉴别。

【治疗】

WM 第二次国际专题研讨会把烷化剂（如苯丁酸氮芥）、核苷类似物（克拉屈滨或氟达拉滨）及利妥昔单抗作为 WM 初治的理想选择。并根据患者的年龄，是否存在血细胞减少及是否要自体移植个体化选择药物。若需自体移植，就要慎用烷化剂和核苷类似物。

1. 烷化剂　单用烷化剂或联合糖皮质激素是最常用方案。可连续给药每天服用苯丁酸氮芥（瘤可宁）0.1mg/kg，也可间断给药 0.3mg/kg，连用 7 天，6 周为一疗程。在前瞻性的随机对照研究中发现间断给药的中位缓解期较连续给药长，但总缓解率和中位总存活期无明显差异。此外，间断给药的患者骨髓增生异常综合征及急性髓细胞白血病的发生率较连续给药者多，目前更倾向于使用连续给药方案。口服瘤可宁（8mg/m²）联合泼尼松（40mg/m²），共 10 天，6 周为一疗程，72%的患者获得缓解（即血清 IgM 下降 50%以上）。美法仑、环磷酰胺联合糖皮质激素方案总的缓解率和缓解持续时间稍高。凡年龄>60 岁的男性、有明显症状、血细胞减少者烷化剂治疗效果较差。

2. 核苷类似物　单用克拉屈滨，每日持续 2 小时静脉注射或皮下注射 5～7 天，可使 40%～90%初治患者获得主要缓解，达到缓解的中位时间为 1.2～5 个月。初治和曾经治疗过的 WM 患者用 5 天给药方案每天注射氟达拉滨，其总缓解率分别为 38%～100%及 30%～40%，达到缓解所需要的中位时间为 3～6 个月，与克拉屈滨相似。尽管用核苷类似物作为一线治疗的缓解率较高，缓解持续时间较长，但总存活率并无改变。长期使用核苷类似物常导致骨髓抑制，并且免疫抑制持续时间较长。

3. 单克隆抗体　利妥昔单抗的应用比较普遍。多项回顾性和前瞻性研究显示，用标准剂量利妥昔单抗（375mg/m² 静脉注射，每周 1 次，共 4 周）治疗初治及难治的 WM 患者，27%～75%的患者获得主要缓解。对疗效不显著者可延长使用利妥昔单抗时间，即 3 个月后再重复注射 4 周，主要缓解率可达 44%～48%。利妥昔单抗耐受性较好，骨髓抑制作用较轻。部分患者在初治输注利妥昔单抗时，血清 IgM 会一过性升高，其机制尚不清楚，这种 IgM 升高并不预示着治疗失败，且多数患者在 12 周后血清 IgM 就会回到其基线水平。当血清 IgM≥50g/L 或血清黏滞性>3.5cp 时，并发高黏滞相关症状的危险增加，对这些患者在利妥昔单抗治疗前应进行血浆置换。应用利妥昔单抗、克拉屈滨和环磷酰胺联合治疗 17 例初治的 WM 患者，94%获得主要缓解，其中 18%达完全缓解，平均随访 21 个月，无一例复发。

4. 沙利度胺　沙利度胺单药治疗 20 例初治或经治的 WM 患者，5 例（占 25%）获得主要缓解。

5. 高剂量化疗及干细胞移植　8 例年龄在 45～69 岁的经治 WM 患者接受了预处理为美法仑联合全身放疗的自体移植，均移植成功，8 例患者均获缓解，其中 7 例获主要缓解，1 例达完全缓解，缓解持续时间为 5～77 个月。

【预后】

WM 是一惰性、进展较慢的疾病，其预后差别较大。大宗研究显示中位存活期为 5～7 年。单一变量分析表明：老年男性、体重下降、冷球蛋白血症、血清白蛋白降低、血细胞计数减少、高血清 β_2-MG、IgM>40g/L 及高黏滞性与预后不良有关。对于 β_2-MG 含量较低及血红蛋白相对稳定且无症状的患者可长期观察而无须治疗。接受治疗的 WM 患者中，有 6%在疾病的终末前期演变成弥漫性大细胞淋巴瘤，通常为免疫母细胞型（Richter 综合征）。使用烷化剂治疗的 WM 患者还可继发急慢性髓细胞白血病，但较为罕见。

参考文献

1. 陈文明. 华氏巨球蛋白血症诊断与治疗进展（综述）. 中国实

用内科杂志，2007，27(19)：1502-1506.

2. Treon SP，Hunter ZR，Aggarwai A，et al. Characterization of familial Waldenströms macroglobulinemia. Ann OncoL，2006，17(3)：488-496.

3. Vijay A，Gertz MA. Waldenströms macroglobulinemia. Blood，2007，109(12)：5096-5103.

4. Henry T，Fonseca R. Genomic and proteomics in multiple myeloma and Waldenströms macroglobulinemia. Curr Opin Hematol，2007，14(4)：369-374.

第六节 其他浆细胞病

徐建民

浆细胞病(plasma cell disorders)是由单克隆浆细胞增生引起的恶性肿瘤或有可能发展为恶性的一组疾病。增生的单克隆浆细胞来源于B淋巴细胞，合成和分泌过量的单克隆(结构均一的)免疫球蛋白是浆细胞病共有的特征。

单克隆免疫球蛋白(monoclonal proteins，M蛋白、骨髓瘤蛋白或副蛋白)由两条同型或同亚型的重链和两条同型的轻链组成。免疫球蛋白(Ig)分为五类：IgG的重链为γ，IgA为α，IgM为μ，IgD为δ，而IgE的重链为ε。IgG有四种亚类，IgA有两种亚型。五种Ig的轻链只有两型κ和λ。正常人血液中的Ig是不均一的，主要存在于γ球蛋白区内。而M-蛋白在血清醋酸薄膜电泳中形成异常浓集带，经测光密度仪描绘出一高而窄的尖锋，它们常在γ区内，但也可见于β或$α_2$区内。多克隆免疫球蛋白增多出现一宽底的峰，常限于γ区内(图20-5-1)。单克隆与多克隆免疫球蛋白增多的鉴别十分重要，前者有可能为肿瘤性疾病，后者主要是炎症性疾病的反应。醋酸薄膜电泳是临床上筛选单克隆免疫球蛋白常用方法，免疫电泳可确定免疫球蛋白的类型，高分辨凝胶免疫电泳则更为敏感。

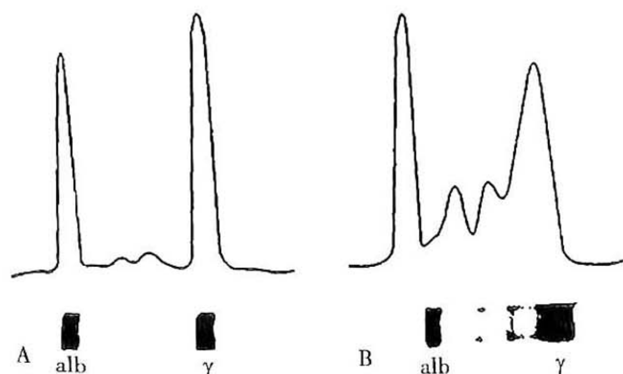


图20-5-1 血清蛋白醋酸薄膜电泳密度计描绘图

A. 单克隆免疫球蛋白(M-蛋白)在γ带形成高而尖的峰

B. 多克隆免疫球蛋白在γ带形成宽底峰

浆细胞病的M蛋白主要有三种：①完整的免疫球蛋白分子；②游离轻链κ或λ单独或与具有同样轻链的免疫球蛋白分子同时存在；③仅有重链片段而无轻链。M蛋白的量与产生M蛋白的浆细胞数量呈正相关，是评价肿瘤负荷的指标，临床常用免疫扩散法测定。

浆细胞病包括多发性骨髓瘤、巨球蛋白血症、重链病、未定性单克隆免疫球蛋白病、冷球蛋白血症和原发性淀粉样变性。除浆细胞病外，M蛋白也可见于：淋巴细胞增殖性疾病、某些白血病或肿瘤、自身免疫性疾病、慢性感染、肝硬化、周围神经病变和黏液水肿性苔藓等。多发性骨髓瘤和华氏巨球蛋白血症已分别在本章第四节和第五节中叙述，本节主要介绍重链病、意义未明的单克隆免疫球蛋白血症及冷球蛋白血症。

一、重链病

重链病(heavy chain diseases，HCD)是一组少见的淋巴浆细胞恶性增生性疾病。其特征是血清和(或)尿中存在由单克隆免疫球蛋白重链形成的M蛋白，这些缺乏轻链的游离的免疫球蛋白重链往往结构不完整，有明显的氨基酸缺失或其他长度不等的内部缺失。重链部分缺失，与轻链无共价结合，可能的原因是轻链合成缺乏或者重链和轻链不能形成二硫键结合。按不同的重链类型，本病主要有以下四型。

(一) γ重链病 γ重链病也称为IgG重链病，Fc碎片病或Franklin病。患者多为老年人，女性多于男性。临床表现与淋巴瘤相似，常见发热，肝脾和淋巴结肿大。贫血常见，少数可存在Coombs试验阳性的溶血性贫血。约1/4的患者有腭部红斑及水肿，一般无骨质破坏。此类γ重链在血清蛋白电泳中常见一类似于多克隆球蛋白的宽底带，可分属于IgG的4个亚型，以IgG 3亚型的重链最常见，常有明显的氨基酸包括CH1区缺失。尿内可查得蛋白质，一般<1g/d。骨髓和淋巴结内可见异常的淋巴细胞、浆细胞或浆细胞样淋巴细胞增多。组织学表现可变化多样，亦可见淋巴瘤或骨髓瘤样改变，有的亦可无淋巴、浆细胞增生的证据。患者病情轻重不一，仅对有症状者需要治疗，环磷酰胺、长春新碱和泼尼松等可使症状暂时缓解。无效者亦可加用柔红霉素等。

(二) α重链病 α重链病也称为IgA重链病，是HCD中最常见的类型。本病多见于卫生条件相对较差的不发达国家，可能原因是当地胃肠道感染较常见。发病年龄较轻，多为20～30岁，男性约占60%。临床上αHCD可分为肠型和肺型，绝大多数αHCD为肠型，常累及胃肠道引起较严重的慢性腹泻、吸收不良、脂肪痢和体重减轻。常有发热，在青少年可出现生长延迟。杵状指和肠系膜淋巴结病常见，后者有时表现为腹部肿块，但浅表淋巴结肿大少见。25%的患者中度肝大，脾大较少见。可出现低白蛋白血症引起的腹水和外周水肿。肺型αHCD极少见，以呼吸困难为主要表现。主要的病理改变是小(空)肠黏膜、肠系膜及主动脉旁淋巴结内有大量的淋巴

细胞和浆细胞浸润，肠黏膜绒毛萎缩。外周淋巴结、肝、脾和骨髓骨骼常不受累。约半数患者血清蛋白电泳是正常的，其余的可在 α_2 和 β 区中出现不明显的宽带。本病诊断的主要依据是用免疫学的方法证实患者血清、浓缩尿或肠分泌物中存在单克隆的 α 重链。α 重链病临床经过不完全相同，但多为进行性的，预后较差。用苯丙氨酸氮芥、环磷酰胺和泼尼松治疗可能有效。手术治疗适用于局部或者巨块型淋巴瘤。改善营养及减少肠道病原体感染对本病的预防和控制有重要作用。目前亦有学者认为本病并非肿瘤性疾病，而是机体对肠道感染的一种异常免疫反应，抗菌药物也可能缓解症状。

（三）μ 重链病　μ 重链病也称为 IgM 重链病。本病以血清中存在单克隆 μ 重链片段为特征。患者有肝、脾及腹腔淋巴结肿大，可合并有慢性淋巴细胞白血病或淋巴瘤。μHCD 临床表现通常为全身症状，如体重减轻、贫血、反复感染，有时伴有发热。几乎所有患者都有脾大，肝大也很常见。浅表淋巴结肿大可见于 40% 的患者。骨髓内有空泡的浆细胞和幼淋巴细胞增多。血清蛋白电泳可正常，但常有低丙种球蛋白血症，亦可有 μ 链形成的小量 M 蛋白。约 2/3 的患者出现本周蛋白尿。烷化剂和肾上腺皮质激素治疗可有部分疗效。μ 重链病病程长短不一，短者仅数月，长者可数年。

（四）δ 重链病　δ 重链病迄今为止全世界仅报道 1 例。患者表现为多发性骨髓瘤的临床特征，颅骨溶骨性破坏，骨髓浆细胞增多，快速进展至肾衰竭而死亡；患者血清可检测到聚合的 δ 重链片段，但没有确定的测序结果。

二、意义未明的单克隆免疫球蛋白血症与继发性单克隆免疫球蛋白血症

意义未明的单克隆免疫球蛋白血症（monoclonal gammopathy of undetermined significance，MGUS）国内也有学者称之为未定性单克隆免疫球蛋白病，是指患者血清中出现单克隆免疫球蛋白（M 蛋白），但无恶性浆细胞病，也无引起 M 蛋白增多的其他疾病。本病约占有 M 蛋白患者的一半以上，发病率随年龄增长而增高。50 岁以上约有 1%，70 岁以上 3%，90 岁以上可高达 15%。患者多数无明显症状，常因其他疾病就诊而发现。M 蛋白多为 IgG，IgA 和 IgM 共占 1/4 左右。MGUS 的特征是血清 M 蛋白浓度增高，但 IgG 一般＜30g/L，如为 IgA 或 IgM 则＜10g/L；骨髓内浆细胞比例＜5%，且均为成熟浆细胞，形态正常；尿内没有或仅有微量的 M 蛋白；不存在溶骨性病变、贫血、高血钙和肾功能不全，上述特征有助于和其他浆细胞病鉴别。面色苍白、骨痛和软组织肿块提示骨髓瘤；肝脾大、紫癜和水肿为华氏巨球蛋白血症或淀粉样变的特征性表现。伴发于非浆细胞疾病的单克隆免疫球蛋白血症（称继发性单克隆免疫球蛋白血症，secondary monoclonal gammopathy）则有原发病的疾病特征，继发性者可见于下列疾病：获得性免疫缺陷综合征或器官移植之后的免疫缺陷、慢性肝病（尤其是丙型肝炎病毒所致）、慢性感染、类风湿关节炎等风湿自身免疫性疾病、血液病如慢性粒-单核细胞白血病（CMML）、慢性中性粒细胞白血病（CNL）、淋巴瘤等、内分泌系统疾病如甲状旁腺功能亢进、黏液性水肿、肿瘤、坏疽性脓皮病等。部分患者经多年随访，M 蛋白量稳定且不出现其他异常症状，少数 M 蛋白量可渐增高，但无恶变征象。经长期随访，MGUS 患者约有 40% 可发展为恶性淋巴浆细胞病，其中以多发性骨髓瘤最为常见。IgG 和 IgA 型 MGUS 以转化为 MM 及相关疾病为特征，IgM 型 MGUS 大多转化为华氏巨球蛋白血症、恶性淋巴瘤。近来游离轻链比值被用来预测 MGUS 疾病进展，而不依据血清单克隆球蛋白的质量浓度和亚型。正常游离轻链比值为 0.26～1.65，异常游离轻链比值定义为低于 0.26（提示 λ 链过量）或高于 1.65（提示 κ 链过量），作为克隆性增殖的标志。在一项研究中，比值异常者 20 年的恶性转化风险为 35%，而比值正常者仅 13%。被排除和未被证实有意义的指标为 β_2-微球蛋白和多克隆 Ig 减少，而后者在 MGUS 患者中占 25%。根据上述指标进行危险度分组，高危组：血清游离轻链比值异常、非 IgG 型和血清 M 蛋白＞15g/L，20 年疾病进展的风险为 58%；低危组：无上述危险因素，20 年疾病进展的风险为 5%。约 40%MGUS 为低危，疾病进展的终身风险非常低。要强调的是，MGUS 不是最终诊断，无须特殊治疗，但应坚持长期随访、定期评估。有报道患者从发现 M 蛋白至转变为恶性，间隔的中位时间是 10 年（2～29 年）。

三、冷球蛋白血症

冷球蛋白是血清中一组异常的免疫球蛋白，其特点是在低于体温的温度时能从血清中沉淀析出，当温度回复到 37℃时，沉淀可以再溶解。冷球蛋白有 3 型：Ⅰ型（单克隆性）、Ⅱ型（单克隆和多克隆混合型）和Ⅲ型（多克隆性）。因此冷球蛋白血症（cryoglobulinemia）可分 3 型：①Ⅰ型冷球蛋白血症：最常见为单克隆 IgM 或 IgG 型，多数无症状，当单克隆冷球蛋白在 10～20g/L，遇冷会引起高黏滞综合征和血管炎表现，有紫癜、雷诺现象和皮肤溃疡。常伴巨球蛋白血症、多发性骨髓瘤或 MGUS。②Ⅱ型冷球蛋白血症：系单克隆 IgM 和多克隆 IgG 混合型，混合型冷球蛋白量常＜2g/L，主要引起血管炎表现，并可引起累及器官（皮肤、肾脏或周围神经等）的表现。多数病例可合并丙型病毒性肝炎，并无克隆性浆细胞病证据。③Ⅲ型冷球蛋白血症：主要见于慢性感染或炎症性疾病。

参考文献

1. 侯健. 重链病的诊断与治疗(综述). 中国实用内科杂志, 2007,27(19):1499-1502.

2. Yanai M, Maeda A, Watanabe N, et al. Successful treatment of mu-heavy chain disease with fludarabin monophosphate: a case report. J. Int J Hematol, 2004, 79(2):174-177.

3. Kyle RA, Themeau TM, Rajkumar SV, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med, 2006, 354(13):1362-1369.

4. Landgren O, Gridley G, Turesson I, et al. Risk of monoclonal gammopathy of undetermined significance(MGUS) and subsequent multiple myeloma among African American and white veterans in the United States. Blood, 2006, 107(3):904-906.

5. Blade J. Monoclonal gammopathy of undetermined significance. N Engl J Med, 2006, 355:2765-2770.

第七节　淋巴结肿大与脾大

谢彦晖

一、淋巴结肿大

淋巴结是外周免疫器官，是淋巴细胞增殖与分化的场所。正常淋巴结很小，直径多在0.2～0.5cm之间，呈豆形或椭圆形，质地柔软，扁平，表面光滑，无压痛，与周围组织无粘连。正常人浅表淋巴结除颌下、颈、腋下及腹股沟外，一般均不易扪及。健康儿童和青少年在下颌可及<1cm的淋巴结，质地软，扁平，健康成人在腹股沟可及1～2cm质地软扁平的淋巴结。如浅表淋巴结直径超过1.5cm以上，外形改变，质地异常者称为淋巴结肿大(lymphadenectasis)。深部淋巴结肿大须借影像学检查才能发现，临床上常见肺门及纵隔的气管、支气管旁及气管分叉部，以及腹膜后主动脉旁和肠系膜淋巴结肿大。超声检查以直径>2cm的淋巴结算淋巴结肿大，CT检查判断深部淋巴结肿大常以1.5cm作为淋巴结肿大与否的界限。

【病因】

(一)局限性淋巴结肿大(localized lymphadenopathy) 局限性淋巴结肿大是指一个引流区域的累及。常由引流区域组织或器官的非特异性炎症引起，因此可以从肿大淋巴结所引流的区域寻找炎症病灶，亦可由淋巴结引流部位的恶性肿瘤淋巴道转移而来。组织细胞增生性坏死性淋巴结炎(Kikuchi病)常见颈部淋巴结肿大。Castleman病(巨大淋巴结增生)的局灶型常为单个胸、腹腔或浅表淋巴结缓慢肿大，形成巨大肿块。淋巴结结核也常引起局限性淋巴结肿大，最常见是颈部淋巴结结核。动物咬伤部位引流的局部淋巴结也可引起肿大，如猫抓病、鼠咬热、蛇咬伤等。

(二)全身性淋巴结肿大(disseminated lymphadenopathy) 全身性淋巴结肿大系指至少有两个以上非毗连区域的淋巴结同时肿大。引起全身性淋巴结肿大的病因众多，归纳起来可因各种感染病原体直接侵犯淋巴结或因感染引起的免疫反应而肿大，亦可因过敏反应或自身免疫性疾病引起淋巴结肿大，或由于肿瘤性疾病侵犯淋巴结，或因淋巴结髓外造血而肿大(表20-5-16)。

表20-5-16　淋巴结肿大的病因

一、病毒感染	6. 皮肌炎
1. 传染性单核细胞增多症(EB病毒)	7. 血清病
2. 传染性淋巴细胞增多症	8. 移植物抗宿主病
3. 艾滋病(AIDS)	9. 原发性胆汁性肝硬化
4. 风疹	10. 自身免疫性淋巴增殖综合征
5. 麻疹	九、造血系统疾病
6. 病毒性肝炎	1. 白血病
7. 巨细胞病毒感染	2. 淋巴瘤
8. 水痘-带状疱疹	3. 血管免疫母细胞淋巴结病(免疫母细胞T细胞淋巴瘤)
二、细菌感染	4. 恶性组织细胞病
1. 布鲁菌病	5. Waldenström巨球蛋白血症
2. 白喉	6. 重链病
3. 结核病(血行播散)	7. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症
4. 麻风病	8. 类脂质沉积症
5. 兔热病(土拉伦斯菌病)	9. 骨髓纤维化
6. 鼠疫	10. Castleman病
7. 皮肤炭疽	11. 窦性组织细胞增生伴巨大淋巴结病(Rosai-Dorfman病)
8. 鼻疽病	12. 淋巴瘤样肉芽肿病
9. 非典型分枝杆菌感染	十、其他
三、螺旋体感染	1. 药物反应：肼屈嗪、别嘌醇、苯妥英、卡马西平、药物热
1. 梅毒	2. 结节病
2. 钩端螺旋体病	3. 组织细胞增生性坏死性淋巴结炎(Kikuchi病)
四、寄生虫感染	4. 淀粉样变
1. 弓形虫病	5. Kimura病
2. 黑热病	6. 严重高甘油三酯血症
3. 丝虫病	7. 内分泌疾病　甲状腺功能亢进
4. 锥虫病	8. 淋巴结炎性假瘤
五、真菌感染	9. 淋巴结转移癌
1. 组织胞浆菌病	10. 皮肤病性淋巴结炎
2. 球孢子菌病	11. 疫苗接种
六、衣原体感染　性病性淋巴肉芽肿	
七、立克次体感染　猫抓病	
八、免疫性疾病	
1. 系统性红斑狼疮	
2. Still病	
3. 干燥综合征	
4. 类风湿关节炎	
5. 混合结缔组织病	

【诊断与鉴别诊断】

(一)病史 咽痛、咳嗽、发热、盗汗、乏力、消瘦和淋巴结疼痛以及患者的年龄、性别、职业、动物接触史、性行为和用药史等病史对淋巴结肿大的鉴别诊断很有帮助。急性淋巴结肿大且有疼痛伴有发热者大多系感染性疾病所致,可从淋巴引流区域发现病灶如颌下和颈淋巴结肿大常由化脓性扁桃体炎、齿龈炎引起;耳后淋巴结肿大常由头皮和耳后皮肤炎症引起;颌下淋巴结肿大常由面部炎症引起;滑车上淋巴结肿大常由手和前臂感染可引起;胸壁、乳腺炎症可引起腋窝淋巴结肿大;会阴、小腿、足部感染、恙虫病、一期梅毒、性病淋巴肉芽肿可引起腹股沟淋巴结肿大。淋巴瘤也可发热,表现为周期性常伴有盗汗和消瘦。组织细胞增生性坏死性淋巴结炎(histocytic necrotizing lymphadenitis)常见于年轻女性,伴发热和淋巴结肿痛,来势凶猛,自然消退,预后良好。儿童与年轻成人多为良性淋巴结肿大,年龄大于50岁肿瘤引起的淋巴结肿大可能性较大。国外有一项研究调查了2556例不明原因的淋巴结肿大,其中只有1.1%为肿瘤所致,而年龄大于40岁的淋巴结肿大的患者其肿瘤的风险为4%,年龄小于40岁只有0.4%。肿瘤性淋巴结肿大常有进行性发展的特点,癌肿转移的淋巴结肿大在其淋巴结引流区域可找到原发灶。如左锁骨上窝淋巴结肿大常由胃癌转移而来;右锁骨上窝或腋窝淋巴结肿大常由肺癌转移而来;腋窝淋巴结肿大也可由乳腺癌转移而来;腹股沟淋巴结肿大可由阴茎或睾丸肿瘤或下肢肿瘤转移来;颈淋巴结肿大常由甲状腺癌或鼻咽癌转移而来。纵隔淋巴结肿大可引起咳嗽、肺不张、颈交感神经麻痹综合征、上腔静脉压迫征;肝门淋巴结肿大,压迫总胆管引起黄疸;腹膜后淋巴结肿大可引起下肢、会阴部水肿。病史较长的慢性淋巴结肿大可由慢性感染,尤为特异性感染如结核等引起,也可由结缔组织病所致。

(二)淋巴结触诊 淋巴结触诊对浅表淋巴结肿大的鉴别甚有价值,可依据淋巴结肿大的部位、大小、数目、外形、硬度、压痛、活动度和局部皮肤表现进行综合分析。急性炎症性淋巴结最初肿大时多柔软、有压痛和痛感,表面光滑、无粘连,一般不引起巨大淋巴结肿大,应用抗生素治疗多能很快消退;慢性者稍硬,延时较久,但最后仍能缩小至消退。淋巴结结核引起淋巴结肿大多发生在颈血管周围,大小不一,有时成串,可互相粘连或与周围组织粘连,如发生干酪样坏死,亦可触到波动,晚期常溃破,不易愈合而形成瘘道,愈合后形成不规则瘢。形成破溃瘘道和瘢痕还见于放线菌病,但一般不出现在淋巴瘤和转移癌。恶性淋巴瘤引起的淋巴结肿大常为无痛性,质如硬橡皮,呈块状,可以融合,如生长很快的淋巴瘤淋巴结肿大也可有疼痛。恶性肿瘤转移的淋巴结肿大常质坚硬,固定,一般无压痛。有研究调查213例不明原因淋巴结肿大成人患者,几乎没发现淋巴结大小<$1.0cm^2$(1.0cm×1.0cm)为肿瘤所致,多为良性或非特异性病因所致,在$1.0cm^2$至$2.25cm^2$间有8%为肿瘤所致,而>$2.25cm^2$(1.5cm×1.5cm)患者的38%为恶性肿瘤所致。组织细胞增生性坏死性淋巴结炎的淋巴结肿大好发于颈部,一般直径<3cm,伴压痛。全身病毒感染和结缔组织病的淋巴结肿大常数目多,保持外形,大小相差不多,且不会有显著肿大。

(三)影像学诊断 深部淋巴结肿大的诊断和鉴别诊断需要借助于影像学检查。超声检查常用于浅表淋巴结和后腹膜淋巴结检查,尤其在颈部淋巴结肿大检查意义较大,在鉴别头颈部肿瘤中如发现长径/短径比例<2.0区分良性和恶性有较好的敏感性和特异性,超声检查方便可用于治疗效果随访。CT和磁共振成像对发现纵隔和腹膜后淋巴结肿大具有重要价值,并且可以根据成像的形态分析肿大淋巴结的性质。^{99m}Tc-Dextran淋巴显像较淋巴造影更方便,对淋巴瘤的诊断和分期以及诊断淋巴结癌肿转移都有重要帮助。^{67}Ga扫描对诊断纵隔淋巴瘤有高度灵敏性。正电子发射计算机断层显像CT扫描(PET-CT)对发现深部淋巴瘤病灶亦有很好的价值,并且可以判断深部淋巴结肿大的良恶性。PET-CT也用来随访淋巴瘤治疗效果。

(四)淋巴结穿刺涂片及淋巴结印片 系通过细胞形态学检查来诊断淋巴结病变,其缺点是不能判断正常淋巴结结构的破坏,对分化好的淋巴细胞淋巴瘤难以鉴别,因此诊断淋巴瘤宜选用淋巴结活组织检查并且取材要完整的淋巴结组织,但淋巴结穿刺涂片对确定癌肿淋巴结转移具有重要价值。淋巴结穿刺涂片的优点是可以通过穿刺获得标本,不需要通过淋巴结活组织检查手术,方便、易于操作,且诊断速度大大加快。淋巴结穿刺活检,取其淋巴结穿刺和活组织检查两方面优点,但对淋巴瘤的病理诊断和分型仍不及完整淋巴结活组织检查。淋巴结印片细胞形态学检查还可以补充病理组织学检查的不足。因此,建议做淋巴结活组织检查的同时做印片行细胞形态学检查。

(五)淋巴结活组织检查 是诊断淋巴结病变的金标准。不仅可通过病理形态学诊断,还可以进行免疫组化和选择相应的单克隆抗体对淋巴细胞的免疫表型进行分析,对淋巴结病变的诊断有很大提高。对原因不明的浅表淋巴结肿大,通过上述详细询问病史、淋巴结触诊综合分析,大多可以确定是采用短期观察和抗生素治疗,待发现淋巴结有进行性肿大时再考虑淋巴结活组织检查,或是马上要做淋巴结活组织检查。但如患者有焦虑怀疑有恶变可能,则宜马上进行淋巴结活组织检查。对原因不明的深部淋巴结肿大,因需要进行CT引导下深部淋巴结穿刺或通过纵隔镜、腹腔镜或剖腹探查进行深部淋巴结活组织检查,具有一定风险,因此必须严格掌握指征。一般认为应先进行详细的影像学检查,特别是PET-CT疑有恶性可能,并且淋巴结>2~3cm,有多个淋巴结肿大,宜做侵入性检查。

(六)血象及骨髓检查 对于明确血液恶性肿瘤所致的淋巴结肿大意义重大。

二、脾　　大

我国成年男性脾长平均 13.86cm，宽 8.64cm，厚 3.07cm；成年女性脾长平均 13.09cm，宽 8.02cm，厚 3.05cm。无论任何体位，正常脾在肋弓下，一般是不能触及的。如能触到脾下缘即属脾大（hypersplenotrophy）。但须注意确定脾大时宜除外脾下垂，后者亦可在肋缘下触及，见于内脏下垂患者或由左侧胸腔积液、积气致横膈下降所致，脾下垂者叩诊脾上界可降低。临床上判断脾大也可通过影像学诊断方法，如 B 超图像长径超过 10～11cm、厚径大于 4cm 可认为是脾大；CT 或 MRI 显像脾长径超过 5 个肋单元认为是脾大。临床上将脾大分为轻度、中度、高度肿大。肋缘下刚触及至肋下 3cm 以内属轻度肿大，3cm 至脐水平位置为中度肿大，超过脐水平则为高度肿大或称巨脾。

【病因与发病机制】

脾大的病因很多，按发生机制归纳起来可分为下述五类。

（一）感染性疾病所致脾大　伴脾大的急性感染性疾病包括传染性单核细胞增多症、病毒性肝炎、巨细胞病毒感染、伤寒与副伤寒、败血症、播散性结核、回归热、钩端螺旋体病及亚急性细菌性心内膜炎、AIDS、组织胞浆菌病、麻疹、疟疾等。因病原体刺激引起巨噬细胞与淋巴细胞增生，伴有充血而致脾大。伴脾大的慢性感染包括结核病、布鲁菌病、梅毒、真菌感染、锥虫病、慢性疟疾、黑热病、弓形虫病及血吸虫病等。直接侵犯脾的感染，如脾脓肿、脾结核性肉芽肿等。

（二）充血性脾大（congestive splenomegaly）　因脾静脉压力增高，脾血回流受阻，引起脾淤血，体积增大。常见于各种原因引起的慢性心功能不全、慢性缩窄性心包炎、肝静脉阻塞（Budd-Chiari 综合征）、各种原因所致的肝硬化及门静脉或脾静脉血栓形成等。充血性脾大常伴腹水。由于红髓内单核-巨噬细胞增生，小梁增厚，脾索增宽，故充血性脾大易伴有脾功能亢进。

（三）异常免疫反应所致脾大　类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、风湿热、白塞病、血清病、血管炎、药物热、甲状腺功能亢进症及白介素-2 治疗等因机体免疫功能异常亢进，使脾内淋巴细胞、巨噬细胞增生而出现脾大。Felty 综合征是指类风湿关节炎合并白细胞减少及脾大的特殊类型，患者在关节症状出现数月到数十年后出现中性粒细胞减少或缺乏伴感染，脾大为中至重度。

（四）血液疾病所致脾大　按发生机制可分为：

1. 红细胞在脾内破坏增加　贫血、黄疸伴脾大是慢性血管外溶血的典型临床表现。常见于遗传性球形红细胞增多症等先天性红细胞膜缺陷性疾病、珠蛋白生成障碍性贫血、异常血红蛋白分子病及自身免疫性溶血性贫血等。因为过量红细胞在脾内破坏，含铁血黄素在脾内沉积，血管内皮细胞增生，脾索增宽，血窦扩张而致脾大。

2. 脾髓样化生　骨髓纤维化、药物和放射线骨髓损害时脾可发生髓样化生，即脾恢复造血功能，充满早期造血细胞，同时伴有巨噬细胞增生，脾因而肿大。其他骨髓增生性疾病如真性红细胞增多症、原发性血小板增多症等，也可发生不同程度的脾髓样化生而引起脾大，当然真性红细胞增多症脾大的原因尚与血容量增多有关。

3. 血液恶性肿瘤细胞浸润　各类实体瘤很少转移到脾，癌或肉瘤有脾转移者极其罕见，但黑色素瘤除外，但后者也甚少。但各类白血病、淋巴瘤、Walderström 巨球蛋白血症、血管免疫母细胞淋巴结病（免疫母细胞 T 细胞淋巴瘤）和恶性组织细胞病时恶性细胞易浸润脾并引起脾大。急性淋巴细胞白血病比急性髓系白血病易见脾大。脾大在急性单核细胞白血病又较急性粒细胞白血病多见。重度脾大多见于慢性白血病，慢性粒细胞白血病、慢性淋巴细胞白血病、幼淋巴细胞白血病、毛细胞白血病均可有巨脾。某些恶性淋巴瘤及恶性组织细胞病也可见巨脾。不伴淋巴结肿大的孤立性脾大常见于毛细胞白血病、幼淋巴细胞白血病和脾边缘区淋巴瘤。

4. 脾组织细胞增生　Langerhans 细胞组织细胞增生症常有脾大，在病变区有大量 Langerhans 细胞浸润，常与巨噬细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞形成炎性肉芽肿。噬血细胞综合征是一种单核-巨噬细胞系统良性反应性组织细胞增生症，52%的病例有脾大。溶酶体贮积症包括葡萄糖脑苷脂病（戈谢病）、神经鞘磷脂病（尼曼-匹克病）、海蓝组织细胞增生症等，系类脂质分解代谢途径中某种酶缺陷，使代谢中间产物在脾等器官大量堆积，组织细胞大量增生引起脾大。遗传性溶酶体贮积症常引起巨脾。

（五）脾囊肿与脾肿瘤　脾囊肿（splenic cyst）包括寄生虫囊肿和非寄生虫囊肿两大类。前者如包虫囊肿，后者包括先天性囊肿和假性囊肿（脾血肿退行性变所致）。脾肿瘤有良、恶性之分。良性肿瘤包括错构瘤、血管瘤、淋巴管瘤、纤维瘤等，恶性肿瘤有原发和继发之分；原发性有淋巴瘤、浆细胞瘤、纤维肉瘤、血管肉瘤，继发性有癌转移和黑色素瘤。最常见侵犯脾的恶性肿瘤是淋巴瘤。

（六）其他　结节病、铍中毒、淀粉样变等均可引起脾大。

【诊断与鉴别诊断】

（一）病史　详细询问病史，对不明原因脾大的诊断和鉴别诊断具有重要价值。一般系统性症状如发热、盗汗、消瘦或淋巴结肿大常由血液疾病、恶性肿瘤、感染和炎症疾病引起，感染引起脾大常有特殊热型。如伤寒呈稽留热；疟疾、回归热呈间歇热；布鲁菌病为波状热；急性血吸虫病有间歇热或弛张热；亚急性感染性心内膜炎、结核病可呈不规则热或持续低热。肿瘤亦可引起长期不规则发热，恶性淋

巴瘤有周期性发热。血液疾病脾大常伴有淋巴结肿大、全血减少、中性粒细胞核左移或网织红细胞增高,如出现进行性脾大常为血液恶性肿瘤。对慢性脾大,需询问有否病毒性肝炎病史、慢性疟疾病史以及疫水接触史,后者应考虑有血吸虫病的可能性。不明原因的慢性脾大尚须询问有否门静脉肝硬化病史、酗酒史以及风湿病史等。

(二)脾触诊　应注意脾的大小、质地、有否压痛及脾区摩擦感等。急性感染性脾大常为轻度肿大,质偏软,伴触痛,感染控制后脾可回复到正常大小。风湿病和真性红细胞增多症、原发性血小板增多症的脾大也为轻度肿大。中度肿大多见于慢性溶血性贫血、肝硬化、慢性淋巴细胞白血病、恶性淋巴瘤、急性白血病等。高度脾大(巨脾)主要见于慢性粒细胞白血病、骨髓纤维化、戈谢病、尼曼-匹克病,有时在慢性疟疾、黑热病及血吸虫性肝纤维化也可呈巨脾。白血病出现巨脾尚见于毛细胞白血病、幼淋巴细胞白血病及伴有绒毛淋巴细胞的脾淋巴瘤。慢性感染所致脾大因有纤维组织增生常质地明显增加,感染控制后脾不回复到正常大小。直接侵犯脾的感染如脾脓肿、脾结核等常伴脾周围炎,脾触诊可有摩擦感伴压痛,听诊有摩擦音。巨脾因血供不足发生脾梗死者亦有明显的压痛、摩擦感和摩擦音。慢性充血性脾大外形规整,表面光滑;脾结核可扪及结节;淋巴瘤、脾囊肿和脾肿瘤可引起脾表面不平滑和变形。

(三)实验室检查　血常规、血涂片、网织红细胞计数、厚血片查疟原虫、肝肾功能、血红蛋白电泳血清蛋白电泳、自身抗体检查、T-spot、肝炎病毒检查、LDH和抗人球蛋白试验等在脾大的鉴别诊断中是常用的检查。血象和骨髓象检查对明确是否系血液病引起的脾大有重要价值,对分析原因不明的脾大有重要参考价值。脾大伴中性粒细胞增多大多提示有细菌感染,若周围血液出现大量幼稚细胞应考虑为白血病;脾大伴淋巴细胞增多并有异形淋巴细胞出现提示为病毒感染,异形淋巴细胞很多应考虑传染性单核细胞增多症。老年患者脾大伴成熟淋巴细胞增多要考虑慢性淋巴细胞白血病。脾大伴红细胞或血小板增多,应考虑有骨髓增生性疾病的可能。脾大伴贫血、网织红细胞增多应考虑溶血性贫血,如红细胞形态有显著改变应疑及红细胞膜缺陷引起的溶血病。多数血液病可通过骨髓象检查获得确诊。血象和骨髓象检查是确诊是否存在脾功能亢进的必要手段。

(四)影像学检查　影像学检查在脾大的诊断中主要用来测定脾大小、估计脾的内部结构、用来鉴别诊断别的脏器评估和引导穿刺。CT扫描和超声检查是常用的方法,可鉴别局灶损害、单或多发病灶及弥漫性损害。局灶损害常是肿瘤(淋巴瘤、转移性肿瘤)、感染(细菌性脓肿、结核、真菌)、血管瘤、结节病或囊肿。B超检查没有电离辐射,是一种经济方便的方法,能有效区分局灶还是弥漫损害,尤其在充血性脾大的诊断有其长处。核素^{51}Cr或^{59}Fe标记红细胞注入体内测定脾区放射量,能协助了解脾功能有无异常及寻找有无副脾的存在。^{99m}锝肝脾显像尚能帮助肝硬化致脾大的诊断。正电子发射计算机断层显像CT扫描(PET-CT)在确定脾占位病变的良恶性方面有一定参考价值。

(五)脾穿刺检查和脾活组织检查　脾大的原因不明,通过上述步骤仍不明原因者,可进行脾穿刺和脾切除活组织检查,以明确诊断。目前脾穿刺活检是在B超引导下进行细针穿刺活检和中心组织穿刺活检,常用来完成感染性疾病如结核、疟疾、真菌感染和非感染性疾病如结节病、淀粉样变、脂质储积病和淋巴瘤等疾病的诊断。B超引导下的脾穿刺手术是安全的,有1%～12.5%的出血机会,大部分为轻度出血,极少需要脾切除止血,还有很少的气胸并发症。国外有一组78例细针穿刺的报道,疾病诊断的敏感性达86.4%,而特异性为97.5%。细针穿刺在淋巴瘤诊断中有较高的假阳性,通过穿刺细胞流式细胞仪和免疫组化进行免疫分型可提高准确性,有156例脾穿刺报道,NHL诊断的准确性为84%,而只有69%淋巴瘤能够通过流式或免疫组化分类。HL诊断的敏感性为50%。中心组织穿刺活检在淋巴瘤诊断中可进行病理分型,但还是有假阴性率。国外文献报道中心组织穿刺活检总的准确性和敏感性均比细针穿刺要高,并且阴性预测值中心组织穿刺活检(假阴性少)也高于细针穿刺。但中心组织穿刺活检的出血机会要高于细针穿刺活检。在B超引导下避免脾血管,可减少穿刺大出血,但还是有出血的机会,故应严格掌握其指征。由于影像学诊断的进展,对淋巴瘤诊断和淋巴瘤分期诊断均具有一定参考价值,因此采用诊断性脾切除来除外淋巴瘤或作为淋巴瘤分期的依据,应尽可能避免。脾切除适应证为孤立性脾大,疑为脾恶性病变者或合并重度脾亢,则适宜脾切除活组织检查,建议同时做印片进行细胞形态学检查,以提高诊断阳性率。

三、脾功能亢进

脾功能亢进(hypersplenism)简称脾亢,是一种综合征,临床表现为脾大,一种或多种血细胞减少,而骨髓造血细胞相应增生,脾切除后血象恢复,症状缓解。

【病因与分类】

脾亢主要分为原发性和继发性两大类。

(一)原发性脾亢　指所谓原发性脾增生、非热带性特发性脾大、原发性脾性粒细胞减少、原发性脾性全血细胞减少、脾性贫血或脾性血小板减少症。由于病因不明,很难确定该组疾病系同一病因引起的不同后果,或系相互无关的独立疾病。

(二)继发性脾亢　发生在下列各种病因较明确者:①急性感染伴脾大,如病毒性肝炎或传染性单核细胞增多症;②慢性感染,如结核、布鲁菌病、疟疾等;③充血性脾大

即门脉高压，有肝内阻塞性（如门脉性肝硬化、坏死后肝硬化、胆汁性肝硬化、含铁血黄素沉着症、结节病等）及肝外阻塞性（有门静脉或脾静脉外来压迫或血栓形成）等；④炎症性肉芽肿如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、Felty 综合征及结节病等；⑤恶性肿瘤如淋巴瘤、白血病及癌肿转移等；⑥慢性溶血性疾病如遗传性球形红细胞增多症、自身免疫性溶血性贫血及珠蛋白生成障碍性贫血等；⑦溶酶体贮积症如戈谢病及尼曼-匹克病；⑧骨髓增生症如真性红细胞增多症、慢性粒细胞白血病及原发性骨髓纤维化；⑨其他尚有脾动脉瘤及海绵状血管瘤等。

（三）隐匿性脾亢　无论原发性或继发性脾亢，因骨髓代偿性增生良好，所以周围血象未显示血细胞减少。但一旦有感染或药物等因素抑制造血功能，即可导致单一或全血细胞减少症。

【发病机制】

有关脾功能亢进引起血细胞减少的机制，现概括如下。

（一）过分阻留作用　正常人脾内并无红细胞或白细胞贮藏作用，但约 1/3 的血小板及部分淋巴细胞却被阻留在脾。当脾有病理性显著肿大时，不但更多血小板（50%～90%）及淋巴细胞在脾内阻留，而且也可有 30%以上的红细胞在脾内滞留，导致周围血中血小板及红细胞减少。

（二）过分筛选及吞噬作用　脾亢时脾内单核-巨噬细胞系统过度活跃，而脾索内异常红细胞（如球形细胞及受抗体、氧化剂或其他化学毒物、物理因素损伤的红细胞等）明显增多，并为巨噬细胞所清除，导致周围血中红细胞明显减少。有些红细胞膜上出现海因小体，或浆内有豪-胶小体，甚至疟原虫的滋养体；当自脾索进入血窦时，常见红细胞因其海因小体或豪-胶小体被夹在窦壁基膜小孔而进退两难，最后为窦壁巨噬细胞所挖除，同时红细胞膜受到损失。反复多次受损后红细胞成为球形细胞，终至无法通过基膜小孔而被吞噬。此外，尚有学者提出脾亢时脾产生过多的体液因素，以抑制骨髓造血细胞的释放和成熟；也有认为脾亢是一种自身免疫性疾病，但均缺乏有力的佐证，有待研究证实。

【诊断】

诊断脾功能亢进有赖于以下各项指标。

（一）脾大　几乎大部分病例的脾均肿大。对于肋下未触到脾者，应进一步通过其他检查证实是否肿大。应用 ^{99m}锝、^{198}金或 ^{113m}铟胶体注射后脾区扫描，有助于对脾大小及形态的估计。电子计算机断层扫描也能测定脾大小及脾内病变。但脾大与脾功能亢进的程度并不一定成比例。

（二）血细胞减少　红细胞、白细胞或血小板可以单独或同时减少。一般早期病例只有白细胞或血小板减少，晚期病例发生全血细胞减少。

（三）骨髓　呈造血细胞增生象，部分病例还可同时出现成熟障碍，也可能因外周血细胞大量被破坏，成熟细胞释放过多，造成类似成熟障碍象。

（四）脾切除的变化　脾切除后可以使血细胞数接近或恢复正常，除非骨髓造血功能已受损害。

（五）放射性核素扫描　^{51}Cr 标记血小板或红细胞注入体内后体表扫描，发现脾区的 ^{51}Cr 量大于肝脏 2～3 倍，提示血小板或红细胞在脾内破坏过多。在考虑脾亢的诊断时，以前三条尤为重要。

【治疗】

切除脾及 X 线放射治疗并不能解除引起脾亢的原发病，所以一般应先治疗原发疾病，若不能收效，则在切脾后再积极治疗原发疾病。脾切除（splenectomy）的指征有：①脾大显著，引起明显的压迫症状。②贫血严重，尤其是有溶血性贫血时。③有相当程度的血小板减少及出血症状。若血小板数正常或轻度减少，切除脾后可能出现血小板增多症甚至发生血栓形成，所以血小板正常或轻度减少者不宜切脾。④粒细胞缺乏症，有反复感染史。对切脾患者应进行充分的术前准备。如贫血严重者给予输血，血小板减少出血者应给予肾上腺皮质激素治疗，粒细胞缺乏者应积极预防感染等。

参考文献

1. 林果为. 提高对长期发热为主要表现恶性淋巴瘤诊断水平. 上海医学，2002，25(3)：133-134.

2. Goldman L，Ausiello D. Cecil Medicine 23rd ed. Philadelhia：Sauders Elsevier，2008：1264-1268.

3. Kasper DL，Brawnwald F，Fauci AS，et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York：McGraw-Hill，2005：343-348.

4. Pozo AL，Godfrey EM，Bowles KM. Splenomegaly：Investigation，diagnosis and management. Blood Reviews，2009，23：105-111.

第六章 粒细胞、组织细胞疾病

第一节 中性粒细胞减少与粒细胞缺乏症

李 锋

正常白细胞总数为(4.0～10.0)×10⁹/L。当白细胞计数<4.0×10⁹/L时称为白细胞减少症(leukopenia)。因为中性粒细胞在白细胞中占绝大部分(50%～70%),所以白细胞减少在大多数情况下是因为中性粒细胞减少所致。当中性粒细胞绝对计数<1.5×10⁹/L时称为中性细胞减少症(neutropenia),<0.5×10⁹/L时称为粒细胞缺乏症(agranulocytopenia),简称粒缺,为重症粒细胞减少症,极易发生严重的难以控制的感染。

【病理生理】

正常人每日在骨髓内生成大量的中性粒细胞(约10^{11}个/日),粒细胞集落刺激因子(G-CSF)和粒-单核巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)能促使骨髓增殖池内的静止期造血干细胞进入细胞增殖周期,诱导粒系祖细胞进一步增殖和分化。晚幼粒细胞停止增殖,在骨髓成熟池内继续分化成熟为杆状核和中性分叶核粒细胞。这些细胞在进入周围血液前可在骨髓贮备池内逗留5天左右,数量可达血液中的8～10倍。

进入血管内的中性粒细胞约有1/2进入边缘池,也就是紧贴于毛细血管和小静脉的内皮细胞,它们不随血液流动。临床所测得的白细胞计数,只是剩下随血液循环流动的也就是循环池内的白细胞。循环池与边缘池内的粒细胞可相互转换。

粒细胞在血管内一般仅逗留数小时即凋亡或移游至血管外进入组织,执行其防御病原体及清除"废物"的功能,约1～2天死亡。在细菌、病毒、真菌或立克次体感染、过敏反应等情况下,受GM-CSF、G-CSF、黏附分子、趋化因子IL-8和IL-1等的调节,粒细胞生成增加,从骨髓释放和进入组织增多、吞噬作用和杀菌活性增强。在严重感染时,机体对上述体液因子缺乏足够的反应,同时中性粒细胞上的黏附分子(CD11/CD18等)和血管内皮细胞上的黏附分子(ICAM-1)被炎症介质所激活,使粒细胞易于黏附血管壁并迁移至组织。

【病因】

(一)先天性中性粒细胞减少症 为一组罕见的先天性遗传性疾病,多婴幼儿发病,有三种类型:①严重先天性中性粒细胞减少症;②周期性中性粒细胞减少症:每间隔21天发作粒缺1次,每次持续3～5天;③伴随其他先天性综合征包括一些免疫缺陷和代谢异常综合征同时出现的中性粒细胞减少症(表20-6-1)。此外,尚有种族性和良性家族性中性粒细胞减少症(ethnic and benign familial neutropenia)。

(二)获得性继发性中性粒细胞减少症

1. 药物诱发中性粒细胞减少症 是临床最常见中性粒细胞减少的病因。有多种药物可以引起中性粒细胞减少(表20-6-2)。抗肿瘤药物和免疫抑制剂都能直接杀伤增殖细胞群,抑制或干扰粒细胞的代谢和分裂。药物的直接毒性作用造成粒细胞减少的程度,与药物剂量相关。其他多类药物亦可通过直接的细胞毒性或药物作为半抗原在敏感者体内经免疫机制产生抗体,使粒细胞生成减少或破坏增多。

特应性药物性粒细胞缺乏症(idiosyncratic drug-induced agranulocytosis)是临床上的严重情况,呈急性发作,多数病例中性粒细胞<0.1×10⁹/L,伴严重深部组织感染和败血症,特别是老年(>65岁),伴休克及脏器功能衰竭,病死率极高,近年来随着静脉用广谱抗生素及G-CSF的应用,病死率已降低为5%。据欧洲统计,这种粒缺发生率为(1.6～9.2)/100万人口,最常见的药物为抗生素(特别是β-内酰胺类及复方磺胺甲噁唑)占25%,抗甲状腺药物(卡比马唑)23%,抗血小板药(噻氯匹定)16%,抗癫痫药11%,非甾体抗炎药8%等。

2. 骨髓损伤引起中性粒细胞减少 见于慢性苯中毒;放射线可导致急性自限性和慢性骨髓损伤;骨髓被异常细胞浸润损伤骨髓包括各种癌肿(包括肺、乳房、前列腺和胃等)转移骨髓,可使骨髓造血功能衰竭,恶性造血系统疾病骨髓衰竭综合征及骨髓纤维化等,都能引起骨髓正常血细胞的生成减少,使中性粒细胞减少。

表 20-6-1　中性粒细胞减少分类

分　类	遗传方式	基因缺陷(占 SCN 病例%)
严重先天性中性粒细胞减少症(severe congenital neutropenia, SCN)	常染色体显性 常染色体隐性 X 连锁 常染色体隐性	ELANE(~60%) HAX1(~5%) WASP(~5%) G6PC3(~2%)
周期性中性粒细胞减少症(cyclic neutropenia)	常染色体显性	ELANE
伴随其他先天性综合征		
Shwachman-Diamond 综合征	X 连锁	SBDS
Fanconi 贫血	常染色体隐性	FANCA-FANCO
先天性角化不良	不定	端粒酶相关基因
糖原累积病 1b	常染色体隐性	G-6-PT
Myelokathexis 综合征	常染色体显性	CXCR4
Chédiak-Higashi 综合征	常染色体隐性	LYST
Griscelli 综合征 2 型	常染色体隐性	RAB27A
Hermansky-Pudlak 综合征 2 型	常染色体隐性	AP3B1

表 20-6-2　可引起中性粒细胞减少的药物

抗肿瘤药物:烷化剂、抗代谢药、蒽环类、长春碱类、氟达拉滨、顺铂、放线菌素 D 等
消炎止痛药:氨基比林、对乙酰氨基酚、阿司匹林、吲哚美辛、非那西丁等
抗菌药:氯霉素、头孢菌素类、青霉素类、克林霉素、庆大霉素、磺胺类、喹诺酮类、万古霉素、利福平、异烟肼等
抗甲状腺药:甲巯咪唑、甲硫氧嘧啶等
抗心律失常药:奎尼丁、普鲁卡因胺、普萘洛尔
抗高血压药:甲基多巴、卡托普利、肼苯达嗪等
抗组胺 H_2 受体拮抗药:西咪替丁注射液等
镇静及抗忧郁药:氯丙嗪、安定类、巴比妥类、氯氮平、阿米替林、多塞平等
抗癫痫药:苯妥英钠、二甲双酮等
抗疟疾药:氯喹、奎宁、乙胺嘧啶
利尿药:氢氯噻嗪、氯噻嗪
其他:干扰素、别嘌醇、青霉胺、左旋咪唑、噻氯匹定、利妥昔单抗等

3. 感染相关中性粒细胞减少症(infection-related neutropenia)　许多病毒感染可引起暂时性中性粒细胞减少,其机制可能和粒细胞产生减少,重新分布和免疫性破坏有关。病毒性肝炎引起中性粒细胞减少十分常见。其他感染如伤寒、分枝杆菌(特别是结核杆菌)和布鲁菌病、立克次体也可引起中性粒细胞减少。新生儿和老年人发生严重脓毒败血症可引起中性粒细胞减少,其机制和骨髓贮备池中性粒细胞消耗过多或由于补体激活,使边缘池粒细胞增多有关。

4. 免疫性中性粒细胞减少症(immune neutropenia)有 4 种类型:①新生儿同种免疫性中性粒细胞减少症,由于母亲体内产生针对来自父亲遗传的中性粒细胞特异性抗原的 IgG 抗体,通过胎盘进入胎儿体内引起,平均 7~11 周后会自行恢复。②原发性自身免疫性中性粒细胞减少症,见于<4 岁的儿童,其 IgG 抗体是针对粒细胞 FcγⅢb 受体抗原,导致补体介导粒细胞溶解和脾扣押,95%的患儿可在 2 年内自发缓解。③继发性自身免疫中性粒细胞减少症,是成人最常见的免疫性中性粒细胞减少症,常继发于系统性红斑狼疮(见于 50%病例)、类风湿关节炎(RA)[Felty 综合征(Felty syndrome,系 RA、脾大、粒缺三联症)]、Sjögren 综合征、免疫性甲状腺病、胸腺瘤、T 大颗粒淋巴细胞增多症(常伴粒缺)等,中性粒细胞减少机制可因抗粒细胞抗体、细

胞介导的破坏及抑制 G-CSF 抗体。④药物免疫性中性粒细胞减少症。

5. 慢性特发性中性粒细胞减少症（chronic idiopathic neutropenia）　是成人慢性中性粒细胞减少的常见原因（约占粒细胞减少病例的 34%），无症状，呈良性过程，中性粒细胞绝对值很少低于 $0.8\times10^9/L$，无须治疗。机制不详，有认为和转化生长因子-β(TGF-β)位点的多态性有关。

6. 其他　中性粒细胞减少尚见于巨幼细胞性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿、脾功能亢进、补体激活综合征（边缘池粒细胞增多）及假性粒细胞减少（循环池粒细胞减少，边缘池增多）等。

【临床表现与诊断】

1. 中性粒细胞减少本身患者除乏力外并无特殊临床表现。其临床表现主要和原发病和中性粒细胞减少引起的各种感染有关。中性粒细胞减少患者发生感染的几率和中性粒细胞减少的程度和持续时间呈正相关；当中性粒细胞数（$\times10^9/L$）达<0.1、0.1～0.5、0.5～1.0、1.0～1.5，发生感染的几率分别为 53%、36%、20%、9%～10%；并随中性粒细胞减少的程度加重，感染严重度也加重。粒细胞缺乏持续 10 天，几乎 100%有感染，超过 1 周真菌和特殊病原菌的感染几率就大大提高。严重粒缺患者常起病急骤，突然畏寒、高热、周身不适。肺、泌尿系、口咽部、肛周和皮肤是最常见的感染部位，黏膜可有坏死性溃疡。由于介导炎症反应的粒细胞缺乏，所以感染的局部表现可不明显。如严重的肺炎在胸片上仅见轻微浸润，亦无脓痰；严重的皮肤感染不形成脓液；肾盂肾炎不出现脓尿等。感染极易迅速播散发展为败血症，若不积极救治则病死率甚高。

2. 要注意中性粒细胞减少症的临床特点，中性粒细胞减少方式是否系暂时性，慢性或周期性。要注意中性粒细胞减少是单纯粒细胞减少或同时伴贫血和血小板减少；分析患者的发病年龄对诊断也有帮助，如无原发病，新生儿粒细胞减少以同种免疫性粒细胞减少症及先天性中性粒细胞减少症最为可能，婴幼儿期以原发性自身免疫性中性粒细胞减少症最为常见，成人慢性中性粒细胞减少以慢性肝病、继发性自身免疫性中性粒细胞减少症及慢性特发性中性粒细胞减少症最为多见；以急性粒细胞缺乏起病，有药物暴露史，病情凶险者以特应性药物性粒细胞缺乏症最为可能。

3. 急性粒细胞缺乏症外周血粒细胞数均在 $0.5\times10^9/L$ 以下，多数<$0.1\times10^9/L$，分类中粒细胞只占 1%～2%甚至更少，粒细胞核呈固缩，胞质中出现空泡及粗大颗粒，淋巴细胞及单核细胞相对增多。骨髓象有两型：①再生障碍型，骨髓增生极度低下，几乎不见各期粒细胞，浆细胞、淋巴细胞及网状细胞增多；②成熟停滞型，骨髓增生尚可，但粒细胞仅见于早幼粒细胞，中幼粒阶段以下几乎不见，而红细胞系及巨核细胞系正常。前者预后比后者更差。当恢复期，外周血粒细胞数增加，有时可超过正常值的几倍，甚至出现类白血病反应。

4. 对原因不明的慢性粒细胞减少症，可进行下列实验室检查以明确粒细胞减少的原因：①骨髓粒细胞贮备功能检测：用肾上腺糖皮质激素后可使骨髓粒细胞释放，以了解骨髓贮备粒细胞的量及释放功能。静脉滴注氢化可的松 200mg 或口服泼尼松 40mg，5 小时后白细胞计数较用药前增加 $2\times10^9/L$ 以上者为正常。②粒细胞边缘池功能检测：皮下注射肾上腺素 0.2mg，20 分钟后白细胞计数较注射前增高 $2\times10^9/L$ 或较注射前增高 1 倍以上者，提示粒细胞过多地聚集于血管壁或血窦的内皮细胞上（边缘池）。如无脾大，则可考虑为假性粒细胞减少。③白细胞凝集素或中性粒细胞抗体检测：免疫性粒细胞减少者的粒细胞表面和血清中可测得抗体，但多次输血者或经产妇亦可阳性。④体外骨髓细胞培养：观察 CFU-G，可了解干细胞和骨髓基质有无缺陷。

【治疗】

中性粒细胞减少症的治疗原则和方法取决于其病因、中性粒细胞减少的严重度和是否合并有感染性发热。

1. 急性粒细胞缺乏症伴感染性发热应视为急重症处理，应立即抽取血、尿等有关标本进行病原微生物培养，按经验性治疗的“广覆盖”原则立即选用抗生素治疗，遇严重感染者应遵循“广谱、高效、足量”原则，选用杀菌剂并静脉给药，不能有丝毫延误。立即选用人重组粒细胞（粒单核细胞）集落刺激因子[rhG-CSF 和 rhGM-CSF]，rhG-CSF 较 rhGM-CSF 作用强而快，常用剂量为 5～10μg/(kg・d)，皮下注射，待粒细胞上升到 $0.5\times10^9/L$ 以上可停用。如合并严重感染而合适抗生素不能控制，rhG-CSF 治疗无效者应选用粒细胞输注，每天输注 1 次，连续 3～4 天，输注时应加过滤器。

2. 粒细胞缺乏症不伴感染性发热应立即给予住院保护性隔离，最好收住层流病房，常规口腔护理杀菌性漱口液，保持大便柔软而通畅，肛门、外阴部位清洗，保持皮肤清洁，当中性粒细胞<$0.2\times10^9/L$ 应预防使用抗生素和抗真菌药。同时按上述方法及时选用 rhG-CSF。

3. 慢性良性中性粒细胞减少症，除积极寻找粒细胞减少原因外，可选用一般口服促进白细胞增生药（如利血生、脱氧核苷酸、碳酸锂等），但均缺乏肯定疗效，可选用 1～2 种，每 4～6 周更换一组，直到有效，若连续数月无效，可不必继续使用。

4. 病因治疗　应立即停用可疑药物和毒物的接触，免疫介导的中性粒细胞减少应选用免疫抑制剂治疗，大颗粒淋巴细胞增多症可选用小剂量 MTX 和 CsA 治疗。只有积极治疗原发病，中性粒细胞减少才有可能恢复。

5. 特殊治疗　异基因骨髓移植适用于先天性中性粒细胞减少症和先天性造血衰竭综合征的治疗，Fehy 综合征和脾功能亢进可选用脾切除治疗。

参考文献

1. 林果为，王小钦. 免疫性粒细胞减少症的诊断及治疗. 中国实用内科杂志，2006，26(4)：487-489.

2. Capsoni F, Sarzi-Puttini P, Zanella A. Primary and secondary autoimmune neutropenia. Arthritis Res Ther, 2005, 7(5):208-214.

3. Palmblad J, Papadaki HA. Chronic idiopathic neutropenias and severe congenital neutropenia. Curr Opin Hematol, 2008, 15(1):8-14.

4. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Sauders, 2012: 1101-1106.

5. Andrès E, Zimmer J, Mecili M, et al. Clinical presentation and management of drug-induced agranulocytosis. Expert Rev Hematol, 2011, 4(2): 143-151.

第二节　中性粒细胞功能障碍

李　锋

一、概　　述

成熟中性粒细胞的完整结构和生化功能保证了其能识别和杀伤病原微生物，成为人体抵御病原微生物侵袭的第一道防线，在保护皮肤、黏膜、呼吸道和胃肠道免受感染中起重要作用。在病原微生物侵入后2～4小时内，中性粒细胞已到达侵入的部位。粒细胞表面的糖蛋白CD11/CD18被炎症介质激活，使粒细胞很容易黏附于血管内皮上。被病原微生物侵袭的组织不断地释放趋化因子，使黏附于血管内皮细胞的粒细胞移出血管壁，定向运动至炎症部位。此时，中性粒细胞吞食被调理素（常为IgG和某些补体成分）覆盖的病原微生物，在中性粒细胞内形成吞噬泡。在吞噬泡内，微生物主要通过中性粒细胞脱颗粒和呼吸爆发激活两种方式被杀死。中性粒细胞脱颗粒时将颗粒内容物释放入吞噬泡内或泡外，这些颗粒内容物包括多种蛋白酶、水解酶、溶菌酶、过氧化物酶、胶原酶、C5裂解酶等。呼吸爆发激活的结果产生过氧化物。多种颗粒内容物和过氧化物一起杀死被吞噬的病原微生物。中性粒细胞的黏附、趋化、吞噬、脱颗粒及杀菌功能中的任何一项缺陷，均可导致粒细胞功能障碍。

中性粒细胞功能障碍（disorders of neutrophil function）性疾病临床上可分遗传性和获得性两组。前者罕见，好发于婴幼儿，系基因突变引起中性粒细胞功能障碍；后者常见，好发于成人，常继发于全身性疾病，由于随病因的控制粒细胞功能可获得改善，加上粒细胞功能检验临床开展较少，因而后者常不易被觉察。中性粒细胞功能障碍虽然种类繁多，但其主要的临床表现相似，即反复发生严重的细菌感染。亦常伴有中性粒细胞减少、免疫球蛋白或补体的异常。中性粒细胞功能异常的筛选试验主要有：①血涂片观察中性粒细胞的形态；②Rebuck皮窗试验：观察粒细胞的趋化和移动功能；③四唑氮蓝还原试验（NBT）：检测粒细胞的吞噬功能和呼吸爆发产生过氧化物的活力；④特殊染色：检查中性粒细胞内的髓过氧化物酶、碱性磷酸酶等；⑤流式细胞术检测外周血中性粒细胞膜表面CD11、CD18或CD15受体的表达，观察粒细胞的黏附功能。

二、遗传性中性粒细胞功能障碍

（一）中性粒细胞颗粒功能缺陷　脱颗粒作用是中性粒细胞杀菌主要机制之一，颗粒内含多种抗微生物蛋白。嗜天青颗粒含水解酶、杀菌肽及髓过氧化物酶；特异性颗粒含胶原酶和乳铁蛋白。中性粒细胞颗粒功能缺陷可直接影响其杀菌作用。

1. Chédiak-Higashi综合征（Chédiak-Higashi syndrome，CHS）　是一种罕见的常染色体隐性遗传性疾病，系*LYST*基因突变（该基因编码溶酶体运输调节蛋白）导致中性粒细胞膜改变，胞质内出现巨大畸形和功能异常的溶酶体颗粒，在瑞氏染色的血片中很易发现。这类异常不仅限于中性粒细胞，在其他细胞内也可存在。中性粒细胞的趋化及杀菌作用下降，患者易发生感染。患者还可有轻度出血倾向、眼和毛发及皮肤局部白化、进展性周围神经病变等。CHS还常合并自然杀伤细胞功能缺陷和中性粒细胞数量减少，这更加重了患者的免疫缺损。患者能在一生中任何时候发生疾病加速，出现淋巴瘤样病变，肝、脾和骨髓内多克隆T淋巴细胞增殖，在没有细菌性脓毒症的情况下出现肝脾大和高热，全血细胞减少加重。本征的处理主要是防治感染，预防性用药难以奏效。维生素C口服0.5～1g/d，对部分患者可有帮助。有合适供者时可进行异基因造血干细胞移植。发生淋巴瘤样疾病时，可试用大剂量甲泼尼龙治疗后切除脾。

2. 先天性特异颗粒缺乏（congenital specific granule dificiency，CSGD）　是一种非常罕见的常染色体隐性遗传性疾病。中性粒细胞趋化性缺陷，难以迁移至炎症部位。CSGD的中性粒细胞在电镜下可见嗜天青颗粒正常，而特异性颗粒稀少或阙如。细胞核分叶异常，常呈两叶，似Pelger-Huët畸形。白细胞碱性磷酸酶活力减弱。与颗粒相关的蛋白质也缺乏，杀菌能力受损。患者易发生各种常见病原菌引起的反复、严重感染。皮肤和皮下组织感染常见，且可引起瘢痕和毁形。鼻窦炎、支气管炎和肺炎也常见。为预防感染，可长期服用复方SMZ或双氯苯甲异噁唑青霉素。异基因粒细胞输注可用于非常严重的感染者。

（二）中性粒细胞杀菌作用缺陷　中性粒细胞有两种杀菌机制：①脱颗粒作用与非氧化型杀菌，随着中性粒细胞

20

吞食细菌后，中性粒细胞的颗粒移位并与质膜内陷形成吞噬泡，进而与溶酶体融合形成吞噬体，颗粒中各种抗菌蛋白水解酶随即释放出来，此过程称脱颗粒作用；②氧依赖性杀菌机制，主要通过NADPH氧化酶的激活，利用氧大量生成活性氧物质(ROS)，ROS有杀菌效应，又称呼吸爆发作用。遗传性中性粒细胞杀菌作用缺陷见于慢性肉芽肿病，髓过氧化物酶缺乏症、G6PD缺乏症、谷胱甘肽还原酶和谷胱甘肽合酶缺乏症。

1. 遗传性髓过氧化物酶缺乏　髓过氧化物酶(MPO)存在于中性粒细胞和单核细胞内的嗜天青颗粒中。MPO基因突变引起的MPO缺乏是最常见的遗传性中性粒细胞功能缺陷，它以常染色体隐性遗传方式传递。有报道其发病率可达1/4000。MPO缺乏的中性粒细胞吞噬细菌和真菌的功能正常，其烟酰胺腺嘌呤磷酸二核苷酸(NADPH)氧化酶活性并不受累。因此，患者发生感染的机会并不增加，亦常无其他临床表现。由于H_2O_2杀死微生物的作用有所降低，当糖尿病患者或其他免疫功能缺陷者合并本症时，会发生内脏念珠菌感染和其他细菌的反复感染。本症患者大多是在做血细胞MPO染色时偶然被发现，亦可用分光光度计来定量测定。患者一般无须治疗。

2. 慢性肉芽肿病　慢性肉芽肿病(chronic granulomatous disease，CGD)是一组吞噬细胞不能表现呼吸爆发的遗传性疾病。大约2/3的患者为X连锁隐性遗传病，由编码NADPH氧化酶膜结合亚单位的糖蛋白91吞噬细胞氧化酶基因(glucoprotein 91 phagocyte oxidase gene，$gp91^{phox}$ gene)突变引起。其余1/3左右患者为常染色体隐性遗传，由NADPH氧化酶胞质组成部分$P47^{phox}$(25%)、$P67^{phox}$(5%)或小的膜结合亚单位$P22^{phox}$(5%)基因缺陷所致。

诊断本病的初筛试验有细菌杀伤实验和四氮唑蓝还原试验，确诊需用抗NADPH氧化酶不同亚单位的单克隆抗体做Western blot法检测。如果Western blot检测各亚单位蛋白表达水平均正常但呼吸爆发功能异常，表明蛋白质功能存在异常。有缺陷的吞噬细胞可以正常处理许多细菌(肺炎链球菌、链球菌)，但其不能产生足够的过氧化氢，因而对主要依赖吞噬细胞氧化产物杀灭的细菌(金黄色葡萄球菌、假单胞菌属、白色念珠菌和曲菌等)则不能有效地处理。患者自婴幼儿期即可出现反复、严重、难以治疗和恢复的多种细菌感染，病灶部位有微脓肿和肉芽肿形成。往往在10岁或20岁前死亡。大量新型抗菌药物的应用使CGD的治疗结果有一定的改善，但最终难免死于不能控制的感染及合并症(特别是曲菌)。对CGD患者应长期使用抗菌药物预防感染，可选用复方SMZ。急性感染时应用足量的抗菌药物。白细胞输注可能有帮助。γ干扰素可能有助于某些患者杀菌功能的改善。异基因造血干细胞移植可作为最后的治疗手段。极严重的G-6-PD缺乏症患者中性粒细胞也不能表现足够的呼吸爆发，亦可有类似CGD的临床表现。

(三) 中性粒细胞趋化性缺陷　当中性粒细胞自血管内皮层游出，进入组织后即暴露在趋化物质的浓度梯度中，开始趋化运动。趋化因子与中性粒细胞受体结合引起中性粒细胞形态变化，使中性粒细胞极化，通过伸缩的伪足爬向感染源，准备捕捉病原体。趋化性缺陷可直接影响中性粒细胞的运动。遗传性中性粒细胞趋化性缺陷十分罕见。如高免疫球蛋白E综合征(hyperimmunoglobulin E syndrome)又称Jobe综合征(Jobe syndrome)，为常染色体显性遗传，最常见的类型是由于*STAT3*基因突变，引起细胞因子信号传导异常，导致粒细胞趋化功能障碍。表现为中性粒细胞活动性降低伴有反复皮肤和肺部感染，血清IgE水平显著升高。皮肤感染的显著特点是没有周围红、热、痛的"冷脓肿"。

(四) 中性粒细胞黏附缺陷　中性粒细胞与内皮细胞的黏附作用分别是由中性粒细胞表面的黏附分子和内皮细胞表面的黏附分子共同作用的结果。中性粒细胞黏附性增加的分子基础是整合蛋白$β_2$亚族的CD11/CD18在趋化因子作用下表达增加并被激活。内皮细胞上的黏附分子主要是免疫球蛋白超家族的ICAM-1和VCAM-1及E-选择素，它们被细胞因子或细菌产物内毒素等激活，通过配体-受体反应相互识别发生相互黏附作用。中性粒细胞黏附缺陷导致中性粒细胞在循环中积蓄，而感染灶处粒细胞却很少。遗传性白细胞黏附缺陷症(leukocyte adhesion deficiency，LAD)是一组常染色体隐性遗传性疾病。发病率约为百万分之一。因为黏附分子表达缺失，中性粒细胞无法牢固地黏附在炎症部位的内皮表面并进行跨内皮细胞迁移所致。临床特征为反复软组织感染，创伤愈合延迟，感染部位炎症反应不明显，局部没有红、肿和脓液形成。严重者在胎儿或幼儿期即发生顽固的"隐匿的"皮肤、口腔、呼吸道、肠道和泌尿道细菌感染，脐带脱落延迟伴脐炎。难以到达感染部位的中性粒细胞在循环血液中明显增多(可高达$100×10^9/L$)，易被误诊为类白血病反应。临床上有三型：①LAD-Ⅰ型是由于编码CD18的基因突变引起CD11/CD18缺乏；②LAD-Ⅱ型是LAD-Ⅰ的变异型，是由于基因缺陷导致CD15s表达缺乏；③LAD-Ⅲ型系由于白细胞上三种$β_2$整合素缺陷引起。可用单克隆抗体标记流式细胞仪直接检测中性粒细胞和淋巴细胞膜表面黏附蛋白CD11/CD18，如无CD11/CD18表达即可作出诊断。有的患者仅部分中性粒细胞上可测得CD11/CD18，亦有患者CD11/CD18表达正常，但其功能异常，中性粒细胞不能稳定地黏附于血管内皮细胞及移行。约3/4以上的患儿在10岁以前死亡。因而，对CD11/CD18完全缺乏者应争取及早进行异基因造血干细胞移植。基因替代治疗被认为很有希望，但尚在研究中。

此外，中性粒细胞肌动蛋白功能不良也是因基因缺陷影响中性粒细胞黏附功能，细胞不能形成伪足发生趋化和吞噬反应。出生后即反复发生感染，但不会化脓。异基因造血干细胞移植有效。

三、获得性中性粒细胞功能障碍

疾病、应激、药物或某些治疗可直接或通过免疫异常间接影响中性粒细胞的功能，造成获得性中性粒细胞功能障碍。获得性中性粒细胞功能缺陷患者易发生反复的化脓性感染，而中性粒细胞被过度激活也会造成组织损伤，促使病情恶化。多种血液系统恶性疾病，包括急、慢性白血病、骨髓增生性疾病、骨髓增生异常综合征、多发性骨髓瘤和淋巴瘤等，均有不同程度的中性粒细胞功能缺陷。糖尿病和肾衰竭患者中性粒细胞的趋化、黏附、吞噬和杀菌功能均有受损。特别是病情未被适当控制的患者，发生感染的可能性明显增加。中性粒细胞的激活在糖尿病血管并发症的发生发展中亦起一定的作用。类风湿关节炎和系统性红斑狼疮患者体内的免疫复合物可与中性粒细胞表面的 Fc 受体结合，引起其趋化功能受损。肝硬化、麻风和结节病患者的粒细胞趋化功能降低。缺铁和营养不良者中性粒细胞的杀菌功能明显减弱。G^- 细菌败血症、胰腺炎、严重创伤、血液透析及人工心肺机的应用等，均可诱发补体 C5 活化(C5a)和肿瘤坏死因子(TNF)的生成增加，使中性粒细胞过度激活，这些过度激活的中性粒细胞由于活动能力减弱，常黏附于基质，造成炎症部位的大量积聚。与此同时，它们还可以释放一些蛋白酶和有毒物质，诱导产生多种细胞因子，使组织损伤进一步加重。如在肺毛细血管床内过多聚集，严重时可引起急性呼吸窘迫综合征(ARDS)。许多药物可抑制或增强中性粒细胞的功能。秋水仙素、非甾体抗炎药、抗疟药、糖皮质激素、肾上腺素和酒精等，均可使粒细胞的一项或多项功能受损。肾上腺素能直接引起血管内皮细胞释放 cAMP，使粒细胞的黏附能力减弱，而从边缘池迅速释放至循环池，血液中粒细胞显著增多。糖皮质激素和酒精亦可使粒细胞的活动和吞噬功能受损。众多的抗菌药物，对粒细胞的功能亦有不同程度的抑制或增强作用。获得性中性粒细胞功能障碍的处理以治疗原发疾病为主。

四、遗传性中性粒细胞形态异常

如遗传性 Pelger-Huët 畸形(中性粒细胞核分叶异常，多为双叶核，为常染色体显性遗传性疾病)、Alder-Reilly 异常(中性粒细胞内出现紫黑色粗大颗粒的 Alder-Reilly 小体，为常染色体隐性遗传)。Jordan 异常(家族性白细胞内出现多个空泡)等。它们均有粒细胞形态改变，但多不引起临床症状，其粒细胞功能基本正常。

参考文献

1. Skubitz KM. Qualitative disorder of leukocytes//Greer JP, Foerster J, Rodgers GM, et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia: Williams & Wilkins, 2009: 1553-1559.

2. Laurence A, Boxer. Neutrophil disorder: qualitative abnormalities of the neutrophil//Beutler E, Lichtmad MA. Williams Hematology. 6th ed. New York: McGraw-Hill, 2001. 835-854.

3. Newburger PE. Disorders of neutrophil number and function. Hematology Am Soc Hematol Educ Program, 2006: 104-110.

4. Glogauer M. Disorders of phagocyte function//Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders, 2012: 1111-1118.

第三节 噬血细胞综合征

林果为

噬血细胞综合征(hemophagocytic syndrome)，又称噬血细胞淋巴组织细胞增生症(HLH)，是一组因多种致病因素导致活化的淋巴细胞和组织细胞增生，分泌大量炎症性细胞因子所引起的多器官高炎症反应综合征。其发生机制可能是致病因素激活 T 淋巴细胞，引起 T 细胞介导的细胞因子风暴，从而刺激和激活大量组织细胞增生并吞噬血细胞。其临床表现可由高浓度炎症性细胞因子来解释，高热可由 IL-1 和 IL-6 引起，全血细胞减少系高浓度的 TNF-α 和 IFN-γ 对骨髓的抑制，TNF 抑制脂蛋白脂酶引起高甘油三酯血症，激活的巨噬细胞分泌铁蛋白及纤溶酶原激活物，后者引起纤溶亢进，激活的淋巴细胞致可溶性 IL-2 受体浓度升高，激活的淋巴细胞和组织细胞在各器官浸润导致肝脾大及肝功能受损。

【临床类型】

(一) 原发性(家族性)噬血细胞综合征(family hemophagocytic syndrome) 为常染色体或性染色体隐性遗传性疾病，可分为家族性噬血细胞综合征和发生于某些原发性免疫缺陷病如 Chédiak-Higashi 综合征、Griscelli 综合征、X 连锁淋巴增殖性疾病、Wiskott-Aldrich 综合征等的 HLH 两种类型。家族性噬血细胞综合征已知有穿孔素基因 *PRF1*(定位于 10q21-22)突变、*UNC13D* 基因(定位于 17q25)突变及 *STX11* 基因(定位于 6q24)突变等，导致 T 细胞和巨噬细胞激活失控，从而产生大量的炎症性细胞因子。散发病例常无家族史。本病常可因伴发感染而诱发，该时甚难和继发性 HLH 区别。好发于 2 周～4 岁的婴幼儿，70%在 1 岁以内发病，2/3 的患者发生在同胞兄弟姐妹间，病情发展迅速，见发热，肝、脾、淋巴结肿大，黄疸，腹水，多数患者出现神经系统症状，可在发病早期，然多数在病程后期出现。病程短，预后差，未经治疗者，中位生存期约 2 个月，仅少数(10%)患儿生存期>1 年。各种治疗效果均不佳，HLA 相配的同胞骨髓移植治疗可获较持久的缓解。

(二) 继发性(反应性)噬血细胞综合征(secondary hemophagocytic syndrome)

1. 感染相关噬血细胞综合征(infection-induced hemophagocytic syndrome)　由于早年报告本病与病毒感染有关,故命名为病毒相关性噬血组织细胞综合征。半数以上为EB病毒,其次为疱疹类病毒、巨细胞病毒、腺病毒、人类微小病毒(HPV-B19)、Q热病毒、流感病毒及麻疹病毒等。以后发现其他病原体感染也能引起,如革兰阳性和阴性细菌、结核、伤寒、麻风、李司特菌、布氏杆菌、梅毒、支原体、真菌、原虫等,因此改称为感染相关噬血细胞综合征,但以EB病毒感染最为常见,儿童多见,患者常在轻度病毒血症2～6周后突然出现明显的全身症状,多发生于有免疫缺陷的患者。

20

2. 恶性肿瘤相关噬血细胞综合征(malignancy-induced hemophagocytic syndrome)　见于急性白血病、淋巴瘤、多发性骨髓瘤、胚细胞肿瘤、胸腺瘤、胃癌等。但以非霍奇金淋巴瘤最常见,特别是血管内大B细胞淋巴瘤、外周T细胞淋巴瘤、EB病毒相关T细胞淋巴瘤、NK/T细胞淋巴瘤、皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤。间变性大细胞淋巴瘤合并噬血细胞综合征以往常误诊为恶性组织细胞病。可与感染伴发。恶性T淋巴及组织细胞促发生成大量细胞因子,致巨噬细胞过度激活,从而诱发本症。

3. 伴发于自身免疫病的巨噬细胞活化综合征(macrophage activation syndrome)　也是一种继发性噬血细胞综合征,见于幼年类风湿关节炎、成人Still病等。

【临床与实验室特征】

1. 典型的临床表现　起病急骤,进行性加重,高热、寒战、关节肌肉酸痛,肝、脾、淋巴结肿大,黄疸及中枢神经系统症状。

2. 血细胞减少　外周血细胞减少,可一系、两系或三系血细胞减少。

3. 肝功能异常　血清转氨酶、胆红素可增高,甘油三酯、LDH、铁蛋白(SF)增高,糖化铁蛋白百分比降低,LDH可超过1000U/L,SF可>1000μg/L。

4. 凝血障碍　凝血酶原时间延长,血浆纤维蛋白原减低,纤维蛋白降解产物增多。尤以血浆纤维蛋白原降低甚为突出,甚至可<1g/L。

5. 免疫学检查异常　多数病例示周围血液或骨髓T细胞增多,$CD8^+$细胞比例增高,$CD4^+$和$CD8^+$细胞比值异常。疾病活动期血清IFN-γ水平和IFN-α水平增高,IL-10浓度也多增高,血浆巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1α增高,NK细胞活性降低或缺乏,血浆可溶性CD25(可溶性IL-2受体)升高,可≥2400U/ml。

6. 骨髓、脾、脑脊液或淋巴结细胞形态学或病理学检查　发现噬血细胞现象,骨髓涂片示增生减低,组织细胞显著增生,可有明显的吞噬血细胞现象,称噬血细胞,每个组织细胞吞噬血细胞的数量少则2～3个,多则10多个,可为红细胞,也可为有核细胞。淋巴结活检:受累的淋巴结被膜完整,淋巴细胞减少,生发中心区域消失,吞噬性组织细胞增多累及窦状隙及髓索。

【诊断与鉴别诊断】

国内尚无统一的诊断标准,国外组织细胞协会2004年修订的诊断标准,凡符合以下8条标准中5条即可以诊断:①发热超过1周,≥38.5℃;②脾大;③两系或三系血细胞减少;④血甘油三酯升高(≥3mmol/L)和(或)纤维蛋白原下降(<1.5g/L);⑤血清铁蛋白升高(≥500μg/L);⑥血浆可溶性CD25升高(≥2400U/ml);⑦NK细胞活性下降或缺乏;⑧骨髓、脾、脑脊液或淋巴结发现噬血细胞现象。分子诊断符合HLH也可诊断。

单凭骨髓涂片找到噬血细胞而无相应的临床表现不能诊断为噬血细胞综合征,因为有不少临床情况可以出现少量噬血细胞。有主张将噬血细胞数量定为≥2%(占骨髓有核细胞),≥5%(占组织细胞),但必须注意这是人为的,依据骨髓涂片发现噬血细胞诊断本症的灵敏度不高,常需要连续多次骨髓穿刺或骨髓活检以提高阳性率。

本症须与恶性组织细胞病(简称恶组)相鉴别,恶组可见异常组织细胞、多核巨组织细胞浸润,其组织细胞的吞噬现象不及本症明显,且恶组淋巴结病变是沿窦状隙向实质侵犯,此与本症有所不同。

【治疗】

治疗的目标除治疗原发病外,应尽快抑制危及生命的过度的炎症反应。可选择肾上腺皮质激素,由于地塞米松易透过血脑屏障,宜首选地塞米松。环孢素(CsA)可抑制T细胞活化。静脉用大剂量免疫球蛋白对病毒相关噬血细胞综合征有特殊作用。依托泊苷(VP-16)在单核细胞和组织细胞有很高的活性,对抑制组织细胞有明显疗效,宜及早使用。具体用法可参考HLH-2004方案:①初始治疗(第1～8周),包括地塞米松10mg/(m^2·d)共2周,依次5mg/(m^2·d)共2周,2.5mg/(m^2·d)共2周及1.25mg/(m^2·d)共1周,第8周内逐渐减停;依托泊苷150mg/m^2静脉滴注,第1、2周每周2次,第3～8周每周1次;环孢素A 6mg/(kg·d)口服。如有神经系统症状,则在第3、4、5、6周各加用1次鞘注MTX联合地塞米松。初始治疗目标是使患者获得缓解。②继续治疗(第9～40周),地塞米松10mg/(m^2·d)共3天,隔周1次;依托泊苷150mg/m^2静脉滴注,隔周1次;环孢素A用法同前。③后续治疗(第40周后),仅用地塞米松和环孢素A。继续治疗的目标是使患者稳定,直到有条件的患者进行造血干细胞移植治疗。北京友谊医院采用大剂量甲泼尼龙联合氟达拉滨加或不加丙种球蛋白治疗方案,15周总体生存率可达60.3%。

参考文献

1. 王旖旎，王昭，吴林，等. 多中心72例噬血细胞综合征诊疗分析. 中华血液学杂志，2009，30(12)：793-797.

2. 肖莉，宪莹，戴碧涛，等. HLH-2004方案治疗83例EB病毒相关噬血细胞淋巴组织细胞增生症患儿疗效分析. 中华血液学杂志，2011，32(10)：668-672.

3. Janka GE. Hemophagocytic syndromes. Blood Rev，2007，21：245-253.

4. Hener JI，Horne A，Aricó M，et al. HLH-2004：Diagnostic and therapeutic guidelines for hemophagocytic lymphohistiocytosis. Pediatr Blood Cancer，2007，48：124-131.

第四节　朗格汉斯细胞组织细胞增生症

高怡瑾

朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans cell histiocytosis，LCH)旧称组织细胞增生症X(histiocytosis X)，包括嗜酸性肉芽肿(eosinophilic granuloma)、Hand-Schüller-Christian病(Hand-Schüller-Christian-disease)和Letterer-Siwe病(Letterer-Siwe disease)是一组以朗格汉斯细胞(Langerhans cells，LCs)克隆性增生和聚集为特征的疾患。多见于儿童，估计儿童每年发病率是(2～5)/1 000 000。但也可见于成人。

【病因与发病机制】

与机体免疫系统功能紊乱有关。LCs是一种具有抗原递呈作用的人树突状细胞(dendritic cells，DCs)。正常DC在成熟过程中，细胞逐渐失去摄取和处理抗原的能力，而逐渐表达与抗原递呈作用相关的分子。LCH病灶部位的LCs是一类不完全成熟的DCs，其细胞具有一定的迁徙能力，但与正常DC相比，细胞增殖能力强而抗原递呈作用弱。某些特定细胞因子的持续高水平(可以是病灶局部，也可以是全身)是LCH患者的另外一个特征。其中高水平的白介素-10和转化生长因子-β与这些LCs功能和表型发育不成熟有关。但是，关于LCH是反应性疾病还是恶性疾病仍存在争论。

【临床表现】

临床表现极为多样，从单纯骨质破坏到多器官病变。骨骼病变约见于70%～80%的患者。依次以颅骨、下肢骨、肋骨和骨盆受累最多。可表现为骨缺损、痛性肿胀、突眼和乳突炎导致的顽固性中耳炎(耳流脓)及牙齿松动脱落等。皮疹约见于50%的患者。多少不一，成批出现，主要分布于躯干、头皮、发际和颈部，为淡红色粟米大小斑丘疹，中央可结痂脱屑，也可为出血性、湿疹样或脂溢性皮炎样。肠道病变可表现为腹泻，骨髓受累者可出现苍白和出血等表现。肺部病变，轻者表现为咳嗽，重者出现呼吸急促、呼吸困难，甚至气胸。肝脏受累患者会出现黄疸和水肿等。垂体或下丘脑受累的儿童可以多饮、多尿等中枢性尿崩症的表现为首发症状。一般而言，年龄越小患儿临床表现越重，发热、消瘦等全身症状明显，年长儿多临床表现较轻，常以骨质破坏为唯一表现。孤立的肺部病变几乎仅见于青年，特别是吸烟者。

根据病变范围，本病分为两大临床类型。

(1) 单系统LCH：多见于5～15岁儿童。进一步分为单部位型(如单个骨缺损、孤立皮疹或单个淋巴结病变)和多部位型(如多部位骨质破坏和多个淋巴结病变)。

(2) 多系统LCH：指两个或两个以上器官系统受累，可伴有或不伴有器官功能异常。好发于婴幼儿，尤其是2岁以下小儿，起病一般较急，发热、苍白和消瘦等全身症状较为明显。进一步分为低危组和高危组。低危组，无危险脏器(肝脏、肺、脾或造血系统)病变，约占多系统LCH的20%。高危组，一个或多个危险脏器受累，死亡率高，占多系统LCH的80%。

【辅助检查】

LCH患者骨质破坏在X线平片上多呈现典型的穿凿样、透明病灶。但是，颅底病变往往较为隐匿，CT或MRI可以帮助诊断，椎体病灶也可以压缩性骨折为表现。不典型病例，影像学上骨质变化还可出现“肿瘤样”改变。一般认为，LCH的骨质破坏，放射性核素检查的敏感性不如X线平片检查。骨髓受累或者出现继发噬血细胞综合征的患者，外周血象可以呈现全血细胞减少。肺部受累的患者，早期X线平片呈现间质改变，随着疾病进展可以出现囊性变，甚至典型的“蜂巢”样改变，肺功能也有可能受影响。对于肝脾大的患者，肝脏功能异常也易见。

【诊断】

详细询问病史并体格检查是正确诊断的基础。难以解释的皮疹、不典型的肌肉骨骼肿痛、耳流脓和烦渴都是LCH患者非常特征性的临床表现。最终确诊依赖于病理组织学诊断。受累组织免疫组化染色见到CD1a和(或)CD207(langerin)阳性的组织细胞是目前诊断LCH的“金标准”。电镜下见到Birbeck颗粒现在已很少在临床使用。以往的一些诊断指标，如皮疹印片中找到形态正常的网状细胞或组织切片中S-100蛋白、α-D甘露糖酶和花生凝集素阳性等也已经不能作为确诊指标。值得一提的是，LCH的病理组织学诊断只有建立在正确的临床背景基础上才有意义。本病极易误诊，常将LCH骨病变误诊为慢性骨髓炎。

诊断明确后，根据患者受累器官/系统的多少和程度进行临床分组诊断。高危组，指有一个或多个高危器官/系统

受累（肝、脾、骨髓或肺）的患者；中危组，指患者有多个器官/系统受累，但无高危脏器累及；低危组，指仅单个系统（可以是多部位）损害或局部特殊部位受侵（中枢神经系统受损或椎骨及椎管内软组织占位）。临床分组对制订治疗方案和评价预后有重要意义。

【治疗】

目前我国还没有儿童 LCH 治疗的指导方案。国际组织细胞协会的 LCH-Ⅰ/Ⅱ/Ⅲ系列治疗方案和由德国、奥地利等欧洲国家参加的 DAL HX 83/90 系列治疗方案是国际上比较知名的治疗 LCH 的多中心研究。DAL-XH 83/90 方案按照上述危险度分组进行联合化疗。诱导治疗为期 6 周，连续口服泼尼松（PDN），联合应用长春碱（VBL）、依托泊苷（VP 16），接着进入维持治疗期，持续巯嘌呤（6-MP）口服，并每 3 周一次 PDN、VBL、VP16 或再加甲氨蝶呤（MTX）冲击治疗，总疗程 52 周。国际组织细胞协会 LCH 系列方案按照同样危险度分组实施联合化疗，但为了减少与 VP16 相关的二次肿瘤的发生，在方案中减少或不再使用 VP16，部分患者的疗程缩短至 26 周。

对于联合化疗治疗儿童 LCH，有如下观点：①诱导方案强度越高，诱导反应良好率越高；②诱导期化疗反应是判定预后的可靠因素，反应欠佳的患者应及时使用更强烈的化疗方案；③有危险器官功能受累者且对常规化疗反应不佳的患者，预后很差；④较长的维持治疗时间可能会减少患者的复发率和后遗症的出现；⑤选择化疗药物时，应考虑某些药物可能会增加药物相关二次肿瘤的发生。

对高危难治性 LCH 病例，现今临床没有有效治疗手段。通常采用包括烷化剂、蒽环类、长春碱类和铂类的联合强化疗。但是，这些联合强化疗不能提高难治性 LCH 患者的生存率，也不能防治疾病的反复复发。患者最终往往死于感染和（或）器官功能衰竭。2-氯脱氧腺苷（2-CDA）与阿糖胞苷的联合化疗以及低强度预处理方案的异基因造血干细胞移植是目前初步认为可用于这部分患者的治疗措施。

对单灶性骨 LCH 也可采用局部刮除术，滴入肾上腺皮质激素或局部低剂量放疗，而不主张外科切除，以免引起畸形。双膦酸盐类药物可抑制破骨细胞活性，可减少骨质破坏，缓解骨痛。尿崩症一旦发生，较难逆转，可按尿崩症治疗（参见本书中尿崩症的相关内容）。

总之，对诱导期治疗反应如何以及是否有高危器官受累是决定治疗效果最重要的预后因素。对多系统受累的高危患者，提高化疗强度才有可能改善存活率。对于诱导期治疗反应不佳的患者早期进入挽救方案治疗可能可以减少死亡率。

【预后】

LCH 是一种慢性疾病。如果疾病反复持续 5 年以上，患者多会出现尿崩症、身材矮小、智力受损、骨骼问题、慢性肺部疾病或听力损失等后遗症。长期随访还发现，这部分患者恶性疾病的发生率增加，特别是淋巴瘤和白血病。

参考文献

1. Windebank K, Nanduri V. Langerhans cell histiocytosis. Arch Dis Child, 2009, 94(11): 904-908.

2. Abla O, Egeler RM, Weitzman S. Langerhans cell histiocytosis: Current concepts and treatments. Cancer Treat Rev, 2010, 36(4): 354-359.

第五节　恶性组织细胞病

林果为

恶性组织细胞病（malignant histiocytosis）简称恶组，1939 年由 Scott 及 Robb-Smith 首次报告定名为“组织细胞髓性网状细胞增生症”，1966 年 Rappaport 改为恶性组织细胞病。国内于 20 世纪 50 年代开始报道本病，初定名为“恶性网状细胞病”，70 年代国内学者经研究认为肿瘤细胞并非来自网状细胞而来自组织细胞，因此将其改为恶组。近年来随着免疫学、细胞遗传学和分子生物学的进展，对恶组肿瘤细胞来源提出了异议，认为过去诊断的恶组绝大多数病例实为间变性大细胞淋巴瘤（T-或 B-细胞型，CD30⁻，ALK⁻或 ALK⁻），仅有极少病例肿瘤细胞确有组织细胞标记，而认为存在真性恶组。因此目前临床诊断恶组必须十分慎重，确定本病前应认真排除反应性组织细胞增多症、噬血细胞综合征、间变性大细胞淋巴瘤。2001 年发表的 WHO 分类，已无此疾病名称，而将具有多器官累及的恶组归入播散性组织细胞肉瘤（disseminated histiocytic sarcoma）。

本病可见于任何年龄，以 15～40 岁占多数（68.4%），男女之比约为 3∶1，起病急骤，病程短促、凶险。常以不明原因的发热为首发症状，多为持续高热，也有不规则热、弛张热、间歇热。大多数患者有全血细胞减少，呈进行性贫血、粒细胞缺乏、出血及各种继发性感染。肝、脾、淋巴结因异常组织细胞浸润而逐渐增大，但不一定同时发生。黄疸常在后期出现，主要由于肝实质细胞损害及肝门淋巴结肿大，压迫胆管所致。其他非造血器官均可累及，如肺、消化道、心、肾、浆膜腔、皮肤等。由于病灶散在呈多发性、不均匀和不规则性，故临床表现多种多样，缺乏特异性，极易误诊。

骨髓涂片可找到多少不一的各种异常组织细胞，其中具有诊断价值的包括：①异形组织细胞：细胞体积大，可达 20～40μm，形状畸异，核卵圆或不规则，核膜较厚而清晰，核染色质粗网状，核仁隐显不一，常较大，胞质丰富嗜碱性，常见空泡，亦可见细的嗜苯胺蓝颗粒；②多核巨组织细胞：体积甚大，达 50μm 以上，外形不规则，胞质浅蓝，无颗粒或

仅有少数细颗粒，通常含3～6个或多叶核，核仁隐显不一。吞噬型、淋巴样和单核样组织细胞也见于其他疾病，因此没有特异诊断价值。由于骨髓受累程度不一，病灶分布不均匀，宜反复多部位穿刺，可提高诊断的阳性率。骨髓或肝、脾、淋巴结及其他受累组织的病理切片也可见各种异常组织细胞浸润，呈多样性，成灶性或片状分布，极少形成团块，组织结构可部分或全部破坏，有助于诊断。

确定真性恶组的关键在于发现的异常组织细胞具有组织细胞标记。恶组细胞 CD68⁻，胞质溶菌酶(＋)，酸性磷酸酶呈强阳性反应，能被酒石酸所抑制；非特异性酯酶呈弥漫性中度到强阳性，能被氟化钠所抑制；中性粒细胞碱性磷酸酶染色阳性率和积分明显低于正常，髓系标记包括POX染色和α-ASD-氯乙酸萘酯酶呈阴性反应，T或B细胞免疫表型及TCR和Ig基因重排阙如，S-100蛋白和CD1a(－)；α_1-抗胰(糜)蛋白酶和血管紧张素转换酶呈阳性反应。

恶组的化疗方案与非霍奇金淋巴瘤相仿。可选用：CHOP(环磷酰胺、多柔比星、长春新碱、泼尼松)，BCHOP(上述方案加博来霉素)、BCHOP加大剂量甲氨蝶呤或依托泊苷与阿糖胞苷联用。国内郁知非等报道应用米托蒽醌、环磷酰胺、洛莫司汀、长春新碱和泼尼松联合化疗取得较好疗效。有报道应用同种异基因骨髓移植治疗取得满意疗效。

参考文献

1. 张之南，沈悌. 血液病诊断及疗效标准. 第3版. 北京：科学出版社，2007：245-248.

2. Schmidt D. Malignant histiocytosis. Curr Opin Hematol, 2001, 8：1-4.

第六节 溶酶体贮积症

高怡瑾

溶酶体贮积症(lysosomal storage disease)是一组由于溶酶体功能缺陷而导致的疾病。共有40余种，主要是由于溶酶体水解酶缺乏，少数与蛋白通路上辅助因子缺陷或受体受损有关。其中最常见的是脂质贮积病，包括法布里病、戈谢病和尼曼-匹克病。这些疾病都是由于编码脂质降解酶的基因突变所致。脂质降解酶的缺陷使特定脂质(底物)或其代谢产物在溶酶体内贮积。这3种疾病都可以较晚发病，在成人期才出现临床症状。但是戈谢病和尼曼-匹克病均有严重的婴儿型。

一、法布里病

法布里病(Fabry disease，FD)是一种X连锁隐性遗传的先天性糖神经鞘脂(glucosphingolipid)代谢病。突变基因位于Xq22。发病是由于溶酶体α半乳糖苷酶A活性阙如或降低，使脂酰鞘胺醇三己糖苷(globotriaosylceramide)和相关的糖神经鞘脂在溶酶体进行性积聚，致各受累系统出现相应临床表现，如神经系统(疼痛)、皮肤(血管角质瘤、少汗、角膜辉和晶状体混浊)、肾脏(蛋白尿、肾衰竭)、心血管(心肌病、心律不齐)和耳蜗前庭及脑血管(暂时性脑缺血发作或脑卒中)等。

典型FD病例，儿童期就可以出现临床表现，且男孩比女孩症状出现更早。其中，疼痛和血管角质瘤最为常见。疼痛表现为发作性疼痛和慢性疼痛两种形式，前者又称为“法布里危象”，疼痛从肢端开始逐渐向肢体及身体其他部位蔓延。血管角质瘤可累及全身，但一般在脐周和膝部最多。随着年龄增长，蛋白尿、肾功能不全、高血压、心绞痛、心肌缺血或梗死以及脑血管病变等表现会逐渐明显。

男性病例，FD的确诊有赖于测定血浆或培养细胞中α半乳糖苷酶A的活性。部分女性患者的临床表现较为不典型，且酶活性测定可能正常，所以必须对其进行分子基因型诊断。产前诊断也可通过绒毛膜或羊膜细胞的酶活性检测及DNA分析来实现。

传统上FD没有特异而有效的治疗，患者出现肾衰竭后只能接受肾移植和长期的血液透析治疗，大多数患者在40岁以前死于尿毒症或心脑疾病。但近年，重组α半乳糖苷酶(Fabrazyme)的替代治疗已被证实是安全而有效的，并在欧美国家常规使用。

二、戈谢病

戈谢病(Gaucher disease)是一种由于葡萄糖脑苷脂在单核-巨噬细胞内沉积所致的葡萄糖脂质贮积疾病。为常染色体隐性遗传。其突变基因位于1q21。基因突变导致β-葡萄糖脑苷脂酶(β-glucocerebrosidase)缺乏。本病的严重性与酶活性残留多少有关。在单核-巨噬系统中(特别是骨髓)找到戈谢细胞是本病的病理特征。戈谢细胞是由于葡萄糖脑苷脂在胞质内沉积所致。戈谢细胞浸润身体各脏器可以引起相应临床症状：如脾大及与之相伴的腹部不适；贫血及全身乏力；由于血小板减少或凝血功能障碍而导致的出血；肝大，肝功能异常；以及一系列骨骼病变(肿痛、X线中可见骨质疏松、骨皮质变薄或溶骨性改变)。中性粒细胞数量减少或功能受损，患者可以反复感染。肺、皮肤、眼角膜两侧结膜可见黄色楔形斑，肾脏、心脏和神经系统都可以受累，但较为少见。

传统上，本病分为3个亚型：①Ⅰ型(非神经病变型)：临床最多见，占90%以上。世界范围内平均发病率1/50 000～1/100 000，但在犹太人后裔中可高达1/850。慢性起病，无神经系统病变。但其发病年龄、疾病进展速度、器官累及程度极为不一。成年以后或老年起病的患者往往临床表现不典型，骨骼病变比肝脾大、血液系统改变更明显。②Ⅱ型(暴发性神经病变型)：早期出现神经系统改

变，常在婴儿期死亡。③Ⅲ型（慢性神经病变型）：亚急性起病，神经系统可以累及，常在儿童或青年期死亡。

戈谢病应作为不明原因肝脾大、骨痛和易出现瘀斑的鉴别诊断病种，根据临床及骨髓或肝、脾、淋巴结等组织中找到戈谢细胞，可作初步诊断。戈谢细胞胞体大，直径约20～80μm，多呈卵圆形，含有一或数个偏心胞核，核染色质粗糙，胞质量多，无空泡，呈淡蓝色，充满交织成网状或洋葱皮样条纹结构，糖原和酸性磷酸酶染色呈强阳性。必须注意假性戈谢细胞可见于慢性粒细胞白血病、多发性骨髓瘤、骨髓增生异常综合征、地中海贫血及肺结核等。但确诊依赖于检测外周血白细胞或培养细胞内β-葡萄糖脑苷脂酶活性。诊断明确的患者可进一步进行分子诊断，即基因测序以发现葡萄糖脑苷脂酶基因的突变位点，并以此作为家族中的先证者进行遗传咨询。

对于Ⅰ型和没有神经系统病变的Ⅲ型戈谢病例，葡萄糖脑苷脂酶（伊米苷酶）的替代治疗是目前的标准治疗手段。酶替代治疗可以逆转患者血液系统改变和某些脏器功能的损害，提高生活质量。虽然骨痛和骨质疏松等表现可以减轻，但骨坏死、骨纤维化和骨质溶解并不可逆。酶替代治疗对于Ⅱ型和有神经系统改变的戈谢病患者无效。

三、尼曼-匹克病

传统认为，尼曼-匹克病（Niemann-Pick disease，NPD）系由于酸性鞘磷脂酶（sphingomyelinase）缺乏，导致其底物鞘磷脂在单核-巨噬细胞中堆积，是一组常染色体隐性遗传疾病。根据临床表现，分为4个亚型：①A型：婴儿早期即出现严重的神经系统退行性病变，多在2～3岁死亡；②B型：在儿童期或成年期诊断，慢性病程，内脏受累明显，但不累及神经系统；③C型：神经系统受累呈现亚急性病程，同时伴有轻微的内脏受累；④D型：临床表现同C型NPD，但仅指来自新斯科夏地区的人群（Novo Scotia Acadian origin）。目前研究认为，尼曼-匹克病各临床亚型的发病机制有所不同。A型和B型NPD都是由于酸性鞘磷脂酶缺乏所致；而C型和D型则是由于基因缺陷导致胆固醇转运缺陷所致，故更多的认为是胆固醇贮积病而非鞘磷脂贮积病，NPC1和NPC2是已发现的胆固醇转运缺陷相关的基因。病变脏器找到尼曼-匹克细胞是本病的病理特征。尼曼-匹克细胞和戈谢细胞可以通过组织化学特点加以鉴别，但是尼曼-匹克细胞可见于其他疾病。

A型NPD患者临床表现较为均一，出生时表现正常，生后6个月左右出现明显的肝脾大和神经运动系统发育迟缓，以后进行性恶化而早期死亡。B型NPD患者临床表现较为多样，肝脾大、肺功能受损多在儿童期被发现，并随着年龄增长而加重，但没有神经系统表现。C型NPD常表现为新生儿黄疸时间延长，1～2年后才恢复正常，然后进入缓慢的、进行性的神经系统退行性病变过程，肝脾大相比A型和B型患者轻，可存活至成年。

结合临床如骨髓中找到尼曼-匹克细胞可初步诊断本病。尼曼-匹克细胞为充满脂质的泡沫细胞，直径20～100μm，有一个胞核，呈偏心位，染色质疏松，可见2～3个核小体，胞质充满空泡，呈泡沫样，PAS染色空泡中心呈阴性，泡壁阳性，酸性磷酸酶呈阴性。骨髓找到泡沫细胞类似尼曼-匹克细胞尚见于其他溶酶体贮积症和某些组织细胞病，须注意鉴别。但是确诊必须通过酶活性测定和分子诊断。A型和B型NPD患者酸性鞘磷脂酶活性明显减低（正常值的1%～10%），而C型NPD患者酸性鞘磷脂酶活性仅轻微减低（正常值的50%～75%）。培养的纤维细胞中发现胆固醇转运缺陷以及相应的基因缺陷（NPC1和NPC2）用于确诊C型患者。对于有先证者的NPD家庭，DNA序列分析可帮助发现杂合子患者。

目前而言，没有任何一型的NPD有特异性治疗。异基因骨髓移植仅对极少部分B型NPD患者有效。

参考文献

1. Germin DP. Fabry disease. Orphanet Journal of Rare Disease，2010，5：30.

2. Mistry PK，Cappellini MD，Lukina E，et al. A reappraisal of Gaucher diseas—Diagnosis and disease management algorithms. Am J Hematol，2011，86（1）：110-115.

3. Vanier MT. Niemann-Pick disease type C. Orphanet Journal of Rare Disease，2010，5：16.

第七节　其他少见组织细胞与树突状细胞疾病

许小平

【树突状细胞肿瘤】

（一）概述　正常树突状细胞按起源可分为两大类。第一类起源于CD34⁺的髓系干细胞（myeloid stem cell），包括间质树突状细胞（interstitial DC）、朗格汉斯树突状细胞（Langerhans DC）、浆细胞样树突状细胞（plasmacytoid DC）、指突树突状细胞（interdigitating DC）；第二类起源于间充质干细胞（mesenchymal stem cell），主要有滤泡树突状细胞（follicular DC）和成纤维细胞性网状细胞（fibroblastic reticulum cell）。

树突状细胞肿瘤是一种较为少见的肿瘤。WHO（2001）造血与淋巴组织肿瘤分类将其分为朗格汉斯组织细胞增生症、朗格汉斯细胞肉瘤、指突树突状细胞肉瘤/肿瘤（interdigitating dendritic cell sarcoma/tumor）、滤泡树突状细胞肉瘤/肿瘤（follicular dendritic cell sarcoma/tumor）以及树突细胞肉瘤/非特指型（dendritic cell sarcoma，not oth-

erwise specificed)。近年随着这类病例的报道和研究逐步增多，WHO(2008)造血与淋巴组织肿瘤分类将其修订为起源于朗格汉斯细胞的肿瘤(tumours derived from Langerhans cells)、指突树突状细胞肉瘤(interdigitating dendritic cell sarcoma)、滤泡树突状细胞肉瘤(follicular dendritic cell sarcoma)以及其他罕见树突状细胞肿瘤(other rare dendritic cell tumours)。此外，还新增加一个独立的疾病类型，即播散性幼年型黄瘤(disseminated juvenile xanthogranuloma)。

朗格汉斯组织细胞增生症已在其他章节中叙述，本章仅介绍指突树突状细胞肉瘤、滤泡树突状细胞肉瘤、其他罕见树突细胞肿瘤和播散性幼年型黄瘤。

(二) 指突树突状细胞肉瘤　指突树突状细胞肉瘤(interdigitating dendritic cells sarcoma，IDCS)国内文献也有译为并指状树突状细胞肉瘤、指突状树突状细胞肉瘤或交指状树突状细胞肉瘤等。本病极为罕见，现有文献大多为单个或小样本系列的病例报道。以成人为多见，也可见于儿童，中位发病年龄51.4岁(6～77岁)，男性略多于女性。病因和发病机制尚不明确，偶有报道本病与低度恶性B细胞淋巴瘤或T细胞淋巴瘤相关。病变主要累及淋巴结，但皮肤和软组织等结外部位也有报道。淋巴结病变主要累及副皮质区，可存在残留的滤泡。肿瘤细胞一致表达S-100和波形蛋白(vimentin)，CD1a和langerin阴性。束蛋白(fascin)通常阳性或变异，CD68、CD45和溶菌酶弱阳性，p53核染色可以强阳性。滤泡状树突细胞标记CD21、CD23和CD35阴性，其余MPO、CD34、特异的B细胞和T细胞相关抗原、CD30、内皮膜抗原(epithelial membrance antigen，EMA)和细胞角蛋白(cytokeratins)均不表达。Ki-67指数通常为10%～20%(中位数11%)。间杂的小淋巴细胞多数为T细胞系列，B细胞几乎缺乏。电镜检查Birbeck颗粒阴性。

临床过程一般呈侵袭性，大约半数病例死于本病。内脏器官如肝、脾、肾以及肺常被累及。疾病分期与预后关系较为密切，而组织学特征与临床结果似无明确的相关性。

(三) 滤泡树突状细胞肉瘤　滤泡树突状细胞肉瘤(follicular dendritic cell sarcoma，FDCS)是与FDC具有相似的形态和表型特征的梭形及卵圆形细胞的肿瘤性增生。

病因和发病机制都不清楚，炎症性假肿瘤样变异型(inflammatory pseudo-tumor-like variant)与EB病毒明显相关。在肿瘤性梭形细胞可检测到EB病毒编码的RNA(EBER)，Southern blotting研究证明病毒以episomal克隆性游离体形式存在。

发病以成年人为主，中位发病年龄44岁(范围17～76岁)，性别无明显差异。但炎症性假肿瘤样变异型以女性为多见。文献报道少数病例发病与Castleman病有关，以透明血管型为常见。一些患者可以由Castleman病进展为FDCS，也有发现两种病理改变同时存在者。

1/2～2/3的患者存在淋巴结病变，以颈部淋巴结累及最为多见。也可累及腋下、纵隔、肠系膜和腹膜后。淋巴结外的肿瘤常可见于扁桃体、口腔、胃肠道、肝、脾、软组织、皮肤以及乳腺。肿块常较大，中位直径5cm。肿瘤发生转移的部位以淋巴结、肺和肝为多见。肿瘤一般呈无痛性缓慢生长过程，除炎症性假肿瘤样变异型外，一般全身症状并不多见。但肿瘤生长在腹部者可有腹痛。罕见病例可有副瘤性天疱疮表现。

免疫表型特征为一个或多个滤泡树突细胞标记阳性，如CD21、CD35、CD23、KiM4p以及CAN42。Clusterin几乎总是强阳性，而在其他树突状细胞肿瘤通常阴性或弱阳性。此外，肿瘤细胞桥粒斑蛋白(desmoplakin)、波形蛋白(vimentin)、束蛋白(fascin)、表皮生长因子受体和HLA-DR表达常为阳性。表皮膜抗原、S-100蛋白和CD68阳性率变异较大。偶尔也可见表达细胞角蛋白、CD45或CD20。CD1a、溶菌酶、MPO、CD34、CD3、CD79a、CD30和HMB45表达阴性。Ki-67标记范围1%～25%(平均13%)。肿瘤细胞超微结构检查不应见到Birbeck颗粒和大量溶酶体。

肿瘤的生物学行为呈惰性，类似于低或中等度的软组织肉瘤。大部分患者治疗策略是采取手术完全切除肿瘤，然后根据情况是否加以放射治疗及化疗。半数以上的患者会出现局部复发。肿瘤转移约见于25%的患者，可发生于数年后。至少10%～20%的患者最终死于本病。

FDCS患者具有以下特征时预后较差：①细胞形态变异显著；②肿瘤内可见广泛性凝固性坏死；③增殖指数高；④肿瘤最大直径>6cm；⑤肿瘤位于腹腔内。

(四) 其他罕见的树突状细胞肿瘤　当树突状细胞肿瘤无法归入定义明确的组织细胞和树突状细胞肿瘤类型时，可用此名。其他罕见的树突状细胞肿瘤(other rare dendritic cell tumours)可以是起源于髓系的树突状细胞，如不能确定的树突状细胞肿瘤(indeterminate dendritic cell tumour)；也可能是起源于基质细胞，如成纤维细胞性网状细胞肿瘤。除了这两种类型外，临床上可能还会遇到一些仍然不能分类的树突状细胞肿瘤，WHO(2008)分类建议暂将它们称之为"树突状细胞肿瘤/非特指型"。

1. 成纤维细胞性网状细胞肿瘤　成纤维细胞性网状细胞肿瘤(fibroblastic reticular cell tumour)极为罕见，文献报告的"细胞角蛋白阳性间质性网状细胞瘤(cytokeratin-positive interstitial reticulum cell tumour)"可能与其为同一实体。肿瘤可发生在淋巴结、脾及软组织。组织学特点与滤泡树突状细胞肉瘤和指突树突状细胞肉瘤相似，但缺乏这些肿瘤的免疫表型谱。组织学检查的另一发现是分散存在的细长胶原纤维。电镜下可见梭形细胞有细致并延伸的细胞质和类似于肌成纤维细胞的特征。肿瘤细胞对平滑肌肌动蛋白、结蛋白(desmin)、细胞角蛋白和CD68的免疫反应不一。

本病临床过程差异较大，一些患者可死于本病。

2. 不能确定的树突状细胞肿瘤　不能确定的树突状细胞肿瘤（indeterminate dendritic cell tumour）也是一种梭形细胞至卵圆形细胞肿瘤性增生，表型特征与正常的不能确定的细胞（可能为朗格汉斯细胞的前体细胞）相似。临床极为罕见，可与低度恶性B细胞淋巴瘤有关。

患者的典型表现为一个或多个普通的丘疹、结节或斑块，通常无全身症状。病变一般发生在皮肤，但也可发展至皮下脂肪组织。浸润为弥漫性，增生的肿瘤细胞与朗格汉斯细胞类似，胞核有凹陷和核裂，胞质丰富，嗜酸性。可见多核的巨大细胞。一些病例细胞呈梭形。分裂率在患者个体之间变异较大。嗜酸性浸润通常不存在。超微结构显示这些细胞缺乏Birbeck颗粒。可混合有指突状细胞突起，但缺乏桥粒。增生细胞表达S-100和CD1a，但langerin阴性。特异的B细胞和T细胞标记、CD30、组织细胞标记CD163、滤泡树突状标记CD21、CD23、CD35均为阴性。CD45、CD68、溶菌酶、CD4可不同程度阳性表达。Ki-67阳性指数变异不一。有个案报道雄激素受体基因检测为克隆性。

临床过程差异较大。有的患者可自发性缓解，也有的迅速进展，有伴发急性髓细胞白血病的个例报告。本病的预后因素不明。

（五）播散性幼年型黄瘤　播散性幼年型黄瘤（juvenile xanthogranuloma，JXG）的细胞起源尚有争论，尽管表达巨噬细胞表型，但因FⅧa和fascin表达阳性，故有人认为起源于皮肤/间质树突状细胞。

病因未明，有人认为与神经纤维瘤病1型（neurofibromatosis type Ⅰ，NF-Ⅰ）有关；两者共存者易患幼年型慢性粒单核细胞白血病（JMML）。也可见到本病与朗格汉斯细胞疾病共存。

病变部位以皮肤和软组织最为常见。黏膜损害多见于呼吸道和消化道。此外，中枢神经系统如硬脑膜和垂体柄、眼、肝脏、肺、淋巴结和骨髓都可被累及。

免疫表型检测CD1a和langerin阴性，S-100阳性不超过20%，FⅧa和fascin可阳性。但以上均非是JXG特征性标记。

虽然已报道的病例都呈良性表现。但脑组织、硬脑膜、垂体等部位的病变可以导严重后果甚至死亡。

【其他少见组织细胞疾病】

（一）窦状组织细胞增生伴巨大淋巴结病　窦状组织细胞增生伴巨大淋巴结病（sinus histiocytosis with massive lympha-denopathy，SHML）是一种原因不明的良性淋巴结增生性疾病，又称Rosai-Dorfman病（RDD）。主要特征是窦组织细胞增生伴淋巴结肿大，以及组织细胞质内有完整淋巴细胞的现象（emperipolesis），故又称伴巨大淋巴结病窦组织细胞增生症（sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy，SHML）。该病多发生于淋巴结，约25%～43%的病例发生于淋巴结外。病理组织学特征是显著增生的组织细胞体积巨大，胞质丰富，吞噬活跃。淋巴结外RDD可发生于皮肤、软组织、中枢神经系统、呼吸道、肾脏骨骼系统等。

RDD的病因仍不清楚，目前有两种观点，一是特殊感染，二是自身免疫功能失调。少数学者曾对RDD作病原学研究，发现部分RDD病变组织中可检测到人类疱疹病毒6型（HHV-6）、HHV-8、EBV、HPV和巨细胞病毒。本病的组织学改变较特殊，诊断并不困难。但如果对本病缺乏认识，则可能发生误诊。组织形态上需与反应性窦组织细胞增生、转移性恶性黑色素瘤、转移性癌、Langerhans细胞肉芽肿相鉴别。另外，某些进展型的SHML临床上与恶性淋巴瘤相似，加上本病在光镜下淋巴结结构的破坏的特征，偶尔会使不熟悉本病的病理医师误诊其为恶性淋巴瘤。

国内外大多数文献认为SHML是良性增生性病变，少数病例预后不良。治疗包括手术切除、放疗、化疗和应用激素等，部分病例可自行消退。淋巴结外RDD由于术前很难确诊，目前报道以手术切除为主，适当扩大手术范围，应彻底清除病变组织以预防复发，对病变残留或复发者可采用糖皮质激素治疗或放疗。

（二）Erdheim-Chester病　Erdheim-Chester病（ECD），又称脂质肉芽肿病，是一种罕见的非朗格汉斯细胞组织细胞增生症，病因不明。1930年Jakob Erdheim和William Chester首次报道该病，1972年Jaffer将这种疾病进行了命名。ECD以中老年人为主，疾病多系统受累，进行性发展。

ECD以男性更常见，确诊时的平均年龄为53岁。临床表现多样化，但所有患者均有骨骼破坏，骨痛是最常见的临床表现，在有些患者可能是唯一的症状，主要对称性累及下肢骨骼，尤其膝关节和踝关节处。半数以上患者伴有骨骼外病变，如神经系统、眼眶内、皮肤、腹膜后器官如肾脏、肾上腺和胰腺等；心脏累及达40%，肺部累及约20%。部分患者有全身症状，表现为发热、乏力、体重减轻。

X线检查特征性表现为双侧对称性长骨干骺端和长骨骨干骨皮质硬化，尤其股骨远端和胫腓骨的近端部位，骨骼和骨骺部分有明确的界限。受累及骨骼主要为股骨、胫骨、腓骨，尺骨、桡骨和肱骨受累少见。脊柱、肋骨、颅骨和骨盆的影像学检查一般正常。有时在长骨和扁骨上可见溶骨性损害。少数患者肋骨和膝关节处可出现肿块。累及时其他系统，CT检查可发现一些组织学改变、细胞积聚和纤维化。

虽然不同病变部位均可取病变组织做病理学检查，但骨骼和眼眶后组织肿块最有诊断价值。组织学表现常描述为由泡沫样组织细胞或“充满脂质”的巨噬细胞或组织细胞浸润的黄色瘤或黄色肉芽肿，病变周围纤维化，免疫组织化学染色显示CD68（+）、S-100（+）和CD1a（-）。

糖皮质激素、化疗、手术切除和放疗是目前治疗本病的

主要方法，由于缺乏随机对照临床试验，哪种方法最佳，目前还没有统一认识。

疾病呈进展性，目前报道的病例中有60%的患者死亡。预后取决于骨外病灶的范围和病变部位，骨外受累及者预后很差。呼吸急促、广泛的肺纤维化和心衰是最常见的死因。

ECD与LCH是否真正完全不同，还是属于组织细胞病的不同阶段尚不明确。

参考文献

1. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, et al. WHO Classification of Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. 4th ed. Lyon: IARC, 2008: 361-367.

2. Li L, Shi YH, Guo ZJ, et al. Clinicopathological features and prognosis assessment of extranodal follicular dendritic cell sarcoma. World J Gastroenterol, 2010, 28; 16(20): 2504-2519.

3. Orii T, Takeda H, Kawata S, et al. Differential immunophenotypic analysis of dendritic cell tumours. J Clin Pathol, 2010, 63: 497-503.

4. Choi BS, Baek JH, Kim JH, et al. Follicular dendritic cell sarcoma: A case report and review of the literature. Cancer Res Treat, 2010, 42(2): 121-124.

5. Yang GCH, Besanceney CE, Tam W. Histiocytic Sarcoma with interdigitating dendritic cell differentiation: A case report with fine needle aspiration cytology and review of literature. Diagnostic Cytopathology, 2009, 38: 351-356.

第七章　止血与血栓

第一节　出血性疾病概述

王伟光　程韵枫

出血性疾病(hemorrhagic disease)指由于遗传性或获得性原因，导致患者止血、凝血及纤维蛋白溶解机制的缺陷或抗凝机制异常所致的一组疾病。该类疾病有以下特点：①自发性或轻微外伤出血难止；②出血常发生于多部位或非寻常部位，呈广泛性或局部性；③病情反复发作，且持续时间较长；④不能解释的手术或创伤时出血严重；⑤一般止血药物效果差，血液制品效果佳；⑥部分患者有明显的出血过去史或家族史。该组疾病病因复杂，在临床上占血液疾病30%，近年来随着分子生物学、免疫学和生物化学的发展，对其有更新的认识。

【正常止凝血机制】

正常的止血由三个过程组成。初级止血过程(一期止血)依赖于血小板的激活，形成血小板栓子(白色血栓)；次级止血过程(二期止血)依赖于凝血机制参与，形成纤维蛋白凝块(红色血栓)；纤维蛋白溶解过程在于清除纤维蛋白，恢复正常的血流。

(一) 血管壁的止血功能　参与止血作用的血管主要有小动脉、小静脉和毛细血管，其基本结构可分为内膜层、中膜层和外膜层。

1. 血管壁的结构　内膜层由内皮细胞组成，血管内皮细胞是位于循环血液与血管壁内皮下组织之间的单层细胞，内皮细胞有一种特异的细胞器被称为棒杆状小体或Weibel-Palade小体，其为血管性血友病因子(von Willebrand Factor, vWF)贮存加工的场所。内皮细胞合成和分泌的其他分子包括血小板活化因子(platelet activating factor, PAF)，凝血酶敏感蛋白(thrombospondin, TSP)，纤维联接蛋白(fibrinectin, Fn)，纤溶酶原激活物抑制剂-1(plasminogen activator inhibitor-1, PAI-1)，凝血酶调节蛋白(thrombomodulin, TM)和层素(laminin, Ln)。vWF参与血小板与血管基底膜的黏附，内皮细胞表面的糖萼(glycocalyx)蛋白是多种受体所在部位。

中膜层是介于内皮细胞和外膜层之间的结构，包括基底膜，微纤维，Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型胶原，平滑肌和弹力纤维。基底膜是一种胶原蛋白，能支撑内皮细胞及诱导血小板的黏附和聚集，并启动内外源性凝血过程；平滑肌和弹力纤维参与血管的收缩功能。

血管内皮细胞和中膜层均可表达组织因子(tissue factor, TF)，启动外源性凝血过程。

外膜层由结缔组织构成，是血管与组织之间的分界层。

2. 血管壁的止血功能

(1) 增强收缩反应：血管损伤时通过神经轴突反射和

缩血管活性物质如儿茶酚胺、血管紧张素、血栓烷 A_2（thromboxane A_2，TXA_2）、5-羟色胺（5-HT）及内皮素-1（endothelin-1，ET-1）的释放使受损血管收缩以利止血。ET-1是目前所知内皮细胞产生的最强烈的缩血管物质。

（2）激活血小板：主要通过下述三个途径实现。vWF的作用；PAF，迄今所知最强的血小板诱聚剂；TXA_2，除收缩血管外，尚能促进血小板黏附、聚集和活化。在上述因子的作用下，以血管内皮细胞下胶原的暴露为基础，使血小板发生黏附和聚集，形成血小板栓子。

（3）激活凝血系统：胶原的暴露激活凝血因子Ⅻ、血管内皮细胞表达Ⅺ/Ⅺa活性，并结合活化的Ⅹa加速内皮细胞表面凝血酶原的激活；内皮细胞表达TF；分别启动内、外源性凝血过程。

（4）抑制纤溶：通过血管内皮细胞合成分泌PAI-1实现。

（5）增高局部血黏度：通过激活凝血因子Ⅻ和激肽释放酶原，生成激肽；激活血小板释放血管通透性因子；两者的作用使血管通透性增加、血浆外渗、血液浓缩、血黏度增高，血流缓慢，有利于止血。

（二）血小板的止血功能

1. 血小板结构和生化组成　电镜下，血小板由表面结构、骨架、细胞器和特殊膜系统四部分组成，各部分生化组成各有特点。

（1）血小板表面主要由糖萼蛋白和细胞膜组成。糖萼蛋白为细胞外衣，有糖蛋白和糖链部分组成，是许多血小板膜受体（ADP、肾上腺素、胶原、凝血酶）的所在部位；细胞膜主要由蛋白质和脂质组成，其中膜脂质磷脂酰丝氨酸主要分布在内侧面，在血小板激活时转向外侧，可能为血小板第3因子（platelet factor 3，PF_3）的主要成分；膜蛋白主要为糖蛋白，其中GPⅠb/Ⅸ参与血小板的黏附，GPⅡb/Ⅲa与血小板聚集有关，GPⅠa/Ⅱa是胶原的受体，GPⅠc/Ⅱa为Fn的受体，GPⅣ是TSP的受体，GPⅤ参与血小板的黏附。

（2）骨架系统包括微管和微丝，前者维持血小板的形状，后者的肌动蛋白细丝和肌球蛋白粗丝构成血小板的收缩蛋白，参与了血小板的收缩、伪足形成和释放反应。

（3）电镜下血小板内有许多细胞器，其中重要的是α颗粒、致密（δ）颗粒、溶酶体（γ）颗粒。

1）α颗粒主要含以下活性物质：①β-血小板球蛋白（β-thromboglobulin，β-TG），是血小板特异的蛋白质，可抑制血管内皮细胞产生 PGI_2，促进血小板的聚集。②血小板第4因子（platelet factor 4，PF_4），中和肝素的抗凝活性，减慢凝血酶的灭活，促进血栓形成。③TSP，是血小板α颗粒的主要糖蛋白，但非血小板特异的蛋白质，主要通过依赖和非依赖血小板纤维蛋白原受体系统的两种机制促进血小板的聚集。④血小板源生长因子（platelet derived growth factor，PDGF），在凝血酶作用下释放，刺激成纤维细胞和肌细胞生长和分裂，参与动脉粥样硬化的发生。⑤Fn，非血小板特异，在血小板受凝血酶或胶原刺激后释放于膜表面，介导血小板对胶原的黏附反应。

2）δ颗粒含有：①ATP和ADP，前者维持血小板形态、功能和代谢活动，后者促进血小板的聚集和释放。②5-HT，接受凝血酶的刺激，促进血小板的聚集和血管收缩。

3）γ颗粒含有多种酸性水解酶和组织蛋白酶，是血小板的消化结构。

（4）血小板的特殊膜系统主要包含开放管道系统（open canalicular system，OCS）和致密管道系统（dense tubular system，DTS）。OCS是血小板内与血浆物质交换的通道，DTS参与花生四烯酸代谢、前列腺素的合成、血小板的收缩活动和释放反应。

2. 血小板的止血功能

（1）黏附功能：血小板黏附（platelet adhesion）是指血小板黏着于血管内皮下组分和其他异物表面的功能，血小板膜糖蛋白GPⅠb-Ⅸ作为vWF受体，通过vWF和内皮下胶原结合来实现。

（2）聚集功能：血小板聚集（platelet aggregation）是指血小板与血小板之间相互结合形成血小板团的功能。激活的血小板在 Ca^{2+} 存在的条件下，膜糖蛋白GPⅡb/Ⅲa作为纤维蛋白原受体，通过纤维蛋白原、vWF、Fn发生聚集。

（3）促凝功能：指血小板参与凝血的过程。PF_3 促凝活性，特指 PF_3 参与凝血因子Ⅸa-Ⅷa-Ca^{2+} 和Ⅹa-Ⅴa-Ca^{2+} 复合物的形成；接触产物生成活性（contact product-forming activity，CFPA），血小板受ADP或胶原刺激后，CFPA从血小板膜磷脂成分释放，激活因子Ⅻ；胶原诱导的凝血活性（collagen induced coagulant activity，CICA），血小板受ADP或胶原刺激后，CICA从血小板膜磷脂成分释放，激活因子Ⅺ；α颗粒中凝血因子（Ⅴ、Ⅺ、纤维蛋白原）的释放。

（4）释放反应：指血小板在活化中由于病理因素或诱导剂作用将其颗粒内容物通过OCS释放到细胞外的过程。β-TG、PF_4、血栓烷素 B_2（TXB_2）、血小板颗粒膜蛋白-140（GMP-140）已作为检测血小板活化分子标志物。

（5）血块收缩功能：通过激活血小板的肌动蛋白细丝和肌球蛋白粗丝的相互作用，形成的血小板伪足向心性收缩来完成。

（6）维护血管内皮的完整性：血小板填充血管内皮细胞脱落形成的孔隙，参与血管内皮细胞的再生和修复，增加血管壁的抗力，减低血管壁的通透性和脆性。

（三）血液凝固

1. 凝血因子的特性　凝血因子迄今已知至少有14种，包括经典凝血因子12个和激肽系统2个，经典凝血因子采用罗马数字命名。除Ⅳ因子是钙离子外，其余均为蛋白质；除Ⅲ因子存在于组织外，其余均存在于血浆中。凝血因子的特性见表20-7-1。

表 20-7-1　各种凝血因子的特征

因子	常用名称	血浆浓度(mg/L)	半寿期(h)	功能	作　用
Ⅰ	纤维蛋白原	2000～4000	90	结构蛋白	形成纤维蛋白
Ⅱ	凝血酶原	150～200	60	蛋白酶原	维生素 K 依赖，形成凝血酶，水解纤维蛋白原为纤维蛋白；激活因子Ⅴ、Ⅷ；激活蛋白 C
Ⅲ	组织因子	0	—	辅因子/启动物	Ⅶ/Ⅲ复合物激活Ⅹ
Ⅴ	易变因子	5～10	12～15	辅因子	Ⅹa 辅因子，形成Ⅹa/Ⅴa 复合物，激活凝血酶原
Ⅶ	稳定因子	0.5～2	6～8	蛋白酶原	维生素 K 依赖，Ⅶ/Ⅲ复合物激活Ⅹ及Ⅸ
Ⅷ	抗血友病球蛋白(AHG)	0.1	8～12	辅因子	Ⅸa 辅因子，Ⅸa/Ⅷa/磷脂复合物激活Ⅹa
Ⅸ	血浆凝血活酶成分(PTC)	3～4	12～24	蛋白酶原	维生素 K 依赖，Ⅸa/Ⅷ//磷脂复合物激活Ⅹ
Ⅹ	Stuart Prower 因子	6～8	48～72	蛋白酶原	维生素 K 依赖，Ⅹa/Ⅴa/磷脂复合物激活凝血酶原
Ⅺ	血浆凝血活酶前质(PTA)	4～6	48～84	蛋白酶原	在 Ca^{2+} 存在下激活Ⅸ；Ⅺa 与高分子量激肽原结合成复合物
Ⅻ	接触因子(Hageman 因子)	2.9	48～52	蛋白酶原	被负电荷表面或激肽释放酶激活；Ⅻa 激活激肽释放酶及因子Ⅺ
ⅩⅢ	纤维蛋白稳定因子	25	72～120	转谷氨酰胺酶原	纤维蛋白单体的肽键间形成交叉联合，稳定纤维凝块
激肽释放酶原(Fletcher 因子)		1.5～5	35	蛋白酶原	被Ⅻa 激活形成激肽酶，与高分子量激肽原形成复合物
高分子量激肽原(Fitzgerald 因子)		7.0	144	辅因子	与Ⅺ及激肽释放酶原形成复合物，吸附在负电荷表面

2. 凝血过程的瀑布学说　凝血反应是凝血因子通过酶促反应而相继被激活，以瀑布效应形成纤维蛋白的过程。

(1) 内源性凝血途径：指从 FⅫ被激活到 FⅩa 形成的过程。血浆中 FⅫ以酶原形式存在，带负电荷的异物表面或损伤的血管内皮下成分与之接触，即可激活 FⅫ成为 FⅫa(接触激活)；FⅫa 将前激肽释放酶(prekallikrein，PK)激活为激肽释放酶(kallikrein，KK)，KK 可反馈地通过酶解方式激活 FⅫ(液相激活)。FⅫa 激活 FⅪ成为 FⅪa，在此过程中，高分子量激肽原(high molecular weight kininogen，HMWK)发挥辅因子作用。FⅪa 在 Ca^{2+} 存在下，激活 FⅨ为 FⅨa。FⅨa、FⅧa 和 Ca^{2+} 在活化的血小板提供 PF_3 作用下形成 FⅩ激活复合物，该复合物激活 FⅩ成为 FⅩa。

(2) 外源性凝血途径：血管内皮细胞受损或组织损伤，均能将 TF 释放入血，TF 作为辅因子与 FⅦ结合形成 FⅦ/TF 复合物，该复合物被血液中痕量 FⅩa 激活形成 FⅦa/TF，后者正反馈激活 FⅩ形成 FⅩa。

(3) 共同通路：FⅩa 在 FⅤa 和 Ca^{2+} 存在条件下，以活化血小板提供的 PF_3 为磷脂表面，形成凝血酶原酶复合物，该复合物由 FⅩa 首先水解凝血酶原(FⅡ)分子精氨酸 271-苏氨酸 272 肽键，释放出源于分子氨基端的片段，即凝血酶原碎片 1+2(F_{1+2})后，形成尚不具备酶解活性的前凝血酶 2(prothrombase 2)；前凝血酶 2 仍为单链分子，再经 FⅩa进一步作用于精氨酸 320-异亮氨酸 321 肽键，形成含有 A、B 两条多肽链的凝血酶(FⅡa，thrombin)。FⅡa 先后裂解纤维蛋白原 2 条 Aα 链的氨基端精氨酸 16-甘氨酸 17 肽键和 2 条 Bβ 链的氨基端精氨酸 14-甘氨酸 15 肽键，相继脱下含 16 个氨基酸残基的纤维蛋白肽 A 与含 14 个氨基酸残基的纤维蛋白肽 B(FPA，FPB)后形成纤维蛋白单体，单体间通过自动聚合形成可溶性纤维蛋白单体复合物，该复合物在 FⅩⅢa 作用下形成交联，产生非可溶性纤维蛋白，完成血液凝固过程。F_{1+2}、FPA、FPB 作为体内凝血激活状态分子标志物，而用于对机体凝血过程激活的预测。

3. 经典凝血途径的修正　经典的瀑布学说认为接触激活相是内源性途径的始动阶段，内源性途径是生理性止凝血过程的主要途径，外源性途径是次要的或辅助性的。

近期研究表明：内源性凝血过程中的接触激活不参与生理性止血，而主要与病理条件下（如内毒素血症致 DIC）血压降低和炎症反应有关。因为 KK 作用于 HMWK 使之生成缓激肽，缓激肽通过刺激血管内皮细胞释放内皮衍生松弛因子（endothelial derived relaxing factor，EDRF）与 PGI_2 引起血管扩张，说明接触激活是 DIC 引起低血压休克的基本原因；其次 FⅫa 与 KK 对白细胞具有趋化效应，且能激活补体系统，故与炎症反应发生发展有关。另有研究发现，FⅦ缺陷可导致严重出血倾向；补充 FⅦ或应用组织因子通路抑制物（tissue factor pathway inhibitor，TFPI）单克隆抗体可以纠正血友病 A（FⅧ缺陷）的出血倾向。因此 Davie 与 Broze 对经典的瀑布学说进行了修正，认为凝血过程分为两个阶段，首先是启动阶段，确认生理性止血过程是由组织因子启动，由于 TFPI 的作用，只可能形成少量凝血酶，不足于完成凝血过程；然后是放大阶段，即少量凝血酶反馈激活血小板与 FⅪ，激活内源性凝血过程。在病理性止血过程中凝血过程是由于内皮细胞或单核细胞在损伤、感染、内毒素、细胞因子、缺氧作用下表达产生 TF 而启动的，组织因子在凝血过程中属于主角地位。目前一般认为，外源性凝血途径在体内生理性凝血反应的启动中起关键性作用，组织因子被认为是生理性凝血反应的启动物，而内源性凝血途径对凝血反应开始后的维持巩固阶段可能发挥作用。（图 20-7-1）

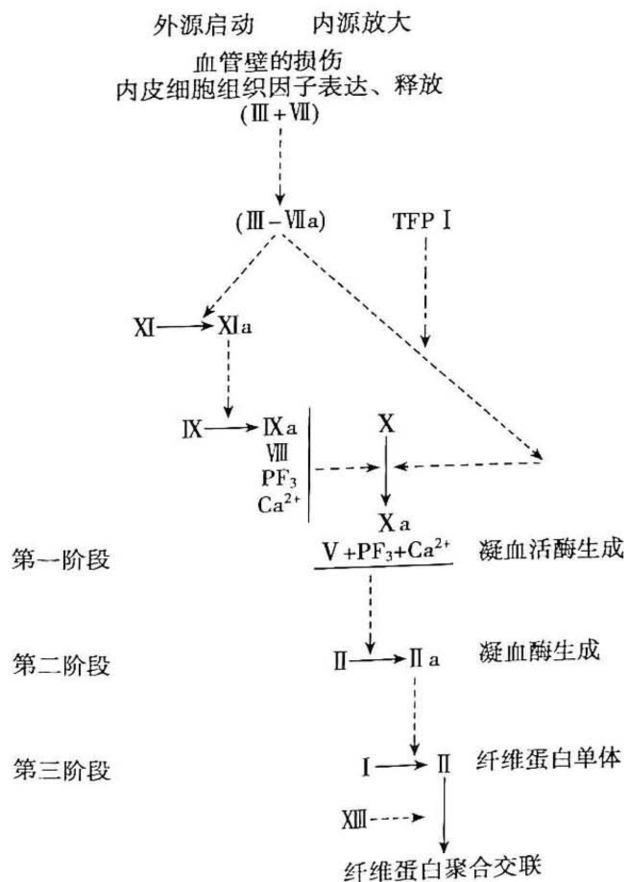


图 20-7-1　凝血过程瀑布学说

作用：- - - -▸；生成：——▸；抑制：- - ▸

（四）抗凝系统的作用　体内凝血的启动及凝血因子的活化，同时引起凝血抑制物的干预。体内抗凝系统大致可分为两个方面：细胞抗凝机制和体液抗凝机制。前者指单核-巨噬细胞系统对激活的凝血因子、凝血酶原酶复合物及可溶性纤维蛋白单体的吞噬作用，而后者主要包括以下方面。

1. 抗凝血酶系统　曾称为抗凝血酶-Ⅲ和肝素辅因子Ⅰ，是最重要的抗凝因子，主要作用机制是其羧基端一个精氨酸残基与丝氨酸蛋白酶活性部位丝氨酸相结合，从而形成一个 1∶1 不可逆的共价复合物，主要灭活凝血酶，尚能抑制 FⅩa、Ⅸa、Ⅺa、Ⅻa。肝素主要作用于抗凝血酶的赖氨酸残基而放大其抗凝血酶活性。

2. 蛋白 C 系统　主要包括蛋白 C（PC）、蛋白 S（PS）、凝血酶调节蛋白（TM）和蛋白 C 抑制物。PC 在凝血酶作用下形成活化的蛋白 C（APC），主要能灭活凝血辅因子 FⅤa、FⅧa；阻碍因子Ⅹa 与血小板结合；促进纤维蛋白溶解；PS 主要通过加速 APC 对 FⅤa 的灭活而发挥作用；TM 固定于胞膜上，本质是凝血酶受体，在 Ca^{2+} 存在的条件下，加速 PC 的活化。

3. TFPI 系统　直接抑制 FⅩa，并以依赖 FⅩa 形成在 Ca^{2+} 存在的条件下，抑制 TF/FⅦa 复合物。

4. 其他　包括肝素辅因子Ⅱ、肝素、α_2 巨球蛋白、α_1 抗胰蛋白酶等。

（五）纤维蛋白溶解系统　纤溶系统主要由纤溶酶原和纤溶酶、纤溶酶原激活剂、纤溶抑制物组成（表 20-7-2）；机体对纤维蛋白的清除主要依靠纤溶酶对纤维蛋白的降解。纤溶系统的激活主要包括：①内激活途径：凝血接触激活中产生 FⅫa 及 FⅫa 碎片（Ⅻf）激活 PK 形成 KK，KK 激活纤溶酶原成纤溶酶。②外激活途径：血管内皮细胞在各种病理因素作用下释放 t-PA 从而激活纤溶酶原，此过程受到纤溶酶原活化剂抑制物（PAI-1）调节。③外源性激活途径：将体外的激活纤溶系统的制剂 SK、UK、rt-PA 注入体内激活纤溶系统达到溶栓目的。原发性纤溶亢进主要由外激活途径完成，而继发性纤溶亢进由内、外两条激活途径实现。

纤维蛋白（原）降解产物（FDP）见图 20-7-2。

【分类】

出血性疾病分遗传性和获得性两大类，并以病理环节为基础分成以下类型。

（一）血管壁异常　因血管壁结构及其周围支撑组织功能异常或受损所致。遗传性临床少见，如遗传性毛细血管扩张症、巨大海绵状血管瘤、马方综合征等。获得性包括免疫性（过敏性紫癜）、感染性（败血症细菌栓塞性紫癜）、化学性、代谢性（类固醇性紫癜）及机械性紫癜。

表 20-7-2　纤溶系统的组成成分及作用

成分名	产生部位	主要作用
纤溶酶原	肝脏	在活化剂作用下转变为纤溶酶
纤溶酶		丝氨酸蛋白酶
组织型纤溶酶原活化剂(t-PA)	血管内皮细胞	激活纤溶酶原
尿激酶型纤溶酶原活化剂(u-PA)	泌尿系上皮细胞	激活纤溶酶原
尿激酶受体(u-PAR)	各种细胞表面	
纤溶酶原活化剂抑制物-1(PAI-1)	血管内皮细胞	抑制纤溶酶原活化剂，尤其是 t-PA
纤溶酶原活化剂抑制物-2(PAI-2)	单核细胞、巨噬细胞、胎盘	抑制纤溶酶原活化剂，尤其是 u-PA
α_2-纤溶酶抑制物(α_2-PI)	肝脏	结合纤溶酶，使之灭活
富含组氨酸糖蛋白(HRG)	肝脏	纤溶酶原竞争性抑制物
α_2-巨球蛋白	肝脏巨噬细胞	蛋白酶抑制物
C1 抑制物	内皮细胞	蛋白酶抑制物
因子Ⅻ	肝脏	启动内源性凝血过程、纤溶内激活途径
激肽释放酶原(PK)	肝脏	激活为激肽释放酶，激活纤溶酶原
凝血酶激活纤溶抑制物(TAFI)		除去纤维蛋白羧基端赖氨酸残基，抑制纤溶激活

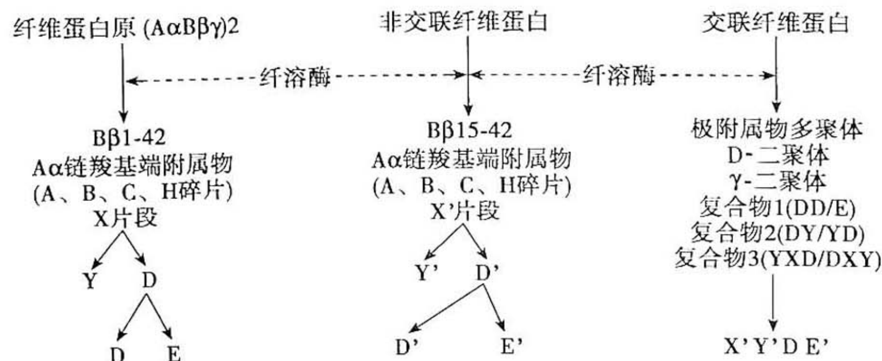


图 20-7-2　纤维蛋白(原)降解产物

(二) 血小板异常

1. 血小板数量减少　①生成减少，指各种原因导致巨核细胞(血小板)生成障碍，如再生障碍性贫血、急性白血病、肿瘤骨髓浸润等。②消耗过多，如弥散性血管内凝血(DIC)、血栓性血小板减少性紫癜(TTP)、溶血尿毒综合征(HUS)等。③破坏过多，如免疫性血小板减少性症(ITP)。

2. 血小板增多症　常伴有血小板功能下降，见于反应性血小板增多症及骨髓增殖性疾病。

3. 血小板功能缺陷　①先天性：A. 黏附异常(巨血小板综合征、血管性血友病等)；B. 分泌异常(灰色血小板综合征、贮存池病等)；C. 活化异常(环氧化酶缺乏症、TXA_2 合成酶缺乏症等)；D. 聚集异常(血小板无力症等)；E. 促凝功能缺陷(PF_3 缺乏症)。②获得性：药物、尿毒症、免疫性疾病、肝病、白血病、骨髓增生异常综合征、骨髓增殖性肿瘤、异常蛋白血症及抗血小板抗体等。

(三) 凝血因子异常　临床上以获得性因素为多见，主要包括：①重症肝病：缺乏纤维蛋白原，凝血酶原，因子Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ、Ⅷ等。②维生素 K 依赖性因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ缺乏，见于胆道疾病、广谱抗生素长期应用，口服抗凝剂等。

遗传性因素最多见的是血友病 A(因子Ⅷ缺乏)；其次血友病 B(因子Ⅸ缺乏)，遗传性凝血因子Ⅺ缺乏症，纤维蛋白原和凝血酶原疾病，包括活性下降(量的减少)、抗原性异常(结构改变)，因子Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ、Ⅻ、Ⅷ、激肽释放酶原及高分子量激肽原缺乏症，家族性复合性凝血因子缺乏症等。

(四) 纤维蛋白(原)溶解亢进　获得性包括原发性和继发性两种。所谓原发性者指组织型纤溶酶原激活物(t-PA)或尿激酶型纤溶酶原激活物(u-PA)释放入血(前列腺、甲状腺、胰腺手术过度挤压)或抗纤溶酶活性降低(肝病、肿瘤)所致纤溶亢进；继发性指凝血反应启动后因子Ⅻa激活激肽释放酶原生成激肽释放酶，后者激活纤溶系统，同时纤维蛋白沉积于血管内皮细胞表面导致 t-PA 的释放，见

于DIC及各种血栓性疾病。

先天性少见，包括α_2-纤溶酶抑制物(α_2-PI)缺乏症、纤溶酶原活化物抑制物(PAI)缺乏症等。

(五)病理性抗凝物质过多

1. 因子Ⅷ抑制物　血友病性，指反复输注因子Ⅷ产生抗体后致病；非血友病性见于妊娠、自身免疫性疾病、淋巴系统恶性增殖性疾病、药物反应等。原发性多见于50岁以上患者，常无明显诱因。

2. 获得性因子Ⅸ、Ⅺ、Ⅴ、ⅩⅢ抑制物。

3. 狼疮样抗凝物质　本质为抗磷脂抗体，体外有抗凝血活性，体内损伤血管内皮细胞，导致血栓形成。

4. 组织因子抑制物。

5. 高肝素血症　见于肝素应用过量，重症肝病(肝素灭活能力下降)。

20

(六)复合因素引起的出血性疾病　临床上较常见的为各种致病因素导致的弥散性血管内凝血和重症肝病引起的出血。

【出血性疾病的临床表现】

(一)病史特征

1. 年龄　①出生后出现的出血如脐带断端出血、幼年期出血是遗传性疾病的特征，见于各种凝血因子的缺乏；产后数小时出现的紫癜和瘀斑伴血小板减少，应考虑同种免疫性血小板减少性紫癜。②年轻或成年后出血多为获得性因素所致，如免疫性血小板减少性紫癜、凝血因子抑制物出现。轻度血友病可在成年后发病。③老年期出血常与血管病变有关。④随年龄增加而改善的出血是血管性血友病及先天性血小板功能缺陷的临床特征。⑤老年人的免疫性血小板减少应警惕继发于淋巴系统恶性增殖性疾病(恶性淋巴瘤、慢性淋巴细胞白血病)的可能，凝血因子活性下降应考虑循环中存在病理性抗凝物质。

2. 性别　①血管性血友病属于常染色体遗传，男女均可患病，随着检测水平提高，证实该病在遗传性疾病中发病率最高。②血友病A在男性中占绝大多数，女性甚为罕见。③育龄期女性免疫性血小板减少症发病率高于男性。

3. 手术和创伤　①无诱因的出血或临床上原发病不能解释的出血，常提示患者有严重的出血性疾病，如：重症血友病或DIC。②小手术或轻度外伤后出血，特别是渗血不止是遗传性疾病的重要特征。③小手术或轻度外伤后延迟出血见于凝血机制障碍，而不常见于血管-血小板性出血。④大型手术，特别是联合器官移植、严重创伤后的出血如果排除大血管损伤表明可能伴发DIC。⑤子宫、卵巢、前列腺、胰腺、甲状腺是纤溶酶原活化剂(t-PA)含量最丰富的部位，这些部位手术后出血应考虑原发性纤维蛋白原溶解亢进的可能。⑥小伤口或注射部位出血不止常提示有血小板减少、严重凝血机制缺陷或复合性止凝血机制紊乱。

4. 药物　多种药物常通过以下几个方面与出血性疾病相关：①药物过敏性紫癜，相关药物如：青霉素、链霉素、磺胺药、异烟肼等。②药物免疫性血小板减少性紫癜，相关药物包括：水杨酸类解热镇痛药、多种抗生素、植物碱类如奎尼丁、镇静催眠药、磺胺衍化物、氢氯噻嗪、洋地黄类、金盐、西咪替丁等。国外统计奎尼丁、磺胺衍化物、金盐最易导致药物免疫性血小板减少。③药物致血小板生成减少，如抗肿瘤药物引起骨髓抑制；氢氯噻嗪、雌激素类选择性抑制巨核细胞生长。④影响血小板功能药物，包括：影响前列腺素合成药物如阿司匹林，增加血小板cAMP类药物如双嘧达莫，肝素及纤溶剂，β-内酰胺类抗生素，低或中分子右旋糖酐。⑤广谱抗生素导致肠道菌群失调，维生素K合成减少。⑥诱导凝血因子抗体形成，如：青霉素、链霉素、磺胺药、异烟肼等。⑦医源性抗凝、溶栓药物应用过量。值得注意的是，青霉素可通过过敏性紫癜、免疫性血小板减少、诱导凝血因子抗体产生多种机制引起出血倾向。

5. 妊娠、分娩　①妊娠常合并免疫性血小板减少，分娩后可缓解。②易并发因子Ⅷ抑制物的产生。③并发血栓性微血管病如：TTP、HUS、HELLP(妊娠-肝酶升高-溶血-血小板减少)综合征、急性脂肪肝。④产科意外(羊水栓塞、胎盘早剥、前置胎盘、宫内死胎、感染性流产)可导致DIC。

6. 家族史　与出血性疾病相关遗传方式有：①常染色体显性遗传；②常染色体不完全显性遗传；③常染色体隐性遗传；④X性连锁隐性遗传。

(二)出血频度和程度

1. 经常性严重出血　提示有遗传性凝血机制障碍、重症血管性血友病、重症肝病。

2. 间歇性反复出血　为血小板减少性疾病的常见表现。固定部位的反复出血表明局部血管性病变如遗传性毛细血管扩张症。

3. 一过性出血　通常提示获得性疾病如：病毒感染导致急性血小板减少性症；凝血因子抑制物的形成；药物免疫性血小板减少症及过敏因素等。

4. 暴发性出血　多为严重血小板减少及复合性止凝血障碍所致。见于：①急性血小板减少症：病因包括急性ITP、TTP、药物免疫性血小板减少、血小板GPⅡb/Ⅲa拮抗药相关性血小板减少；②暴发性紫癜：如Waterhouse-Friderichsen综合征，主要表现以紫癜为首发症状的严重感染，伴血小板进行性下降，酸中毒、休克和神志改变；③DIC暴发期；④传染病如流行性出血热、钩端螺旋体病等。

5. 延迟出血　是凝血机制障碍性疾病的特征，由于缺乏牢固纤维蛋白网支持，血小板血栓增大后崩解，而随后发生出血。

(三)出血倾向的特征

1. 皮肤黏膜出血　是血小板和血管性出血性疾病最常见最易发现的症状和体征，可表现为：①出血点、紫癜和瘀斑：大片瘀斑，特别是位于摩擦部位如后背、胁腹部及四肢是严重血小板减少、凝血障碍性疾病的特征。②血疱：为

大小不等的口腔及舌部位的黏膜下出血，常见于暴发性紫癜、急性血小板减少症等疾病。③鼻出血：局部异常可为遗传性毛细血管扩张症，全身性疾病多为血小板减少。④齿龈出血：多有局部炎症引起，严重者见于血小板减少及凝血功能障碍。

2. 深部器官出血　①血肿：为深部皮下、肌肉及其他软组织出血的表现，多见于凝血机制障碍，轻度外伤后或自发性血肿为血友病的特征。②关节积血：多见于负重的关节，尤其是膝关节，多见于严重凝血机制障碍，如血友病。③浆膜腔出血：血性浆膜腔积液排除外伤及肿瘤性因素，多见于凝血机制障碍。④眼底出血：见于重症血小板减少。

3. 内脏出血　①呼吸道：表现为咯血。如果除外呼吸道病变，见于重症血小板减少和凝血机制障碍。另外，肺脏组织富含 t-PA，纤溶亢进参与出血过程。②消化道：如果排除消化道本身病变，凝血因子缺陷和血小板减少可能为消化道出血的原因，但复合因素更为多见。③泌尿道：肿瘤性疾病出现血尿，如果排除转移，应考虑 DIC 的可能；前列腺术后出血可有纤溶亢进因素参与。④颅内出血：通常见于血小板减少症患者，因中枢神经系统内丰富微血管之完整性需依靠血小板来完成；也见于凝血机制紊乱，但更多发生于复合因素所致的止凝血障碍。⑤阴道出血和月经过多：可为血小板减少首发表现，对判断病程的长短有重要意义。亦可见于纤溶亢进、抗凝物质增多者。

【出血性疾病的临床诊断】

（一）毛细血管-血小板型止血缺陷　以皮肤、黏膜出血为主，分布广泛，眼底和颅内出血多见，而肌肉、关节、内脏出血少见；创伤后，伤口即刻发生渗血难止，持续时间一般不长；压迫止血有效，止血后不易复发；遗传性最可能为血管性血友病，较少见为血小板功能障碍；获得性最多见是 ITP，其次是脾功能亢进。

（二）凝血障碍-抗凝物质型止血缺陷　以肌肉、关节和内脏出血为主，也可伴皮肤黏膜出血，大面积瘀斑下常可触及血肿；创伤当时出血可能不明显，但延迟出血严重；出血持续时间较长，局部压迫和药物止血效果差，但输血或血制品有显效；遗传性常见为血友病（A、B）；获得性多见于肝病，其次为维生素 K 缺乏、DIC、凝血因子抑制物、抗凝治疗。

（三）纤维蛋白溶解（纤溶）活性增强　以皮肤瘀斑，可融合成大片状地图样为特征；注射部位或创面渗血难止；凝血块易溶解；多为获得性或继发性。

【出血性疾病的实验诊断】

出血性疾病血液学检验的项目和手段已达到基因诊断水平。从众多检验项目中提出一组适用于初诊患者的过筛，并有助于进一步确定检验项目的选择，是十分必要的。

（一）毛细血管-血小板型止血缺陷

1. 筛选试验　常用出血时间（BT 国际标准化出血时间测定器法）和血小板计数（PLT）。

（1）BT 和 PLT 均正常：除正常人外，多数是血管性紫癜。

（2）BT 延长伴 PLT 减少：多数是血小板减少性紫癜。

（3）BT 延长伴 PLT 增多：多数是血小板增多症伴功能异常。

（4）BT 延长伴 PLT 正常：多数血小板功能异常或某些凝血因子缺陷所引致。

2. 血小板功能检测

（1）黏附功能：采用血小板黏附试验（PAdT）。

（2）聚集功能：常用血小板聚集试验（PAgT）。

（3）释放反应：β-TG、PF_4、GMP-140、TSP、5-HT 测定。

（4）花生四烯酸代谢：TXB_2、cAMP/cGMP 测定等。

（5）收缩蛋白试验：常用血块收缩时间。

（6）促凝活性：PF_3 有效性（PF_3aT）测定。

（二）凝血障碍-抗凝物质型止血缺陷

1. 筛选试验　常用活化的部分凝血活酶时间（APTT）、血浆凝血酶原时间（PT）和凝血酶时间（TT）。APTT 模拟内源性凝血过程，主要反映因子Ⅴ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ的变化；PT 模拟外源性凝血过程，主要反映因子Ⅴ、Ⅶ、Ⅹ的变化；TT 延长表明纤维蛋白原减少或血浆存在抗凝物质。

（1）APTT 和 PT 均正常：除正常人外，仅见于因子ⅩⅢ缺乏症。

（2）APTT 延长伴 PT 正常：多数是内源凝血途径缺陷，若临床上有出血倾向，为血友病（A、B）、遗传性凝血因子Ⅺ缺乏症，循环中出现抗因子Ⅷ、Ⅸ或Ⅺ抗体，血管性血友病等；若临床上无出血倾向，则为因子Ⅻ、激肽释放酶原、高分子量激肽原缺乏。

（3）APTT 正常伴 PT 延长：多数是外源凝血途径缺陷，见于遗传性或获得性因子Ⅶ缺陷症，其中获得性者常见于肝病、维生素 K 缺乏、循环中因子Ⅶ抗体出现和口服抗凝剂等。

（4）APTT 和 PT 均延长：多数是由于共同途径凝血缺陷所引起的出血性疾病。如遗传性和获得性因子Ⅹ、Ⅴ、凝血酶原和纤维蛋白原缺陷症。获得性者主要见于肝病和 DIC、口服抗凝剂、循环中抗凝血因子（Ⅹ、Ⅴ和凝血酶原）抗体出现及肝素治疗时。为明确病因，应进一步选择 TT 和纤维蛋白原（Fg）定量。①TT 正常：Ⅹ、Ⅴ、凝血酶原缺陷，见于肝病、维生素 K 缺乏。②TT 延长和 Fg 下降（$<0.75g/L$）：低或缺乏纤维蛋白原血症。③TT 延长和 Fg 正常（或不低于 0.75g/L）：血浆中存在抗凝物质。此时如果延长的 TT 可被甲苯胺蓝所纠正，表明肝素样物质增多；反之，表明 FDP 增多。

（5）凝血障碍与血小板异常共存：如血管性血友病、DIC 等。

2. 凝血因子检测

(1) 凝血因子促凝活性(F：C)和抗原性(F：Ag)测定：包括Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ。

(2) vWF相关试验：vWF抗原测定(vWF：Ag)、瑞斯托霉素辅因子活性测定(vWF：RcoF)、瑞斯托霉素诱导的血小板凝集试验(RIPA)、vWF多聚体分析等。

(三) 纤维蛋白溶解亢进出血的实验诊断

1. 筛选试验　常用纤维蛋白(原)降解产物(FDP)和D-二聚体(D-D)测定。FDP是血液循环中纤维蛋白(原)在纤溶酶作用下生成的X(x)、Y(y)、D(d)、E(e)碎片，含量增高反映纤溶系统的激活。D-二聚体是交联纤维蛋白的降解产物，其表明纤维蛋白的形成及溶解的发生，理论上可用于原发性纤溶和继发性纤溶亢进的鉴别。

(1) FDP和D-D均正常：表示纤溶活性正常。

(2) FDP阳性伴D-D阴性：理论上只见于纤维蛋白原被降解，而未有纤维蛋白降解，见于原发性纤溶。实际上在肝病、术后大出血、重症DIC、纤溶初期、剧烈运动后、类风湿因子阳性、抗Rh(D)抗体存在条件下，可出现FDP假阳性。

(3) FDP阴性伴D-D阳性：理论上只见于纤维蛋白被降解，见于血栓栓子自发性溶解。而在DIC、动静脉血栓形成和溶栓治疗后，可出现FDP假阴性。

(4) FDP和D-D均阳性：纤维蛋白原和纤维蛋白同时被降解，见于继发性纤溶，如DIC和溶栓治疗。

2. 纤溶功能检测

(1) t-PA(活性及抗原性)和u-PA测定。

(2) 纤溶酶原活性(PLG：a)和抗原含量(PLG：Ag)测定。

(3) 纤溶酶原激活抑制物(PAI)测定和α_2-抗纤溶酶(α_2-PI)测定。

(四) 分子标志物检测

1. 血管内皮细胞受损　血浆ET-1；TM抗原及活性检测。

2. 血小板激活　β-TG；PF_4；GMP-140；TXB_2。

3. 凝血因子活化　F_{1+2}；FPA；可溶性纤维蛋白单体复合物(SFMC)。

4. 抗凝和纤溶　凝血酶-抗凝血酶Ⅲ复合物(TAT)；纤维蛋白肽$B\beta_{1-42}$和$B\beta_{15-42}$。前者为纤维蛋白原降解产物，后者见于纤维蛋白降解。

【出血性疾病的治疗】

(一) 毛细血管-血小板型止血缺陷　局部治疗包括压迫冷敷、凝血酶及吸收性明胶海绵应用；降低血管壁脆性和通透性的药物主要有：芦丁(rutoside)，属黄酮类，可增强毛细血管壁抗力；肾上腺色腙(卡巴克络，carbazochrome)，可增强毛细血管及周围组织中的酸性黏多糖，降低血管壁通透性；酚磺乙胺(dicynone)，增强血小板黏附性、降低血管壁通透性；维生素C，作为羟化酶辅酶参与胶原组织中脯氨酸和赖氨酸羟化；肾上腺皮质激素可降低血管壁脆性和通透性。另外可选用血管收缩药如垂体后叶素等。

促进血小板生成药物如：血小板生成素(thrombopoietin TPO)可刺激骨髓巨核细胞生成发育成熟及血小板生成；白细胞介素11(IL-11)可促进巨核细胞成熟，增加外周血小板的数量；酚磺乙胺尚有促进血小板由骨髓释放作用。

增强血小板功能药包括：巴曲酶(立止血，batroxobin，reptilase)为血液凝固酶，促进血小板活化，诱导血小板聚集。

肾上腺皮质激素、免疫抑制剂、大剂量免疫球蛋白、脾切除对免疫性血小板减少症有效(见相关章节)。

血小板输注，适应证为严重血小板减少症(≤20×10^9/L)或(和)血小板功能缺陷。

(二) 凝血障碍-抗凝物质型止血缺陷　维生素K参与因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的合成。血浆及凝血因子制品主要有：新鲜冷冻血浆，指新鲜全血去红细胞于6小时内冷冻至－18℃，富含因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ；冷沉淀物，新鲜冷冻血浆于4℃融化时产生，富含因子Ⅰ、Ⅷ、ⅩⅢ、vWF、Fn；纤维蛋白原制剂；因子Ⅷ浓缩物；vWF浓缩物；因子Ⅸ浓缩物；凝血酶原复合物浓缩物(PCC)富含因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ；其适应证包括严重肝病、血友病、维生素K缺乏、DIC，首次剂量一般为40U/kg，维持量为15～20U/(kg·d)；凝血因子替代治疗并发症：过敏反应、凝血因子抗体、溶血性贫血、血栓形成、病毒性肝炎、AIDS等。

基因重组的FⅧ、FⅦ业已临床应用(见相应章节)。

针对病理性循环抗凝物质的治疗包括硫酸鱼精蛋白，适用于肝素过量、重症肝病；肾上腺皮质激素和免疫抑制剂的应用；补充大剂量凝血因子以中和抗体；血浆置换。

(三) 纤维蛋白溶解活性增强　氨基己酸(EACA)，竞争性抑制纤溶酶原与纤维蛋白的结合，使纤溶酶原不被其活化剂激活，其适应证有全身纤溶亢进(高纤溶酶血症、肝病、肿瘤、手术)、局部纤溶亢进(节育环月经过多、蛛网膜下腔出血、前列腺术后)；同类药物有氨甲苯酸(PAMBA)和氨甲环酸(AMCA)。

其他具有综合作用的止血药物如1-去氨基-8-D-精氨酸加压素(DDAVP)、结合雌激素片(结合型雌激素)、促红细胞生成素，见相关章节。

参考文献

1. 王振义，李家增，阮长耿. 血栓与止血基础理论与临床. 第3版. 上海：上海科学技术出版社，2004.

2. 宋善俊，王鸿利，李家增. 弥散性血管内凝血. 上海：上海科学技术出版社，2001.

3. 刘泽霖，贺石林，李家增. 血栓性疾病的诊断与治疗. 北京：人民卫生出版社，2000.

4. 王学锋，王鸿利. 血栓与止血的检测及应用. 上海：世界图书

出版公司，2002.

5. 阮长耿. 出血与血栓性疾病诊断和治疗进展. 临床血液学杂志，2010，23：1-4.

6. Lee Goldman, Andrew I Schafer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia：Elsevier Saunders，2012.

第二节　血管性紫癜

徐建民

血管性紫癜（vascular purpura）是指血管壁及周围组织异常所致的出血性疾病。血细胞从毛细血管内向外流出进入皮肤或皮下组织引起的损害统称为紫癜（purpura）。从血管内流出血液的量决定了皮肤损害的大小及范围。少量的出血产生针尖样大小的（＜2mm）红色皮损称为瘀点，较多的出血（＞10mm）引起的紫癜性损伤称为瘀斑。出血性损害的颜色取决于出血量的多少及部位，以及出血后经历的时间。浅表部位的出血初起通常为鲜红或深红色，较深部位的出血常常呈紫色，随着时间的推移可表现为深紫色、棕色、橘黄色或黄绿色。

血液从血管内流出进入皮肤或皮下组织的机制包括：①血管透壁压增加：如剧烈咳嗽、呕吐、分娩时用力、静脉淤滞等；②血管损伤：如紫外线辐射、感染、栓塞、过敏、炎症、肿瘤、中毒、药物相关性等因素对血管的损害；③微循环和血管支持组织的完整性降低：如年龄相关性紫癜、糖皮质激素使用过量、维生素C缺乏、结缔组织异常、淀粉样物质浸润等。

紫癜可由血小板数量减少、凝血因子缺乏、血小板功能异常及血管异常等因素引起。由血管异常引起的紫癜包括机械性紫癜、血管结构畸形（遗传性出血性毛细血管扩张症）、遗传性或获得性结缔组织疾病引起的紫癜、小血管性血管炎（血清病、过敏性紫癜）、副蛋白相关性紫癜（多发性骨髓瘤、冷球蛋白血症）、皮肤疾病相关性紫癜、感染相关性紫癜及精神性紫癜（自体红细胞过敏、自体DNA过敏）。过敏性紫癜及遗传性出血性毛细血管扩张症将分别在第三及第四节详述。

一、异常蛋白血症性紫癜

可发生于异常蛋白血症，但出血原因常是多方面的，包括血小板减少、血小板质量异常和凝血障碍、血黏度过高、异常蛋白直接损伤血管内皮细胞等。

（一）冷球蛋白血症　这是由于血清中存在冷球蛋白而引起的一种疾患。表现为皮肤紫癜，四肢和其他身体受寒即可产生，也可发生于阴囊及臀部等处。有时呈荨麻疹样皮疹，中间为瘀点，伴瘙痒。慢性紫癜可有色素沉着，紫癜出现时常伴雷诺现象。

（二）巨球蛋白血症　可分为原发性与继发性两类。由于巨球蛋白过多，血清黏稠度增高，半数以上的病例可表现为紫癜，碰撞后易出血。也可发生视网膜出血、鼻出血以及黏膜出血，亦常可伴发冷球蛋白血症而发生雷诺现象，血清免疫电泳IgM明显增高是本病的特征。

（三）良性高丙种球蛋白血症性紫癜　本病是一种以下肢反复出现紫癜、血沉增速和血清丙种球蛋白IgG浓度增高为特点的异常球蛋白血症。本病多见于女性，起病隐袭，紫癜开始出现在两小腿及足部，可扩展至大腿、臀部及下腹部，特别在用力或机械损害的部位。紫癜可相互融合成瘀斑，可留有色素沉着。继发性者可伴有其他全身性疾病的征象，如干燥综合征、系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、淋巴肉瘤、慢性淋巴细胞白血病等。原发性的原因不明。由于临床上常有肝功能异常、IgG增高、血沉增速，本症常被误诊为慢性迁延性肝炎、慢性活动性肝炎、红斑狼疮等。

（四）多发性骨髓瘤　本病是一种肿瘤性疾病。其特点为异常浆细胞恶性增生，并产生大量异常免疫球蛋白，在临床上可伴有一定的出血症状，表现为有鼻出血、牙龈出血、皮肤瘀斑。出血原因主要是血小板生成、血小板功能障碍及凝血因子减少。另外，异常球蛋白浸润和损害血管壁，影响止血功能，引起血管性紫癜。

（五）淀粉样变性　本病是由于淀粉样蛋白在组织和器官中沉着而引起相应病变的一种少见的疾病，全身任何器官均可受累，淀粉样蛋白一般先在毛细血管及小动脉周围开始沉着，以后逐渐扩展，随着年龄增加而积聚增多，可压迫组织引起脏器功能障碍。淀粉样变性的紫癜可由于淀粉样物质沉积于皮肤和皮下组织而引起，使毛细血管脆性增高。紫癜常出现在面部和颈部，特别是眼窝的周围，往往在加压后出现。本病可以为原发性，也可以继发于其他疾病，如慢性感染、结缔组织疾病以及霍奇金淋巴瘤、胃癌、溃疡性结肠炎、多发性骨髓瘤等。治疗主要针对原发病。

二、单纯性紫癜

也称为女性易发青斑综合征（female easy bruising syndrome）。发病以青年女性为主，常与月经周期有关。激素对血管和周围组织的影响可能是单纯性紫癜的发病机制，若同时服用影响血小板功能的药物如非甾体类抗炎药可使此类紫癜加重。症状主要表现为轻微创伤后或自发性出现下肢皮肤紫癜或瘀斑，通常不需治疗可自行消退。月经期、青春期好发。病变局限于皮肤，常反复发作，但不留后遗症。这类紫癜患者当遇到外科手术等应激状态时，并不会发生过度出血的危险。单纯性紫癜中有些病例有血管因素，先天性或后天性血小板质的异常。束臂试验检查往往阳性。避免使用阿司匹林类药物，必要时可服维生素C、芦丁和卡巴克络（安络血）等。

三、药物性紫癜

药物引起的紫癜大多数与药物引起血小板数量减少有关，但少数情况下药物可引起紫癜而血小板数量正常。可能的机制是免疫复合物引起小血管损伤、削弱血管周围的支撑组织和干扰血小板的功能。但血清学检查未发现任何抗体。部分患者在注射香豆素及其衍生物后会出现出血性皮肤梗死，提示暴发性紫癜可能与蛋白C和蛋白S缺乏有关。阿司匹林、吲哚美辛、别嘌醇、重金属盐、吩噻嗪类、磺胺药、青霉素、奎宁及香豆类等药物均可引起皮肤紫癜，停药后自动消失。治疗应停用相关药物，或给予维生素C及糖皮质激素等。

四、感染性紫癜

细菌、病毒、立克次体和原虫感染均可引起紫癜，常见于流行性脑脊髓膜炎、败血症、出血热、伤寒、斑疹伤寒及疟疾等。产生机制是免疫复合物或病原体直接损伤内皮细胞，或使毛细血管通透性增加，或是毛细血管细菌性栓塞，部分病例是由多因素引起。治疗以抗感染为主。儿童在感染后全身皮肤可见大片触痛性瘀斑，伴有出血性大疱和坏死，内脏亦可受累，死亡率较高，称为暴发性紫癜。

五、维生素C缺乏性紫癜

既往称为坏血病(scurvy)。由于胶原分子中的羟脯氨酸的合成需要维生素C，故维生素C缺乏影响胶原合成，使血管壁及周围的结缔组织的韧性降低，毛细血管脆性增加而引起出血。表现为毛囊周围皮肤出血，肌肉出血，牙龈肿胀和皮肤角化过度。引起维生素C缺乏的因素包括：长期进食烹煮过度的食物，严格挑食者及酗酒者。治疗可口服维生素C 200mg/d。

六、自身红细胞致敏性紫癜

本病少见，仅见于中年女性，常有损伤史。特点是自发性触痛性瘀斑，发病机制不明。本病过去认为与神经精神因素有关，也有人称为"精神性紫癜"，发病前常有明显情绪诱发因素，但目前认为与红细胞致敏有关。国外的研究证实，具有歇斯底里或其他精神异常的患者有发生本病的倾向。部分患者有明显受虐倾向，部分患者在接受催眠治疗时出现紫癜。绝大多数患者瘀斑发生前，有明显情绪波动，尤其有癔症者。先局部瘙痒、刺痛或烧灼感，随后瘀斑周围可有红斑和水肿，并逐渐扩大出现疼痛性红斑。同时伴有头痛、发热、恶心、呕吐和腹痛等。出血可从肢体扩张到其他部位，可有黑粪、血尿甚至颅内出血。出血常可自行停止，但可复发。病程迁延数年。各种出凝血检查均属正常。皮下注射自身全血、洗涤红细胞、自身血红蛋白，甚至注射由自身红细胞分离出的磷脂酸-L-丝氨酸可引起类似发作时出现的瘀斑。结核菌素试验可阳性。诱因多为挫伤，手术后并发本病可能与渗出红细胞致敏有关。对症处理和精神治疗有一定疗效。

七、自身DNA致敏性紫癜

多见于女性，既往无外伤史。临床经过同自身红细胞致敏性紫癜。病损先出现在四肢，表现为皮肤疼痛性硬结和瘀斑，随后迅速增大和变硬。数天或2～3周内痊愈。除束臂试验可阳性外，其他出凝血检查均属正常。皮下注射患者的白细胞DNA溶液可使紫癜发作。本病病程较为迁延可持续数年，可有反复和加重。与其他类型的血管病变导致的出血比较，患者病情往往较重，较为虚弱。氯喹治疗有效，疗效迅速而显著，但停药后易复发。剂量为0.25g，每天4次，连续服用1周，以后减量为每天0.25～0.5g。精神治疗有一定疗效，但很少获得永久性的缓解。

八、老年性紫癜

老年人由于皮下结缔组织中胶原、弹性硬蛋白、脂肪等组织萎缩、松弛，以致血管床周围依托不足，轻度外伤或皮肤移动牵拉小血管即可引起皮下出血及瘀斑。多发生在60岁以上较消瘦老人。紫癜常见于面部、颈部、上肢伸面和手背、前臂和小腿，亦可轻微外伤后出现紫癜。常由红到紫红色的瘀斑组成，可持续数周，吸收缓慢，以后留下棕色色素沉着。束臂试验阳性，其余检查均正常。

九、遗传性血管性紫癜

如Marfan综合征、Ehlers-Danlos综合征及弹性假黄瘤等，由于结缔组织基质发育异常使血管脆性增加引起皮肤出血。尚无有效治疗方法。

十、其他血管性紫癜

还有机械性紫癜、人为紫癜、直立性紫癜、激素性紫癜以及医源性紫癜等。

第三节 过敏性紫癜

徐建民

过敏性紫癜(anaphylactoid purpura)又称出血性毛细血管中毒症或Henoch-Schönlein紫癜(Henoch-Schönlein purpura，HSP)，是一种较常见的毛细血管变态反应性出血

性疾病。临床表现为血液逸于皮肤、黏膜之下，出现瘀点瘀斑，可伴关节肿痛、腹痛、便血、血尿和蛋白尿。过敏性紫癜的病因及发病机制仍未完全阐明，可能与血管的自体免疫损伤有关。本病多见于儿童和青少年。平均年龄为5岁，男女之比为3∶2。

【病因与发病机制】

由于机体对某些过敏物质发生变态反应而引起毛细血管壁的通透性和脆性增高。过敏原可由于多种因素引起，但其直接致病原因往往很难确定。与本病发生有关的因素有：①感染：细菌和病毒感染约占发病的24%。其中细菌以溶血性链球菌多见，可有急性扁桃体炎和上呼吸道感染；幽门螺杆菌HP感染可能是HSP发病的重要因素之一，根治HP有利于HSP的康复，特别是腹型HSP患者。肺炎支原体、柯萨奇病毒、EB病毒、乙肝疫苗接种、甲型肝炎和微小病毒B19感染后均可引起HSP。寄生虫感染约占23%，其中以蛔虫感染居多。寄生虫侵入机体后其代谢产物或死亡后的分解产物都是异性蛋白质，可引起本病。②药物：约占3.6%。青霉素、链霉素、磺胺类、异烟肼、水杨酸钠、奎宁等。③食物：鱼、虾、蟹、蛋、牛奶、鸡以及海鲜等异性蛋白质。④其他：如寒冷、外伤、花粉吸入、疫苗注射、更年期甚至精神因素都能诱发本病。

以上各种因素引起自身免疫反应，免疫复合物反应损害小血管，发生广泛的毛细血管炎，甚至坏死性小动脉炎，造成血管壁通渗性和脆性增高，导致皮下组织、黏膜及内脏器官出血及水肿。HSP发病机制主要是存在免疫异常。体液免疫异常：HSP发病多为IgA所介导，在HSP患者血清中往往可检测出IgA循环免疫复合物，且多沉积于表皮血管壁，有报道约50%的HSP患者血清IgA水平升高；HSP患者血清IgE水平升高，免疫复合物沉积或由于IgE介导血管损伤，导致毛细血管和小血管壁及其周围组织产生炎症，血管壁通透性增高，从而产生紫癜和各种局部或全身症状。电镜检查肾小球血管系膜有免疫复合物沉着，经免疫荧光证明主要是IgA(少量为IgG及IgM)、C3、纤维蛋白/纤维蛋白原，故过敏性紫癜肾脏损害与免疫复合物有关。细胞免疫异常：HSP患者B细胞处于高激活状态，T细胞功能紊乱。T细胞功能紊乱主要表现在T细胞亚群失调、活化异常及调节性T细胞功能紊乱。HSP急性期患者外周血$CD4^+$数量降低，$CD8^+$数量升高，$CD4^+/CD8^+$比值下降，Th1/Th2失衡，主要向Th1亚群分化，$CD4^+CD25^+$调节性T细胞显著降低。在HSP患者急性期：白细胞介素-6(IL-6)显著升高；血管内皮生长因子(VEGF)明显增高，血管细胞间黏附分子1(BVCAM-1)水平显著；补体水平下降。

【临床表现】

本病主要见于儿童及青年，6岁以上占多数。春秋季节好发。起病前1～3周有上呼吸道感染史。可有倦怠、乏力、低热、纳差等前驱症状。

(一) 皮肤　首起症状以皮肤紫癜最常见。多在前驱症状2～3天后出现，常对称性分布，以下肢伸侧及臀部多见，分批出现，紫癜大小不等，呈紫红色，略高出皮肤，可互相融合，常伴荨麻疹、多形性红斑及局限性或弥漫性水肿，偶有痒感。严重的紫癜可融合成大疱，发生中心出血性坏死。皮肤损害有4种类型：①单纯性紫癜常伴天疱疮样皮肤损害。②荨麻疹伴血管神经性水肿。③弥散性红斑，伴或不伴水肿。④皮肤坏死，或伴溃疡形成。

(二) 腹部　约50%的病例有腹痛，常发生在出疹的1～7天，位于脐周或下腹部，呈阵发性绞痛，可有压痛但无肌紧张，呈症状与体征分离现象。严重者可合并呕吐及消化道出血(呕血、便血等)。由于肠蠕动紊乱，可诱发肠套叠，在小儿多见。肠坏死、肠穿孔者少见。少数患者可误诊为急腹症而进行剖腹探查。

(三) 关节症状　多见于膝、踝等大关节，呈游走性，可有轻微疼痛或明显的红、肿、痛及活动障碍，反复发作，但不遗留关节畸形，易误诊为风湿性关节炎。

(四) 肾脏病变　见于1/2～1/3的患者，一般于紫癜出现后1～8周内发生，可持续数月或数年，主要表现为血尿、蛋白尿、水肿、高血压。个别严重病例死于尿毒症。根据临床进展，紫癜性肾炎可分为4种类型：迁移性肾炎，肾病综合征，慢性肾小球肾炎，急进型肾炎。

(五) 神经症状　当病变累及脑和脑膜血管时，可出现各种神经系统症状，如头痛、头晕、呕吐、目眩、神志恍惚、烦躁、谵妄、癫痫、偏瘫、意识模糊、昏迷等，但例数极少。

(六) 其他症状　病变累及呼吸道时，可出现咯血、胸膜炎症状，临床少见。

根据体征可将本病分为皮肤型(单纯紫癜型)、腹型(Schönlein型)、关节型(Henoch型)，若有两种以上并存时称为混合型。

【辅助检查】

(一) 一般检查　白细胞计数正常或轻度升高，有感染时可增高。合并寄生虫感染者嗜酸性粒细胞可增高。红细胞和血红蛋白一般正常或轻度降低。合并内脏出血者可呈中度失血性贫血，血小板计数多数正常。尿常规结果取决于肾脏受累程度，若伴发肾炎时，血尿和蛋白尿极为常见，偶尔可见管型尿。大便可找到寄生虫或虫卵，胃肠受累时大便隐血阳性。血沉增高见于2/3的病例，抗"O"可增高，黏蛋白大多正常。血清循环免疫复合物(CIC)增高。在严重肾型病例，尿素氮及肌酐增高。患者的骨髓象检查均正常。划痕试验可以阳性。

(二) 出凝血机制检查　30%～50%的病例束臂试验阳性。甲皱毛细血管检查可见到毛细血管扩张、扭曲或畸形，对针刺反应也减弱。其他检查如出血、凝血时间和血块收缩等均在正常范围。

20

（三）免疫学检查　约50%的病例的血清IgG和IgA增高，但以IgA增高为明显。有些病例IgE增高，临床无特异性。

（四）皮肤或肾脏活检　行病理组织学或电子显微镜检查对非典型病变具有重要诊断价值。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　典型病例的诊断并不困难，凡是有下列特点者即可诊断：①四肢出现对称分布、分批出现的紫癜，特别以下肢为主。②在紫癜出现前后，可伴有腹部绞痛、便血、关节酸痛、血尿及水肿等。③血小板计数、凝血功能检查及骨髓检查等均正常。

（二）鉴别诊断

1. 皮肤型需与药疹或血小板减少性紫癜作鉴别。药疹患者有一定的服药史，皮疹常分布于全身，停药后药疹即可消失。血小板减少性紫癜患者瘀点和瘀斑可呈不规则分布，皮疹不隆起，无丘疹荨麻疹，血小板计数减少，骨髓象见巨核细胞成熟障碍。

2. 关节型需与风湿病鉴别。

3. 腹型本病腹痛部位不固定，腹痛虽明显，但局部体征较轻，且多无腹肌紧张。需与急性阑尾炎、肠梗阻、肠套叠、肠穿孔、急性细菌性痢疾等鉴别。

4. 肾型需与急性肾小球肾炎、狼疮肾炎、肾结核等区别。肾小球肾炎患者无皮肤紫癜及腹部、关节症状。狼疮肾炎患者有多脏器损害、白细胞减少、血沉增快、狼疮细胞阳性及其他免疫指标阳性。

【治疗】

（一）消除致病因素　原则上应停止接触任何可能引起过敏的物质，停用可能引起过敏的食物或药物，去除病灶，控制感染，驱除寄生虫。

（二）一般治疗

1. 抗组胺类药物　可选用盐酸异丙嗪（非那根）每次12.5～25mg，每天3次，口服；马来酸氯苯那敏（扑尔敏）每次4mg，每天3次，口服；苯噻啶每次0.5～1mg，每天1～3次，口服；盐酸去氯羟嗪（克敏嗪）每次25～50mg，每天3次，口服；特非那定每次60mg，每天2次，口服；氯雷他定（克敏能），每次10mg，每天1次，口服；阿司咪唑（息斯敏），每次10mg，每天1次，口服。10%葡萄糖酸钙静脉注射也可应用，但疗效不肯定。

2. 芦丁和维生素C　作为辅助用药，芦丁10～15片，每天3次，口服；维生素C 1g，每天1～2次口服或静脉滴注。

3. 止血药　卡巴克洛（安络血）每次10mg，每天2～3次，肌内注射，或用40～60mg加入葡萄糖溶液中静脉滴注；酚磺乙胺（止血敏）0.25～0.5g，每天2～3次肌内注射、静脉注射或静脉滴注。有肾脏病变者，抗纤溶药物应慎用。

（三）肾上腺皮质激素　抑制抗原抗体反应，具有抗过敏及改善血管通透性作用，故对减少出血和减轻症状有效，对关节型、腹型和皮肤型疗效较好，对肾型无效，不能改变肾型患者预后。常用泼尼松每天30mg，直至紫癜消失后逐渐停药。如1周后皮疹不退可加至每天40～60mg。病情急重者可用氢化可的松每天100～200mg，静脉滴注，待病情好转后改用口服。

（四）免疫抑制剂　如以上疗法效果不佳时可试用免疫抑制剂，特别是合并肾脏损害的病例。环磷酰胺2.5mg/(kg・d)，口服，或硫唑嘌呤2.5mg/(kg・d)，口服，连续4～6个月。免疫抑制剂也可与肾上腺皮质激素合用。

（五）抗凝治疗　急进性肾炎、肾病综合征病例，除用皮质激素、环磷酰胺外，还可用抗凝治疗。如肝素治疗使APTT维持至正常值的1.5～2.0倍；后改华法林10～20mg/d，以3～5mg/d维持，使凝血酶原时间维持在正常的1～2倍。

【病程与预后】

病程一般为3～6个月，一次发作可持续1周～6个月不等。关节及皮肤症状者病期较短，腹部症状明显者病程较长，病原持续存在时可转为慢性。如再次接触过敏原，可导致本病复发。本病多呈自限性，一般6周内可自愈，预后大多良好，少数迁延数年。如果并发肾炎进展为肾衰竭，或有脑部病变并发脑出血者，预后不良。

第四节　遗传性出血性毛细血管扩张症

徐建民

遗传性出血性毛细血管扩张症（hereditary hemorrhagic telangiectasia，HHT）是一种常染色体显性遗传性疾病，其特征为皮肤、黏膜多部位的毛细血管扩张性损害，引起鼻出血和其他部位出血。国外有关的流行病学调查显示：欧洲国家HHT的发病率相对比较高，约为1/2000；北美洲国家HHT的发病率比较低，约为1/10 000；黑种人和阿拉伯人中HHT罕见；亚洲国家HHT的发病率也比较低，日本的发病率约为1/5000～1/8000。目前国内尚缺乏临床流行病学的资料统计，只有散发的病例报道。

【病因与发病机制】

本病系常染色体显性遗传，与HHT发病相关的基因OWR_1定位在染色体9q33-34，现命名为*endoglin*基因。endoglin系一种整合膜糖蛋白，在动脉、静脉和毛细血管内皮细胞表面表达，功能上作为转化生长因子-β（TGF-β）的结合蛋白。另一种与HHT血管畸形发生相关的基因OWR_2，定位于染色体12q，为ALK1（activin receptor-like ki nase 1），该基因的蛋白表达产物为TGF-β的另一种形式的受体。既往的研究认为，这两个基因与本病的发生相关，

分别是位于 9C34 的 *endoglin* 与位于 12C13 的 *ALK1*。这两个基因分别表达转化生长因子-β(TGF-β)的Ⅲ型和Ⅰ型受体。1996 年 Piantanida 等发现 HHT 的发生与已知的以上两种基因无关。2004 年 Gallione 等发现了 HHT-3:在 7 个同时存在"幼年息肉病(juvenile polyposis,JP)和 HHT(JP 和 HHT 综合征)"的家族中,发现了 Sma and mad homologue(SMAD4,MADH4)突变,而并未发现 *endoglin* 及 *ALK-1* 的突变。

本病的发病机制仍不十分明确,超微结构分析显示皮肤型 HHT 损伤最早的形态异常是毛细血管后微静脉扩张。由于微静脉扩张变得扭曲,并通过毛细血管部分与动脉连通,最终毛细血管部分消失,直接的动静脉"交通"形成。该病的出血表现与固有的血管机械性脆性增加有关。

本病的主要病理变化是血管缺乏弹性纤维和平滑肌,受累的血管壁仅仅只一层内皮细胞,其周围由一层无肌肉、无弹性的疏松结缔组织所包围。血管壁脆弱易破,已不能收缩,呈血管瘤样扩张,称为毛细血管扩张,故容易引起出血。

【临床特点】

男女皆可发病。病变以皮肤与黏膜血管的表层处最常见,多见于甲床和手部皮肤、颜面、阴囊、鼻、嘴唇、舌部、消化道等。病变处可见成簇的红色或紫色斑点,或呈圆形,散在的或孤立的小血管瘤,稍微隆起于皮肤,直径为 1～2mm,分界明显,用玻片加压即褪色,但褪色不完全。在肺部及其他部位还可出现动静脉瘘。本病的主要临床表现为同一部位的反复出血,有人报道,在同一家族中出血部位也往往相同。出血症状常在幼年即出现,但也有在中年或老年以后才首次出现者。常随年龄增长加重。在 40～60 岁之间可达高峰。除阴囊外,皮肤的血管扩张一般不发生出血。故部分患者可终身无出血症状。鼻出血最为常见(占 90%),20%的患者可有消化道出血。5%～30%的患者可出现肺动静脉畸形(PAVM),患者亦可有血尿、月经过多、分娩时大出血等症状。肝、脾、视网膜、大脑毛细血管扩张所致的动静脉瘤、动静脉瘘等均属少见。

【辅助检查】

血小板计数、各种出血及凝血试验无明显异常,但束臂试验可阳性。甲皱毛细血管镜检查可发现高度扩张与扭曲成团的血管袢,且对针刺无收缩反应。合并 PAVM 者,胸部 X 检查可能发现一种"钱币"样阴影,但微小的病变常常被遗漏。螺旋 CT 扫描诊断 PAVM 的敏感性较高。对消化道出血、血尿、咯血等内脏出血的患者,在做相应的内镜检查时,在黏膜表面可见到扩张的毛细血管。

【诊断】

典型病例的诊断并不困难,主要根据:①同一部位的反复出血,未能找到其他原因。②面部、口腔、鼻或牙部多灶性的皮肤或黏膜细点状或成簇的毛细血管扩张。③阳性家族史。④病变部位血管病理组织检查可见血管壁变薄,缺乏弹性纤维、平滑肌等。如出血以内脏为主,且无皮肤毛细血管扩张症存在,亦无家属史者,则诊断比较困难。这时纤维内镜(支气管镜、胃镜、肠镜、膀胱镜、子宫镜、腹腔镜)检查有助于诊断,而肺的动静脉瘘可做肺血管造影加以证实。

【治疗】

本病无特殊治疗方法,以对症治疗为主。鼻出血可用吸收性鼻腔填塞物,或加压止血处理。最好能同时加用止血剂。严重反复的鼻出血或皮肤出血可采用激光凝固、冷冻外科、动脉栓塞或手术缝合等措施,但易复发。胃肠道出血可用内镜下的双频电切或激光技术处理。对于 PAVM,可采用肺叶切除或栓塞疗法。女性绝经期后常有出血加重的趋向,有用雌激素或雌激素+黄体酮治疗鼻出血的报道。本病手术时一般不引起出血倾向。应避免外伤,避免服用阿司匹林类药物,也应避免能引起血压增高、血容量增加及血管扩张的因素和药物。

参考文献

1. 邓家栋,杨崇礼,杨天楹,等. 邓家栋临床血液学. 上海:上海科学技术出版社,2001.

2. Bifhell TC. Bleeding disorders caused by vascular abnormalities. Wintrobe's Clinical Hematology. 10th ed. Philadelphia and London:Lea and Febiger,2001.

3. Hisano S, Matsushita M, Fujita T, et al. Activation of the lectin complement pathway in Henoch-Schonlein purpura nephritis. Am J Kidney Dis,2005,45:295-302.

4. Brogan P, Eleftheriou D, Dillon M. Small vessel vasculitis. Pediatr Nephrol,2010,25:1025-1035.

5. Berg M, Porteous D, Reinhardt, et al. Hereditary haemorrhagic telang-Iectasia:a questionnaire based study to delineate the different phenotypes caused by endoglin and ALKl mutations. J Med Genet,2003,40:585-590.

第五节　原发免疫性血小板减少症

程韵枫

原发免疫性血小板减少症(primary immune thrombocytopenia)既往称为特发性血小板减少性紫癜(idiopathic thrombocytopenic purpura,ITP),是一种获得性免疫介导的血小板减少疾病,其外周血小板少于 100×10^9/L,没有其他引起血小板减少的明显诱因或基础疾病。由于认识到该病本质上与免疫介导有关,而且部分患者无明显的出血征象,故病名修改为原发性免疫性血小板减少症。ITP 是较为常见的出血性疾病,年发病率(5～10)/10^6,育龄期女

性发病率高于男性，其他年龄阶段，ITP发病率男女比例无差别。ITP根据持续时间可分为新诊断、持续性（持续时间在3～12个月）及慢性（持续时间≥12个月）。在成年人，典型病例一般为隐匿发病，病前无明显的病毒感染或其他疾病史，病程为慢性过程。在儿童，一般病程短暂，80%的患儿在6个月内自发缓解。

【病因与发病机制】

ITP的经典发病机制是自身抗体致敏的血小板被单核-巨噬细胞系统过度破坏所致，近年来细胞免疫介导的血小板减少亦在ITP的发病中起着重要作用。该病的主要发病机制：①体液和细胞免疫介导的血小板过度破坏；②体液和细胞免疫介导的巨核细胞数量和质量异常，血小板生成相对不足。

大约50%～60%的ITP患者血小板表面包被有IgG型自身抗体，可识别血小板表面的一种或多种糖蛋白（GP），包括GPⅡb/Ⅲa、GPⅠb/Ⅸ、GPⅠa/Ⅱa、GPⅥ等，其中约75%的血小板抗原都位于血小板膜GPⅡb/Ⅲa或GPⅠb/Ⅸ复合体上。ITP患者血小板自身抗体的产生始于机体对自身抗原的免疫失耐受，导致机体免疫失耐受的原因尚不清楚。育龄期女性慢性ITP发病高于男性，妊娠期容易复发，表明雌激素可能参与ITP的发病。儿童ITP的发病可能与病毒感染密切相关，其中包括疱疹病毒、EB病毒、巨细胞病毒、微小病毒B19、麻疹病毒、流行性腮腺炎病毒、风疹病毒和肝炎病毒等。通常在感染后2～21天发病。ITP患者自身抗体的产生机制包括了血小板、抗原递呈细胞（antigen-presenting cells，APCs）、T细胞和B细胞之间的相互作用。①APCs捕获血小板抗原，加工处理成抗原肽并提呈到APCs表面；②活化的APCs把抗原肽提呈给CD4HLA-DR限制性T细胞和CD3/CD8 T细胞；③CD4HLA-DR限制性T细胞活化，产生细胞因子，刺激B细胞分化产生抗体；④APCs和CD4HLA-DR限制性T细胞，以及CD4HLA-DR限制性T细胞与B细胞之间的相互作用被CD40、CD154等共刺激因子加强并导致特异性T细胞和B细胞克隆性增生，从而导致最初的免疫反应维持与放大；⑤活动期ITP患者，活化的T淋巴细胞对凋亡的抵抗，从而产生持续的免疫性血小板破坏；⑥克隆性增生的B细胞产生血小板特异性抗体，结合了抗体的血小板一方面与脾巨噬细胞表面的Fcγ受体结合，血小板被吞噬；另一方面，结合了抗体的血小板受到细胞毒性T细胞（cytotoxic T cell，CTL）攻击，引起血小板溶解性破坏；⑦血小板本身也表达CD154（CD40L）与APCs表面的CD40相互作用，进一步导致自身免疫反应放大。

细胞免疫异常在ITP发病中也起着非常重要的作用，ITP患者$CD4^+$ T细胞亚群异常，主要表现为Th1/Th2的比率失衡，主要向Th1亚群分化，能抑制自身反应性T、B细胞的活化和增殖的$CD4^+CD25^+$调节性T细胞减少。CTL介导的针对血小板的细胞毒作用是ITP患者血小板破坏的原因之一，FasL、TNF-α与相应受体结合所介导的凋亡途径是CTL发挥其细胞毒作用的机制之一，另外穿孔素和颗粒酶B途径参与了CTL对血小板的细胞毒作用。

传统的ITP发病机制认为，ITP患者表现为骨髓巨核细胞数明显升高，血小板更新增加。然而，对ITP患者骨髓形态学的研究发现，多数患者骨髓巨核细胞计数并不增多，形态异常，如胞质空泡增多、颗粒减少、细胞膜光滑等，且巨核细胞超微结构异常，包括由于线粒体和内质网肿胀形成的胞质内空泡增多以及染色质固缩等，显示广泛凋亡。巨核细胞成熟过程中表达GPⅡb/Ⅲa、GPIb/Ⅸ等抗原，抗血小板抗体可与巨核细胞发生特异性结合。自身抗体与巨核细胞结合后可干扰巨核细胞的成熟、血小板产生及释放。T细胞亦可能介导巨核细胞的增生及凋亡异常。

【临床表现】

儿童新诊断的ITP发病前1～3周84%的患者有急性上呼吸道或其他病毒感染史，部分发生在预防接种之后，起病急，少数表现为暴发性起病。可有轻度发热、畏寒，突然发生广泛而严重的皮肤黏膜紫癜，甚至大片瘀斑。皮肤瘀点多为全身性，以下肢为多，分布均匀。黏膜出血多见于鼻腔、齿龈，口腔可有血疱。胃肠道及泌尿道出血并不少见，不到1%的患儿发生颅内出血而危及生命。如患者头痛、呕吐，则要警惕颅内出血的可能。脾通常不大，血小板显著减少。80%以上的患者可自行缓解，少数可迁延转为慢性。

ITP患者的出血表现在一定程度上与血小板计数有关，血小板数在（20～50）×10^9/L之间轻度外伤即可引起出血，少数为自发性出血，如瘀斑、瘀点等，血小板数<20×10^9/L有严重出血的危险。皮肤紫癜、瘀斑、瘀点多见，静脉穿刺点周围可见瘀斑，一般无皮下或关节血肿。可有鼻、牙龈及口腔黏膜出血，口腔血疱见于严重血小板减少，女性月经过多有时是唯一症状，泌尿道及胃肠道出血分别表现为血尿及黑粪，呕血少见。体格检查除出血体征外，通常并无脾大，少数患者可有轻度脾大。

【实验室检查】

（一）外周血细胞计数　ITP的特点是外周血只有血小板减少而其他各系血细胞都在正常范围。部分患者由于失血导致缺铁，可有贫血存在。单纯ITP网织红细胞计数基本正常。

（二）外周血涂片　由于EDTA依赖性血小板凝集而导致的假性血小板减少需排除；出现破碎红细胞应除外血栓性血小板减少性紫癜（thrombotic thrombocytopenic purpura，TTP）和溶血尿毒综合征（hemolytic uremic syndrome，HUS）；过多出现的巨血小板或微小血小板需考虑遗传性血小板减少症。

（三）骨髓检查　ITP骨髓呈增生象，巨核细胞数可正

常或增多，有成熟障碍，产血小板的巨核细胞数明显减少。

（四）HIV和丙型肝炎病毒（HCV）检测　对疑似ITP的成人患者均应进行HIV和HCV检查，HIV及HCV感染引起的血小板减少在临床上有时很难与原发性ITP患者相鉴别。

（五）免疫球蛋白定量　血清IgG、IgA、IgM水平要求常规测定。低水平的免疫球蛋白常提示常见变异型免疫缺陷病（CVID）或选择性IgA缺陷症。但应注意，应用免疫抑制剂治疗的ITP可与CVID混淆。

（六）其他实验室检查　抗GPⅡb/Ⅲa、GPⅠb/Ⅸ等抗血小板自身抗体的测定有助于鉴别免疫性和非免疫性血小板减少，目前采用MAPIA法检测。贫血伴有网织红细胞计数升高时应做直接抗人球蛋白试验（DAT）。ITP患者通常血清血小板生成素（TPO）水平正常，网织血小板计数增加。儿童ITP患者抗核抗体（ANA）阳性可能预示为慢性。8%～14%长期随访的ITP患者出现甲状腺功能亢进症，测定甲状腺球蛋白抗体和促甲状腺激素（TSH）对鉴别患者是否出现临床甲状腺疾病有意义。部分慢性感染，如微小病毒和巨细胞病毒（CMV）也出现血小板减少。血清学或^{14}C呼气试验可确定是否存在幽门螺杆菌（HP）感染。

【诊断与鉴别诊断】

（一）目前ITP的诊断仍是临床排除性诊断　根据病史，家族史，皮肤、黏膜出血症状，其诊断要点如下：①至少2次检查血小板计数减少，血细胞形态无异常；②脾一般不大；③骨髓中巨核细胞数正常或增多，伴有成熟障碍；④须排除其他继发性血小板减少症。

由药物引起的血小板减少部分也属于免疫性，与ITP较难鉴别，应仔细询问服药史；先天性血小板减少性紫癜与本病相似，应调查家族史，必要时检查其他家庭成员加以区别；结缔组织疾病早期的表现可能仅有血小板减少，对血小板减少患者应进行相关实验室检查；伴有血栓形成者注意抗磷脂综合征，应询问流产史及检测抗磷脂抗体加以鉴别；伴有溶血性贫血者应考虑为Evans综合征；伴有中度以上脾大者应考虑脾功能亢进，除血小板减少外还有白细胞减少及贫血；血涂片中出现红细胞碎片提示血小板减少可能与血栓性微血管病有关；DIC患者有多项凝血功能检查异常；获得性单纯无/低巨核细胞性血小板减少症患者可仅表现为血小板减少，但其骨髓中巨核细胞阙如或减少；白血病、淋巴系统增殖性疾病、骨髓瘤及骨髓增生异常综合征（MDS）等均可有血小板减少，骨髓检查可资鉴别；此外HIV感染者亦有血小板减少，可通过检测HIV抗体及$CD4^+$细胞数值下降等加以鉴别；对HP感染阳性者予以抗HP治疗，若治疗有效者血小板计数上升则为HP所致的继发性ITP；TPO有助于鉴别ITP与不典型再生障碍性贫血（AA）或低增生性MDS。

（二）按疾病发生的时间及其治疗情况分期

1. 新诊断的ITP　指确诊后3个月以内的ITP患者。

2. 持续性ITP　指确诊后3～12个月血小板持续减少的ITP患者。包括没有自发缓解的患者或停止治疗后不能维持完全缓解的患者。

3. 慢性ITP　指血小板减少持续超过12个月的ITP患者。

4. 重症ITP　指$PLT<10\times10^9/L$，且就诊时存在需要治疗的出血症状或常规治疗中发生新的出血症状，且需要采用其他升高血小板药物治疗或增加现有治疗的药物剂量。

5. 难治性ITP　指满足以下3个条件的患者：①脾切除后无效或者复发；②仍需要治疗以降低出血的危险；③除外其他原因引起的血小板减少症，确诊为ITP。

20

【治疗】

ITP的治疗应个体化。一般说来血小板计数$>50\times10^9/L$、无出血倾向者可予观察并定期检查；血小板计数介于$(20\sim50)\times10^9/L$之间，则要视患者临床表现、出血程度及风险而定；血小板$<20\times10^9/L$者通常应予治疗。出血倾向严重的患者应卧床休息，避免外伤，避免服用影响血小板功能的药物。本病治疗的目的是控制出血症状，减少血小板的破坏，但不强调将血小板计数提高至正常，以确保患者不因出血发生危险，又不因过度治疗而引起严重不良反应。

（一）ITP的初始治疗

1. 肾上腺糖皮质激素治疗　糖皮质激素是标准的初始治疗，但应注意其副作用。泼尼松，常用起始剂量为1mg/(kg·d)，亦可选用泼尼松龙或氢化可的松等非胃肠道给药方式。有反应的患者一周内血小板开始上升，2～4周内达峰值，稳定后逐渐减量至5～10mg/d维持，3～6个月后停药，维持用药最多不超过1年。约70%～90%的患者有不同程度的缓解，15%～50%的患者血小板恢复正常。治疗4周后血小板仍低于$30\times10^9/L$且增加不到基础值的两倍者，表明激素无效。短程地塞米松治疗方法为40mg/d，共4天，约85%的患者有效。若在6个月内血小板计数再次降至$20\times10^9/L$以下，则可重复一次，然后泼尼松15mg/d维持，并渐减量。

2. 大剂量丙种球蛋白（IVIG）　IVIG通过封闭单核-巨噬细胞上的Fc受体，抑制抗体与血小板的结合。剂量为400mg/(kg·d)，静脉滴注，连续5天，或1000mg/(kg·d)，连用2天。24小时内即可见效，一周后血小板达到最高水平，有效率约75%，但疗效短暂，血小板计数在一个月内便降至原来水平。

3. 抗Rh(D)免疫球蛋白（anti-D）　适用于Rh(D)阳性，非脾切除术ITP患者。有自身免疫性溶血性贫血患者应避免使用，因为其可加重溶血。用anti-D前需做血型、

DAT 和网织红细胞计数。50～75μg/kg，可增加总的血小板数。Anti-D 为混合性的生物血制品，其应用风险必须和患者解释清楚。在完全对其不良作用的本质评估之前，这种产品须慎重使用。

（二）急诊治疗　对于出血风险高或需要急诊手术的血小板减少患者需要立即升高血小板。糖皮质激素加 IVIG 作为推荐疗法，大剂量甲泼尼龙（HDMP）（1g/d，×3 天），可与 IVIG 联合应用。其他快速有效的治疗包括血小板输注。应用抗纤溶药物氨甲环酸 1g，3 次/日或氨基己酸 1～4g，每 4～6 小时 1 次，最大剂量 24g/d，可阻止严重血小板减少患者的反复出血。

（三）ITP 的二线治疗

1. 脾切除是治疗本病有效的方法之一。作用机制是减少血小板抗体生成，消除血小板破坏的场所。切除指征：①经糖皮质激素和其他内科治疗无效，病程超过 6 个月以上者；②激素治疗虽然有效，但对激素产生依赖，停药或减量后复发，或需较大剂量（泼尼松 30mg/d 以上）维持才能控制出血者；③激素治疗有禁忌证；④有颅内出血倾向，经内科治疗无效者。手术相对禁忌证有：①ITP 首次发作；②患有心脏病等严重疾病，不能耐受手术；③妊娠妇女患 ITP；④儿童患者，尤其是 5 岁以下患儿切脾后可发生难以控制的感染。有条件者术前可用放射性核素示踪方法了解血小板破坏的主要场所是否在脾。切脾有效者术后出血迅速停止，术后 24～48 小时内血小板上升，10 天左右达高峰，70%～90%的患者可获得明显疗效，其中约 60%的患者获得持续完全缓解。腹腔镜脾切除具有创伤小、切口小、恢复快等优点。术前、术中认真检查有无副脾，切脾无效或复发时可再用激素治疗。

2. 可供选择的二线治疗药物　硫唑嘌呤 1～3mg/(kg・d)；环孢素 A 3～5mg/(kg・d)，分两次口服，血药浓度控制在 100～200ng/ml，用药期间监测肝肾功能；达那唑口服 10～15mg/(kg・d))，反应率为 60%～67%，老年女性和脾切除术后患者反应率最高；吗替麦考酚酯（霉酚酸酯，MMF）是一种抗增生性免疫抑制剂，MMF 治疗需逐渐增加剂量（250mg 逐渐增加到 1000mg/d，2 次/周，至少 3～4 周）；利妥昔单抗 375mg/m^2，每周 1 次，共 4 次，一般在注射后 4～8 周内起效；罗米司亭（romiplostim）和艾曲泊帕（eltrombopag）作为 TPO 受体激动药，其作用方式是刺激血小板生成，Romiplostim 1～10μg/kg 每周 1 次皮下注射。Eltrombopag 是一种口服的非肽类 TPO 受体激动药，每日给予 25～75mg；TPO 受体激动药在脾切除术后患者中总有效率接近 79%；长春新碱总剂量 6mg，每周注射 1～2mg，共 4 次。

（四）一线和二线治疗失败 ITP 患者的治疗　大约 20%的患者在应用一线和二线治疗或行脾切除术后不能达到可以止血的血小板数，另外，10%～20%对脾切除术有效的患者最终复发。慢性难治性 ITP 可以选择环磷酰胺、联合化疗、霉酚酸酯及干细胞移植等治疗。

阿仑珠单抗（Campath-1H）可作为严重的难治性 ITP 选择性治疗的一种方式。该药有导致严重的有可能危及患者生命的免疫抑制的可能，因此需要长期的抗真菌、抗细菌和抗病毒的预防性治疗。自体或异体造血干细胞移植（HSCT）只被应用于严重的慢性难治性 ITP 且其他治疗方式无效的患者。

参考文献

1. 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊治的中国专家共识（修订版）. 中华血液学杂志，2011，32(3)：214-216.

2. Cines DB, Blanchette VS, Chir B. Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med, 2002, 346(13): 995-1008.

3. Robert McMillan, James B Bussel, James N George, et al. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Am. J. Hematol, 2008, 83(2): 150-154.

4. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. Blood, 2009, 113(26): 6511-6521.

5. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood, 2009, 113(11): 2386-2393.

6. Neunert C, Lim W, Crowther M, et al. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practiceguideline for immune thrombocytopenia. Blood, 2011, 117(16): 4190-4207.

第六节　继发性血小板减少症

化范例　程韵枫

继发性血小板减少症（secondary thrombocytopenia）是指有明确病因或在一些原发病基础上发生的血小板减少症。

【病因与发病机制】

（一）血小板生成障碍或无效生成

1. 巨核细胞生成减少

（1）物理、化学因素：如电离辐射、肿瘤化疗药物、抗生素类（氯霉素、磺胺药）、解热镇痛药（保泰松、吲哚美辛）、抗甲状腺药（丙硫氧嘧啶、甲巯咪唑、卡比马唑）、抗糖尿病药（氯磺丙脲）、抗癫痫药（苯妥英）、苯及无机砷等，此类药物干扰 DNA 合成，抑制细胞丝状分裂，表现为骨髓增生低下和巨核细胞极度减少，常伴有全血细胞减少。另有一些药物如氯噻嗪类、乙醇、雌激素、甲苯磺丁脲等选择性抑制巨核细胞生成，仅使血小板生成减少。

（2）骨髓浸润性疾病：如骨髓转移癌、白血病、骨髓瘤、淋巴瘤、骨髓纤维化等，异常细胞浸润骨髓，造血功能受抑，巨核细胞减少，血小板减少。常伴有其他血细胞质和量的异常。

（3）造血干细胞病变：如再生障碍性贫血、阵发性睡眠性血红蛋白尿、范可尼贫血、骨髓增生异常综合征，表现为全血细胞减少。

（4）感染性疾病：如风疹、麻疹、腮腺炎、登革热、艾滋病及某些病原菌引起的败血症等。可能是病原体直接损害巨核细胞，使血小板生成减少。肝炎病毒能直接损害骨髓造血干细胞，使全血细胞减少。获得性单纯无巨核细胞性血小板减少性紫癜，与病毒感染、药物、巨核细胞生长因子缺乏或细胞介导的巨核细胞生成受抑有关。

（5）血小板生成调控紊乱：少见，包括血小板生成素缺乏和周期性血小板减少症。

（6）遗传性疾病：如血小板减少伴桡骨缺失（TAR）综合征、Chédiak-Higashi 综合征、Shwachman-Diamond 综合征和先天性无巨核细胞性血小板减少性紫癜等。

2. 血小板无效生成　见于维生素 B_{12}、叶酸缺乏、部分阵发性睡眠性血红蛋白尿及骨髓增生异常综合征等，特征为骨髓巨核细胞数量正常或增多，但血小板产率降低，循环中血小板寿命有不同程度的缩短。

（二）血小板破坏增加或消耗过多　血小板寿命缩短、过早破坏或消耗过多，导致周围血中血小板减少。而骨髓中巨核细胞数正常或代偿增生，伴有成熟障碍。常见的病因如下。

1. 免疫性破坏除 ITP 外，继发性常见病因有：

（1）药物相关抗体：药物作为半抗原与血浆蛋白或血小板蛋白质结合成全抗原，产生相应抗体。药物抗体复合物激活补体，损伤血小板，被单核-巨噬细胞系统吞噬。这类药物有奎宁、奎尼丁、铋剂、金盐、洋地黄毒苷、异烟肼、甲基多巴、肝素以及镇静、安眠、抗惊厥药物等。

（2）某些免疫反应异常疾病：包括风湿性疾病如系统性红斑狼疮、结节性多动脉炎等，淋巴增殖性疾病如慢性淋巴细胞白血病、淋巴瘤、骨髓瘤等，均可引起免疫性血小板破坏。噬血细胞综合征可为家族性，或继发于感染、恶性肿瘤特别是淋巴瘤、自身免疫性疾病，以组织细胞良性增生伴有明显的吞噬血细胞现象为特征，常有全血细胞下降、凝血障碍、肝功能损害、发热等表现。

（3）感染相关血小板减少：常见于病毒及细菌感染，如幽门螺杆菌（Hp）感染、流感、麻疹、水痘、出血热、肝炎、艾滋病、新型布尼亚病毒、伤寒及败血症等。这与病毒抗原-抗体复合物致敏血小板或血中抗血小板抗体水平升高引起血小板破坏过多有关。

（4）同种免疫性血小板减少：包括输血后紫癜和新生儿同种免疫性血小板减少性紫癜。前者是由于血小板表面血型特异性抗原（如 HPA-1a、HPA-2b HPA-4a、HPA-3a 等）阴性患者输入相应抗原阳性血液，产生同种抗血小板抗体，当再次输注相应抗原阳性血液时，体内抗体与输入的抗原结合，引起输入的血小板破坏。血小板破坏时释出的免疫复合物又结合到患者自身血小板的 Fc 受体上，引起自身血小板破坏。患者大多为经产妇或有输血史者，输入后患者出现发热、寒战，在一周左右血小板急剧下降，伴有严重出血表现。后者由于母亲对胎儿不相容的血小板抗原产生同种血小板抗体，这种抗体通过胎盘进入胎儿体内引起血小板减少。近半数发生在首次妊娠，常见于患儿母亲是 HPA-1a 阴性而父亲是阳性者，但引起本病发病的抗原型在不同种族间的差异较大。新生儿出生时可见全身散在性紫癜、瘀斑，病程有自限性，一般持续 1～2 周，很少超过2～4 周，约 10%的患儿并发颅内出血死亡。

2. 非免疫性破坏　血管炎、人工心脏瓣膜、动脉插管、体外循环、血液透析等，由于血管内膜粗糙，血管内异物或血液流经体外管道时可引起血小板机械破坏，血小板黏附在内膜或异物表面，亦可导致血小板减少。抗磷脂综合征则由于抗磷脂抗体损伤及激活血管内皮细胞诱发高凝状态，常伴有血小板减少。海绵状血管瘤常见于幼儿，多为先天性，由于血小板在血管瘤内滞留而大量破坏，致血小板减少。

3. 血小板消耗过多　主要见于血栓性微血管病，如弥散性血管内凝血、血栓性血小板减少性紫癜、溶血尿毒综合征均因微血管内弥散性血栓形成使血小板消耗过多，导致血小板减少。

（三）血小板分布异常　各种原因的脾大，包括脾肿瘤、脾充血、脾浸润（戈谢病、尼曼-匹克病）、黑热病及原发性脾大等，肿大的脾可以扣留全血 85%的血小板。低温使脾潴留血小板增加，可引起血小板减少。骨髓巨核细胞正常或增多。

继发性血小板减少往往是综合因素，如感染、药物、肿瘤不仅抑制骨髓造血，同时还有免疫性血小板破坏或分布异常。大量输注库血不仅引起稀释性血小板减少，同时库血中含有促凝因子或小血栓阻塞微循环，使血小板消耗增加。

【临床表现与实验室检查】

患者有原发病表现或发病前有某种致病因素接触史，轻、中度血小板减少（$>50\times10^9/L$）可无出血表现，重度血小板减少常有皮肤、黏膜瘀点、紫癜、瘀斑、鼻出血、口腔血疱、黑便、月经过多或术后伤口渗血等，颅内出血是主要的死亡原因。实验室检查除血小板减少外可有束臂试验阳性，出血时间延长，血块退缩不佳，凝血检查正常。骨髓涂片检查十分重要，骨髓中巨核细胞减少提示生成障碍，见于再生障碍性贫血及骨髓浸润性疾病等。巨核细胞正常或增多，但可伴有成熟障碍，见于血小板破坏、消耗过多或分布异常等疾病。疑为 HIV 感染应查 T 细胞功能，艾滋病患者 CD4/CD8 细胞比例常<1，检测血清 HIV 抗体有重要的诊断价值。疑为系统性红斑狼疮应查血清抗核抗体、抗 Sm 抗体、抗 ds-DNA 抗体等。疑为淋巴瘤应做淋巴结活组

织检查。血小板生成素(TPO)检测和网织血小板计数,对鉴别血小板生成减少还是破坏加速有重要价值。前者血清TPO浓度升高,网织血小板计数正常或减少;后者血清TPO浓度正常,而网织血小板计数增加。

【诊断】

患者有出血症状伴血小板减少,同时有下列征象时应考虑本病:①发病前有服药、电离辐射、妊娠或输血史;②既往有出血史或家族出血史;③伴有发热、畏寒等感染症状;④体检有肝、脾、淋巴结肿大,尤其是明显脾大者;⑤失血不多而贫血较重者;⑥伴有白细胞、红细胞量和质的异常。骨髓涂片或活检,对骨髓病性贫血及再生障碍性贫血的诊断有重要意义。若因脾大做脾切除,脾病理检查可能有助于发现引起血小板减少的病因。

【治疗】

主要针对原发病。出血严重时肾上腺糖皮质激素可以改善症状,必要时输注血小板悬液。免疫性血小板减少皮质激素大多有效,部分患者可行血浆置换治疗。药物性血小板减少应立即停服可疑药物,出血可自动好转,大多在7～10天血小板恢复正常。感染性血小板减少应积极抗感染治疗,一般在感染控制后2～6周血小板恢复正常,感染引起骨髓抑制者病程迁延较长。对脾功能亢进者,可做脾切除治疗。海绵状血管瘤可采取肿瘤照射或手术切除治疗。

参考文献

1. 刘达庄.血小板输血反应及其对策.诊断学理论与实践,2007,6(4):396-398.

2. Michelson AD. Platelets. 2nd ed. Burlington: Academic Press,2007,825-1095.

3. Gauer RL,Braun MM. Thrombocytopenia. Am Fam Physician,2012,85(6):612-622.

4. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, et al. The ITP syndrome:pathogenic and clinical diversity. Blood,2009,113(26):6511-6521.

第七节　血栓性血小板减少性紫癜与溶血尿毒综合征

化范例　蔡则骥

血栓性血小板减少性紫癜(thrombotic thrombocytopenic purpura,TTP)是以微血管内广泛血小板血栓形成为特征的血栓性微血管病。临床以血小板减少、微血管病性溶血性贫血、神经精神系统症状、发热和肾损害为主要特征,称为TTP五联征。其与溶血尿毒综合征(hemolytic uremic syndrome,HUS)同属血栓性微血管病(thrombotic microangiopathy,TMA)范畴。

【病因与发病机制】

TTP发病与vWF切割金属蛋白酶(vWF-CP)即ADAMTS 13的活性明显下降有关。各种已知和未知病因损伤血管内皮细胞使内皮细胞抗血栓能力降低。内皮细胞损伤后释放超大分子vWF多聚体(UL-vWF)进入血浆,诱导血小板活化及聚集。在生理情况下,血浆中vWF-CP可将UL-vWF降解成正常大小的多聚体。当vWF-CP缺乏或活性明显减弱时,UL-vWF不能被有效地降解而在血管内诱导血小板聚集,在末梢动脉、毛细血管内形成广泛的血小板血栓。遗传性或称为家族性TTP或Upshaw-Schulman综合征是由于*ADAMTS 13*基因缺陷导致vWF-CP活性下降,为半显性方式遗传。获得性TTP则是由于体内存在ADAMTS 13抗体。有些无明确病因,称为特发性TTP,有些则继发于感染、药物、肿瘤、妊娠等,称为继发性TTP。因子Ⅴ Leiden可能与vWF-CP活性正常的TTP患者发病有关。TTP的特征性病理改变为毛细血管和小动脉内广泛的透明血栓、内皮细胞增生和管腔闭塞,引起局灶性坏死和出血,几乎累及所有脏器。

【临床表现】

临床上TTP以20～60岁女性多见,起病急骤,进展迅速。主要表现有:①微血管病性溶血:因红细胞受机械性损伤而破碎引起,95%以上患者出现不同程度的贫血,部分伴有黄疸或脾大。②血小板消耗性减少:几乎见于所有患者,可引起皮肤、黏膜和内脏广泛出血,严重者有颅内出血。③神经精神症状:表现变化不定,初期多为一过性,但可反复发作。整个病程中92%的患者有不同程度的意识障碍和紊乱、头痛、眩晕、惊厥、言语不清、知觉障碍、精神错乱、嗜睡甚至昏迷。部分可出现脑神经麻痹、轻瘫或偏瘫,但常于数小时内恢复。由于其多变性、一过性,在病程中应注意观察和识别。以上表现通常称为TTP三联征。④发热:可见于不同病期。⑤肾脏损害:肾血管广泛受累导致肾损害,见于约88%的患者,表现为蛋白尿、镜下血尿和管型尿。重者可发生氮质血症和急性肾衰竭。三联征加上肾脏损害、发热称为TTP五联征。⑥其他方面:如心肌、肺、腹腔内脏器微血管受累,均可引起相应的症状。

【辅助检查】

血液常规检查血小板明显减少,中至重度贫血,网织红细胞升高,涂片中可见破碎红细胞及有核红细胞,50%的患者白细胞升高。骨髓中红系及巨核系代偿性增生,巨核细胞可伴成熟障碍。凝血检查基本正常,Coombs试验阴性,血浆游离血红蛋白增高。血清乳酸脱氢酶和未结合胆红素增高、结合珠蛋白减少以及肾脏损害表现如血尿素氮、肌酐升高等。血浆vWF-CP活性下降。头颅CT检查往往并无异常发现,但MRI成像对检出病灶可能有所帮助。组织病理学检查可在小动脉、微血管中发现均一性透明血栓,PAS

染色阳性。

【诊断与鉴别诊断】

TTP的诊断仍为临床诊断，若患者已具备三联征（上文“临床表现”中①～③），临床即可诊断为TTP。血浆vWF-CP活性<5%对诊断TTP具有较高的特异性，但活性正常并不能排除TTP的诊断。鉴别诊断包括其他伴有血小板减少和溶血的疾病如弥散性血管内凝血、溶血尿毒综合征、Evans综合征等。

【治疗】

血浆置换为首选的主要治疗方法，其作为一种替代治疗可使TTP的存活率达85%～90%或更高。在开始治疗的前2天，每天置换1.5个血浆容量（约60ml/kg），以后每天置换1个血浆容量（约40ml/kg），直至血小板计数正常和溶血消失。无条件血浆置换者可行血浆输注，但疗效不及前者。遗传性TTP患者一般体内并不存在vWF-CP抗体，故直接进行血浆输注即可达到治疗目的。在血浆置换治疗的同时应用肾上腺糖皮质激素直至病情缓解，推荐甲泼尼龙0.75mg/kg或泼尼松1.0mg/kg，12小时给药1次。血浆置换联合利妥昔单抗每周375mg/m^{2}连用4～8周可明显减少复发。其他制剂如长春新碱、环磷酰胺、环孢素A、丙种球蛋白等在难治性、复发性患者中亦可应用。脾切除去除了扣押和破坏血小板和红细胞的场所，也去除了vWF-CP抗体产生的部位，在部分难治患者中有效。除非出现致命性出血或颅内出血，血小板输注是禁忌的。

【预后】

自血浆置换用于治疗TTP，本病的预后有较大改观，病死率由过去的95%～100%降到10%～20%甚至5%以下，但约20%～50%的患者可复发，复发患者上述治疗依旧有效。

溶血尿毒综合征参见第十九篇“泌尿系统疾病”相关章节。

参考文献

1. 邓明扬，张广森. 血栓性血小板减少性紫癜研究进展. 国际输血及血液学杂志，2010，33：122-125.

2. 余璐，梁志坚，郑金瓯. 血栓性血小板减少性紫癜神经系统损害的影像学特征. 中国神经精神疾病杂志，2011，37：84-87.

3. Lotta LA, Mariani M, Consonni D, et al. Different clinical severity of first episodes and recurrences of thrombotic thrombocytopenic purpura. Br J Haematol, 2010, 151: 488-494.

4. Tsai HM. Pathophysiology of thrombotic thrombocytopenic purpura. Int J Haematol, 2010, 91: 1-19.

5. Scully M, Mcdonald V, Cavenagh J, et al. A phase 2 study of the safety and efficacy of rituximab with plasma exchange in acute acquired thrombotic thrombocytopenic purpura. Blood, 2011, 118: 1746-1753.



第八节　血小板功能障碍性疾病

化范例　蔡则骥

血小板功能障碍性疾病（functional disorders of platelet）是一组由于血小板结构或代谢异常引起血小板黏附、聚集、释放及凝血活性等功能缺陷所致的出血性疾病，可伴或不伴有血小板计数改变。临床表现为血管-血小板型皮肤、黏膜出血，严重度因病因而异。此类疾病分为先天性和获得性两大类，见表20-7-3。

表20-7-3　血小板功能障碍性疾病的分类

分类	疾病	分子缺陷和发病机制	遗传方式
先天性血小板功能障碍性疾病			
黏附功能缺陷	血小板型假性血管性血友病	GPⅠbα异常，血小板与血管壁黏附障碍	常染色体显性遗传
	巨大血小板综合征	血小板膜GPⅠb/Ⅸ/Ⅴ减少或阙如，黏附功能降低	常染色体隐性遗传
聚集功能缺陷	血小板无力症	纤维蛋白原受体GPⅡb/Ⅲa缺陷，血小板聚集障碍	常染色体隐性遗传
释放功能缺陷	贮存池病	致密体颗粒、α颗粒及其内容物减少或缺乏	多为常染色体隐性遗传
	“阿司匹林样”缺陷	环氧化酶缺乏，影响释放功能	常染色体显性遗传
促凝活性缺陷	Scott综合征	血小板磷脂酰丝氨酸不能暴露，凝血酶原难以活化	常染色体隐性遗传
获得性血小板功能障碍性疾病	骨髓增殖性肿瘤、白血病、尿毒症、肝病、异常蛋白血症、药物因素	血小板膜缺陷、获得性贮存池病、抑制环氧化酶或抑制磷酸二酯酶等	

【先天性血小板功能障碍性疾病】

先天性血小板功能障碍性疾病种类众多，血小板活化过程中涉及的任何膜糖蛋白、受体、信号分子、酶等出现结构或功能的异常均可导致相应的黏附、聚集、释放、促凝等功能障碍。

（一）血小板型血管性血友病　为常染色体显性遗传性疾病。血小板膜GPⅠbα功能异常，使血小板与血浆中vWF多聚体结合反应增强，由于不断的结合，使血浆中vWF高分子多聚体减少甚至阙如，从而导致血小板黏附缺陷，与血管性血友病有相似之处，但其出血症状较轻，表现为轻中度的皮肤、黏膜出血或手术创伤后出血不止。实验室检查包括出血时间延长，血小板计数减少，vWF:Ag含量降低，高分子量vWF多聚体阙如等。治疗上可予输注正常血小板辅以少量冷沉淀物。

（二）巨大血小板综合征（Bernard-Soulier syndrome）为常染色体隐性遗传性疾病。由于血小板膜GPⅠb/Ⅸ/Ⅴ复合物减少或缺乏所致，杂合子型患者无症状，纯合子型婴儿出生后即可有自发性皮肤、黏膜出血甚至内脏出血。血小板计数正常或减少，最低可至20×10^9/L，体积增大似淋巴细胞样，直径可达8μm甚至20μm以上，巨大血小板比例可达30%～80%。出血时间明显延长，凝血酶原消耗不良，血小板对胶原的黏附性降低，对ADP、胶原和肾上腺素的诱导聚集正常，而对瑞斯托霉素、botrocetin不发生聚集，加入vWF不纠正。确诊依据是GPⅠb/Ⅸ/Ⅴ复合物减少或缺乏。出血严重时输单采血小板有效。非肌性肌球蛋白重链ⅡA异常所致MYH9综合征患者亦具有血小板巨大的特点，但一般不影响血小板功能。

（三）血小板无力症（Glanzmann thrombasthenia，GT）为常染色体隐性遗传性疾病。近亲婚配人群中较为常见。血小板膜上GPⅡb/Ⅲa含量减少或缺乏，患者幼年即有皮肤、黏膜甚至胃肠道出血，女性有月经过多，携带者一般无症状。血小板计数和形态正常，对ADP、胶原、肾上腺素和凝血酶诱导的聚集反应减低或阙如，但对瑞斯托霉素的聚集反应正常，出血时间延长，血块退缩不良。血小板第3因子（PF_3）有效性降低。确诊有赖于GPⅡb/Ⅲa含量检测。严禁近亲婚配可防止本病的发生。

（四）贮存池病　指血小板内颗粒缺陷所致的一组异质性出血性疾病，本组疾病分致密体颗粒缺陷、α颗粒缺陷以及两者合并缺陷。临床特点如下：

1. 致密体颗粒缺陷　主要是致密体颗粒内容物ADP、ATP、5-HT等缺乏，使血小板第2相聚集波减弱或消失。临床上可伴有其他遗传性缺陷而形成特定的综合征，如Hermansky Pudlak综合征中伴有眼及皮肤白化病、蜡样脂褐斑，Chédiak Higashi综合征易发感染，Wiskott-Aldrich综合征则伴有湿疹、免疫缺陷等。

2. α颗粒缺陷　在美蓝-伊红染色下呈灰蓝色，又称灰色血小板综合征，有早期发生骨髓纤维化倾向。单纯α颗粒缺乏少见，常和致密体颗粒同时缺乏。

贮存池病多见于儿童，可有轻到中度皮肤黏膜出血、手术或创伤后过度出血。实验室检查特点有：血小板计数正常或轻、中度减少；出血时间延长；对ADP、肾上腺素第1相聚集波正常而无第2相聚集波；PF_3的有效性降低。电镜或免疫电镜示血小板和巨核细胞内致密体颗粒或α颗粒减少或缺乏，有助于本病的诊断。糖皮质激素可减轻出血，严重出血或外科手术可给予单采血小板输注。

（五）"阿司匹林样"缺陷　血小板致密体颗粒及α颗粒内生物活性物质如ADP、ATP、5-HT、PF_4、β-TG等含量正常，但因花生四烯酸代谢障碍包括血小板环氧化酶缺乏、TXA_2合成酶缺乏等，影响PGG_2和PGH_2的形成和TXA_2的合成，而血小板的释放反应必须有TXA_2的参与。阿司匹林可抑制环氧化酶，其表现与本病相似，因而得名。患者从小就有出血倾向，也有因外伤或手术出血较多才被发现。实验室检查：血小板数量正常，出血时间轻度延长，血小板对玻珠的黏附正常，对花生四烯酸无聚集反应，其余基本同贮存池病。治疗与其他血小板功能障碍性疾病相似。

（六）Scott综合征　原称血小板第3因子（PF_3）缺乏症。当血小板被激活时，血小板内膜的磷脂酰丝氨酸不能有效外翻，导致因子Ⅴa和因子Ⅹa无法与血小板结合，凝血酶原不能转化为凝血酶。Ca^{2+}的内流障碍或其下游的移位酶（translocase）活性异常均可影响磷脂酰丝氨酸的翻转从而影响第二阶段的凝血过程。患者在受到外伤或者接受侵袭性操作时容易出血过多。血小板计数、黏附、聚集、释放反应均正常。血清凝血酶原时间缩短，多种诱导剂测定PF_3有效性均降低。糖皮质激素可以改善出血症状，严重出血可输单采血小板悬液。

【获得性血小板功能障碍性疾病】

患者无出血病史及家族出血史，但有导致血小板功能障碍的原发病或服药史，发病机制复杂，发病率远高于先天性血小板功能缺陷性疾病，常影响患者的止血和血栓形成。常见病因如下：

（一）药物　按作用机制分类：①影响血小板膜的药物：如ADP受体拮抗药噻氯匹定、氯吡格雷，GPⅡb/Ⅲa拮抗药阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽，以及青霉素、头孢菌素、右旋糖酐等。上述药物通过阻断血小板膜受体和膜糖蛋白抑制血小板的黏附和聚集功能，部分通过抑制血小板的释放反应。②抑制血小板环氧化酶的药物：如阿司匹林、吲哚美辛、布洛芬、保泰松和苯磺唑酮等，使花生四烯酸不能合成前列环素（PGI_2）和TXA_2，影响血小板的释放功能。③作用于血小板环腺苷系统的药物：如双嘧达莫（潘生丁）、茶碱、咖啡因、前列环素、异丙肾上腺素等，通过抑制磷酸二酯酶或活化腺苷酸环化酶使血小板内cAMP增多，抑制血

小板的聚集。④其他：包括肝素、链激酶、尿激酶、t-PA、硝酸甘油、维拉帕米、硝苯地平、速尿、奎尼丁、ACEI制剂、三环类抗抑郁药、吩噻嗪类药物、选择性5-HT再摄取抑制剂、全麻药氟烷、抗肿瘤药物普卡霉素(光神霉素)、柔红霉素以及造影剂等，均可影响血小板的功能，抑制血小板的聚集。

(二) 疾病　常见于：①某些血液病：如骨髓增殖性肿瘤(MPN)由于血小板形态及膜糖蛋白异常、致密体和α颗粒及内容物减少(获得性贮存池病)，出血及血栓形成是其主要并发症；异常球蛋白血症包括多发性骨髓瘤(MM)、华氏巨球蛋白血症(WM)及意义未明的单克隆丙种球蛋白病(MGUS)等，其出血不仅因血小板减少，还与异常蛋白覆盖于血小板表面，影响血小板黏附、聚集和释放功能有关；急性白血病和骨髓增生异常综合征(MDS)，出血的主要原因是血小板减少，部分是由于血小板畸形伴颗粒异常，聚集功能异常及促凝活性降低。②尿毒症患者血浆中积聚的尿素等代谢产物损害血小板的黏附、聚集和释放功能。③其他疾病：如肝病的出血主要与凝血因子合成减少、纤溶亢进、血小板减少及并发弥散性血管内凝血等有关，但也发现其血小板膜上GPⅠb减少，引起血小板功能障碍。系统性红斑狼疮和其他免疫复合物疾病，可能与血浆或血小板上的IgG能抑制血小板聚集有关，提示为抗体介导的血小板功能异常。

治疗原则首要是处理原发病和停服有关药物，严重出血者应输单采血小板或血小板悬液。

参考文献

1. 张之南，郝玉书，赵永强，等. 血液病学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2011. 1296-1308.

2. Michelson AD. Platelets. 2nd ed. Burlington: Academic Press, 2007, 1029-1076.

3. Cox A, Price V, Kahr WH. Inherited platelet disorders: a clinical approach to diagnosis and management. Expert Rev Hematol, 2011, 4: 455-472.

第九节　血　友　病

王志梅

血友病(hemophilia)是遗传性凝血因子缺乏引起的出血性疾病，具有X性连锁隐性遗传的特点。典型血友病患者常自幼年发病、自发或轻度外伤后出血，在外伤、手术时常出血不止，严重者在较剧烈活动后也可自发性出血。根据缺乏的凝血因子不同，可分为血友病A(FⅧ缺乏症)和血友病B(FⅨ缺乏症)。在凝血酶促反应过程中，FⅧa作为FⅨa的非酶性辅因子，与FⅨa按1:1结合，在Ca^{2+}及磷脂存在的条件下，激活FⅩ生成凝血活酶。血友病A或血友病B由于FⅧ或FⅨ促凝活性减少导致凝血活酶生成障碍，凝血时间延长。欧美各国发病率约为5～10/10万人口，日本10.4/10万人口，我国缺乏相应的统计结果，据1992年24个省市37个地区普查其发病率为2.72/10万人口，其中血友病A约占80%。

【病因与发病机制】

FⅧ、*FⅨ*基因位于X染色体上，血友病A与血友病B均表现为伴性隐性遗传特征，即女性传递，男性发病。若男性血友病患者与正常女性结婚，其女儿均为携带者，儿子则全部健康；若女性血友病携带者与正常男性结婚，其儿子半数发病，女儿也有半数为携带者；若男性患者与女性血友病携带者结婚，其儿子与女儿均有半数发病的几率，女儿还有半数为携带者；若男性患者与女性患者结婚，其下一代不论男女均为血友病患者，但后者在临床上极少见。约70%的血友病A患者有阳性家族史，30%的病例无家族史，其中部分可能是由于基因突变所致。*FⅧ*基因位于染色体Xq28，FⅧ的合成部位未完全阐明，但肝脏间质细胞、外周血细胞及某些淋巴细胞都有*FⅧ*基因的表达。血友病A的基因缺陷类型主要包括内含子22倒位、*FⅧ*基因点突变、*FⅧ*基因缺失、异常基因插入等，重型患者中42%为内含子22倒位，其余的多为大片段缺失、无义突变、错义突变导致阅读框架移位等，中型和轻型血友病中86%为错义突变，多数突变的发病机制尚不完全清楚。基因缺陷致使FⅧ合成障碍或FⅧ分子结构异常导致促凝活性降低。FⅧ在正常人血浆中的含量仅为0.1mg/L，是所有凝血因子中含量最低的。FⅧ在血液循环中与其载体血管性血友病因子(vWF)以复合物形式存在。FⅧ的生物活性通过FⅧ促凝成分(FⅧ:C)来实现，FⅧ:C的正常值为50%～150%。劳动、剧烈运动、注入肾上腺素和应激状态，均能使血浆FⅧ:C水平增高。FⅧ:C不稳定，4℃存放24小时后活性下降20%；FⅧ:C输入体内后半衰期仅12小时。血友病B占血友病总数的15%～20%，其基因位于染色体Xq26.3-27.2。FⅨ在肝内合成，是维生素K依赖性凝血因子。血浆FⅨ水平为10mg/L，是FⅧ的100倍。血友病B的基因缺陷包括缺失、插入和点突变，基因缺陷导致FⅨ合成减少或变异型FⅨ合成。

【临床表现】

血友病主要表现为异常出血及出血所致压迫症状或并发症。肌肉关节腔或深部组织出血、创伤后过量出血是本病的特征性表现。肌肉出血多见于负重的肌肉群，如腰大肌、腿部、臀部等，可形成血肿，局部肿痛、活动受限。关节出血多累及负重或活动较多的大关节，如膝关节，其次为踝、髋、肘、腕及肩等关节。急性期因关节腔及周围软组织出血致使局部红肿，活动受限，患者感疼痛明显。多数患者因反复关节腔出血致使血液不能完全吸收，形成慢性炎症、滑膜增厚、纤维化、软骨变性及坏死，最终关节僵硬、畸形

变，周围肌肉萎缩，导致正常活动受限。骨膜下或肌腱、筋膜下出血形成血友病血囊肿的发生率很低，常见部位为骨盆和大腿。消化道出血、血尿也较为常见。颅内出血及硬脊膜下血肿不常见，多发生于外伤后，病死率高。深部组织内血肿可压迫附近血管引起组织坏死，压迫神经可产生疼痛、麻痹等症状。口腔、喉、舌或颈部严重出血可引起窒息。皮肤、黏膜出血并非血友病的特征性表现，但由于皮下组织、口腔黏膜、牙龈、舌等部位容易受伤，故损伤后过量出血常见。创伤后异常出血也是血友病的主要表现，如拔牙、肌内注射等可导致持久的出血或渗血，可历时数天甚至数周。血友病B重型患者的比例较血友病A少，FⅨ水平明显低于正常者，有出血表现。

【临床分型】

血友病A临床分型如下。

（一）重型　约50%～60%的患者为重型患者，其血浆中FⅧ:C<2%，常在2岁以前就有严重出血，甚至结扎脐带时出血不止。

（二）中间型　FⅧ:C为2%～5%，约占患者总数的25%～30%，起病在童年时期以后，以皮下及肌肉出血居多，亦有关节腔出血，但反复次数较少。

（三）轻型　约占15%～20%，FⅧ:C为5%～25%，出血多发生在青年期，由于运动、拔牙或外科手术后出血不止而被发现，出血轻微，可以正常生活。

（四）亚临床型　FⅧ活性为25%～40%，通常只在大手术后才发生异常出血。

血友病B的临床分型标准：重型FⅨ:C<2%，中间型2%～5%，轻型5%～40%，临床表现与同型血友病A相仿。

【实验室检查】

（一）筛选试验　出血时间、血小板计数、凝血酶原时间测定均正常，活化部分凝血活酶时间（APTT）和硅化凝血时间（SCT）在血友病是可能会出现异常。APTT可以检测出FⅧ:C<25%的患者，SCT可以检测出FⅧ:C 25%～45%的患者。

（二）纠正试验　常用凝血活酶生成试验Biggs法（B-TGT）、简易凝血活酶生成试验（STGT）作为血友病的纠正试验。正常血浆经硫酸钡吸附后尚含有FⅧ、FⅪ，正常血清中含有FⅨ、FⅪ，因此，如果患者STGT仅被硫酸钡吸附正常血浆纠正时，为FⅧ缺乏症；仅被正常血清纠正时，为FⅨ缺乏症；如两者皆可纠正，则为FⅪ缺乏症。借此可将三种凝血因子缺乏加以鉴别。

（三）确诊试验　需进行FⅧ:C和FⅧ:Ag测定、FⅨ:C和FⅨ:Ag测定。在多数血友病患者中，血浆抗原水平与活性水平平行减少，但部分患者的抗原与活性水平不平行。通过检测FⅧ抗原水平，将血友病A分为三类：血浆中无法检测到FⅧ抗原，为交叉反应物质阴性型（CRM^-）；如果血浆中可以检测到抗原，且抗原和活性平行降低则称为交叉反应物质下降型（CRMred）；另有约5%的患者血浆中可以检测到抗原，但活性降低程度大于抗原，称为交叉反应物质阳性型（CRM^+）。CRM^-者占血友病A的3/4左右，此类患者接受替代治疗后易于产生抑制性抗体；CRM^+占5%，此类患者的发病主要是FⅧ:C结构和功能异常。90%的血友病B为CRM^-，10%为CRM^+。

【诊断标准】

1. 多为男性患者（女性患者极其罕见），有或无家族史。

2. 有肌肉、关节腔或深部组织出血或手术创伤后过量出血的表现。

3. 实验室检查PT正常，APTT延长，重型明显延长，轻型稍延长，亚临床型正常，血小板计数、出血时间、凝血酶原时间正常，FⅧ:C或FⅨ:C减少。

4. 排除继发性相应凝血因子减少。

【鉴别诊断】

（一）血管性血友病　为常染色体遗传性疾病，两性均可发病；出血好发于黏膜和内脏，很少累及关节腔及肌肉深部，罕见关节畸形，随着年龄增长出血症状减轻；实验室检查发现出血时间延长，血小板黏附率降低，多数患者的血小板对瑞斯托霉素无凝集反应，血浆中FⅧ:C/vWF:Ag比例增高或正常，血浆中vWF减少或结构异常，而血友病A患者FⅧ:C和FⅧ:C/vWF:Ag比例降低。

（二）FⅪ缺乏症　本病为常染色体隐性遗传疾病，两性均可发病，自发性出血不多见，检测FⅪ:C可诊断。

（三）获得性血友病　非血友病患者血液中存在FⅧ或FⅨ抑制物时又称获得性血友病，通常抑制物多针对FⅧ。患者多为70岁以上老年人，其余患者多数有自身免疫性疾病基础，FⅧ抑制物继发于淋巴细胞增殖性疾病也见报道，经产妇也可出现FⅧ抑制物。获得性血友病患者血液中可检测到FⅧ抗体，与血友病A鉴别应不难。

FⅧ或FⅨ减少还可见于严重肝脏疾病、严重胆道梗阻、抗凝治疗、长期广谱抗生素治疗、弥散性血管内凝血等疾病状态。

【治疗】

（一）预防预防出血比替代治疗更重要

1. 加强宣教　将疾病的性质、防治知识及注意事项向患者、家属、学校及单位宣教，使他们能正确认识和对待疾病并和医务人员密切合作，避免创伤及剧烈活动，鼓励适当体力活动。

2. 避免使用抗血小板药物　禁服阿司匹林、吲哚美

辛、双嘧达莫等抑制血小板功能的药物及使血管扩张的药物。

3. 避免肌内或皮下注射，静脉穿刺后至少压迫5分钟以预防出血。

4. 尽量避免手术，如必须施行手术，应在术前补充所缺乏的凝血因子。

5. 有条件者应定期预防性补充相应凝血因子等。美国国家血友病基金会的医学专家委员会推荐对重型血友病患儿早期（1～2岁）进行预防性治疗，维持FⅧ:C或FⅨ:C >1%。推荐剂量为：每次FⅧ 25～40U/kg，每周3次，每次FⅨ 25～40U/kg，每周2次。

6. 对血友病患者家人特别是女性患者，应做基因检测，应进行妊娠后的产前诊断，进行优生优育。

（二）局部止血治疗 若发生轻微损伤，可用吸收性明胶海绵、纤维蛋白泡沫、凝血酶、肾上腺素等局部压迫止血。国外配制止血剂中含冷沉淀、凝血酶、氨基己酸，用于血友病A患者的局部治疗止血效果较好。

（三）替代治疗 为出血时的主要治疗方法。可选用的制剂有：

1. 新鲜血浆和新鲜冰冻血浆 含所有的凝血因子，每1ml新鲜血浆内含1U FⅧ:C和1U FⅨ:C；血友病B患者可采用储存血浆治疗（以5天内为宜）。一次最大安全量为10～15ml/kg，由于容量因素限制，单纯输注新鲜血浆和新鲜冰冻血浆难以使FⅧ:C或1U FⅨ:C达到有效止血浓度。

2. 冷沉淀制剂 每袋20ml冷沉淀制剂取自200ml新鲜血浆，约含有80～100U FⅧ，冰冻保存于－20℃以下，室温下放置1小时活性将丧失50%。具有效力大而容量小的优点，适用于轻型和中型血友病A患者。

3. 凝血酶原复合物浓缩剂（PCC） 每瓶200U，相当于200ml血浆中所含有的因子Ⅸ，适用于血友病B。

4. FⅧ浓缩剂 是从多份冷沉淀制剂中提取和制备得来，已灭活病毒，根据来源分为人型及猪型两种，猪型FⅧ浓缩剂多用于有抗FⅧ抗体患者的治疗。

5. 重组FⅧ及FⅨ（rFⅧ及rFⅨ） 目前欧美经济发达国家均使用rFⅧ及rFⅨ。rFⅧ的功能特征、药代动力学等生化特征与血浆源性制品大致相同，临床应用安全、有效，少数患者应用后可产生FⅧ抑制性抗体但多数滴度不高，对诱导免疫耐受治疗反应良好。第一代rFⅧ为全长FⅧ，利用人体白蛋白作为稳定剂。第二代rFⅧ利用蔗糖代替蛋白作为稳定剂，使病毒传播性疾病的发生率进一步降低，国内市场有2007年批准上市的第二代rFⅧ。替代治疗的目标是将患者血浆FⅧ、FⅨ活性水平提高到足以止血的水平。每千克体重输入1U FⅧ，可使体内FⅧ的活性升高2%。FⅧ在体内的生物半衰期仅12小时，需12～24小时输注1次，病情严重者8～12小时一次。血友病A患者轻度出血时，通常需要将FⅧ水平提高至正常人的25%～30%，重度出血需提高至50%以上。关节腔出血、表浅肌肉血肿输注FⅧ 25U/kg，每24小时1次，治疗1～2天，使FⅧ:C升至30%～50%即可；若出血发生在多次出血或已畸形变的关节，替代治疗需维持数周。鼻或口腔黏膜出血局部治疗无效、胃肠道出血及持续血尿者，需使FⅧ:C达到50%左右，输注FⅧ 25U/kg，每12小时1次，治疗至病情控制。对于威胁生命的出血，如颅内出血、腹膜后出血、颈部及咽喉部出血、严重损伤出血、外科手术等，应及时补充FⅧ:C至正常水平，通常剂量为输注FⅧ 50U/kg，每8～12小时输注1次，维持凝血因子在正常水平至少7～10天或直至出血完全停止血肿开始吸收。rFⅨ浓缩剂的回收率低，使用时剂量要较血浆制品大些，每输注1U FⅨ仅提高其活性0.5%～1%。推荐rFⅨ用量＝体重（kg）×预期增加值（%）×1.2。FⅨ首剂半衰期约2～3小时，以后为20～30小时，故第一次输注后2～4小时就应做第二次输注，以后每24小时输注1次。

（四）血友病患者的外科手术问题 即使是拔牙等小手术也应尽量避免，围术期准备应充分。血友病患者大手术时，术前数小时应开始补充凝血因子使之正常，术中可维持静滴，术后监测至少2次/天，使谷浓度达到足够止血的水平，替代治疗持续到创口完全愈合。膝关节、髋关节置换时替代治疗需数周。

（五）DDAVP（1-去氨基-8-右旋精氨酸加压素，1-desamino-8D-arginine vasopressin） 是一种人工合成的抗利尿激素衍生物，有增加血浆内FⅧ水平的作用，静脉注射后可使FⅧ:C及vWF:Ag增加2～3倍。适用于轻型血友病A和血友病A携带者。每次剂量为0.3～0.5μg/kg，通常每次剂量不超过20μg。缓慢静脉注射，注射后30～60分钟作用达高峰。因该药能激活纤溶系统，需同时合用抗纤溶药物。每12小时1次，2～5天为一疗程。DDAVP也可鼻腔喷雾使用，剂量须提高到静脉用量的10倍左右。副作用包括暂时性面部潮红及水滞留，水滞留作用可持续24小时。

（六）其他药物治疗

1. 抑制纤维蛋白溶解药物 可保护已形成的血凝块不易被溶解，与替代疗法同时合用有协同作用；部分轻型血友病患者在口腔小手术时单独应用疗效满意。常用药物有：6-氨基己酸0.1g/kg，每日口服3～4次，或4～6g溶于100ml 5%葡萄糖液或盐水中静滴；氨甲环酸250mg每日口服3～4次，或250～500mg每天1～2次静滴。肾出血不宜应用，以免造成梗阻。

2. 达那唑（danazol，炔羟雄烯异唑） 是一种合成的雄性激素，每日400～600mg可提高Ⅷ因子活性水平。

3. 女性避孕药复方炔诺酮 每日1mg，连用1～2个月，可提高Ⅷ因子浓度，对血尿、深部组织血肿有一定疗效。

4. 糖皮质激素 对减少出血、促进急性积血吸收、减少局部炎症反应均有一定的疗效。

（七）基因治疗　血友病是单基因病，病因明确；凝血因子因可在多种细胞中合成，靶细胞选择余地大、治疗效果直观等，故适宜基因治疗。临床基因治疗开始于1990年，采用的策略是在患者体细胞中增加一个与致病基因相对应的、有功能的外源基因，并通过这个基因的表达产物来弥补生理缺陷，以达到治疗目的。迄今已有数千人接受了基因治疗。

（八）替代治疗的不良反应及处理

1. 产生抑制性抗体　是血友病治疗最主要的并发症。血友病A患者反复输注FⅧ后数周至数月内可产生抗FⅧ抗体，有文献报道发生比例可高达30%，尤其好发于婴儿及儿童。该抗体属IgG，对FⅧ:C有特异性中和作用。血友病B产生抗FⅨ抗体者较少，仅占1%左右。抗凝血因子抗体的产生是机体对外源性抗原免疫反应的结果，其中80%为重型患者，抗体的出现与基因背景、FⅧ制剂的纯化方法有关。抑制性抗体使输注的凝血因子很快被中和，给治疗带来很大困难。对这些患者治疗的目的是止血、去除抗体。出血时的治疗方法：①轻中度出血：无论抗体滴度水平如何，推荐使用FⅧ旁路途径药物治疗。FⅧ旁路途径药物有两种选择：A. rFⅦa：rFⅦa理论上能在组织损伤部位发挥止血作用，同时可以避免血栓形成事件。临床资料表明，单独使用rFⅦa治疗8小时以内关节腔出血、一般外科手术中急性出血、有抗体生成的血友病患者择期手术，可取得理想的疗效。通常剂量为90～110μg/kg，每2～3小时1次，24小时后间隔时间可延长，关节腔出血和一般外科手术中急性出血平均注射2～3次可达止血，较大的手术需给药3～5天或直至创伤愈合。B. 凝血酶原复合物浓缩剂（PCC）和活化凝血酶原复合物浓缩剂（APCC），对存在抗体的血友病者治疗有效率仅50%～60%。尽管疗效较低，仍可考虑采用。需注意制剂中含有少量活化的凝血因子，可能诱发血栓形成。②严重出血：大多数情况下选择猪FⅧ制剂治疗，FⅧ抗体有相对的种属特异性，当抗体为抗人FⅧ抗体时，输注高纯度的猪FⅧ制剂能有效止血。但反复输注会产生抗猪FⅧ抗体，少部分患者有发热、血小板减少。抑制性抗体滴度＜10Bu时FⅧ（或FⅨ）60～100U/kg，每8～12小时1次直到出血被控制，或使血浆FⅧ:C或FⅨ:C水平达60%～100%；输后抗体显著升高的患者推荐联合免疫抑制剂如环磷酰胺、肾上腺糖皮质激素治疗。抑制性抗体滴度＞10Bu或抗猪FⅧ抗体滴度高时，即使输注大剂量FⅧ或FⅨ也很难起效，血浆置换或体外抗体吸附联合大剂量FⅧ或FⅨ及免疫抑制治疗有效，但急性严重出血时患者血流动力学稳定与否、血浆置换及体外抗体吸附需要特殊的设备及专业人员，限制了其应用。诱导免疫耐受去除抗体，输注大剂量凝血因子联合免疫抑制治疗可抑制抗体生成效应，反复治疗后可诱发部分免疫耐受性，使高反应者转成低反应者。目前临床多在输入FⅧ或FⅨ后继以大剂量静脉内种球蛋白、环磷酰胺，规则地输注FⅧ或FⅨ，多数患者可在2～3周内产生免疫耐受，抗体滴度下降。但FⅨ抗体阳性者输入大剂量FⅨ浓缩剂有诱发超敏反应的危险。

2. 病毒感染　输注血制品存在乙型及丙型肝炎病毒、B19微小病毒、HIV等感染的可能，重组凝血因子的出现在很大程度上避免了病毒传播的可能。

3. 血栓形成事件　大剂量使用PCC等制剂时，因其中含有部分已活化的凝血因子，治疗中有发生血栓形成的可能。

4. 溶血　FⅧ浓缩剂是从大量混合血浆中制备而来，其中混有抗A、抗B同型凝集素，大量输注FⅧ浓缩剂有发生溶血的可能。反复多次输注FⅧ，患者体内结合珠蛋白水平较低，可能是因为体内存在慢性亚临床型溶血。

参考文献

1. 张之南，郝玉书，赵永强，等. 血液病学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2011.

2. Kanshansky K, Lichtman MA, Coller BS, et al. Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 2010.

3. Berntorp E, Shapiro AD. Modern haemophilia care. Lancet, 2012, 379: 1447-1456.

4. Mannucci PM, Mancuso ME, Santagostino E. How we choose factor Ⅷ to treat hemophilia. Blood, 2012, 119: 4108-4114.

5. 王振义，李家增，阮长耿，等. 血栓与止血基础理论与临床. 第3版. 上海：上海科学技术出版社，2004.

6. 蔡晓红，王学锋，王鸿利. 遗传性凝血因子Ⅴ缺陷症研究进展. 国际输血及血液学杂志，2006，29：13-16.

第十节　血管性血友病

王志梅

血管性血友病（von Willebrand disease，vWD）于1926年由Eric von Willebrand首先报道，是最多见的遗传性出血性疾病，其发病率约占人口的1%，但出现临床症状者仅占患者的0.1%。血管性血友病因子（von Willebrand factor，vWF）具备稳定FⅧ活性以及介导血小板与内皮间的黏附作用，在止血中发挥着至关重要的作用。因vWF发生量或质的改变而导致止血功能缺陷，即称为vWD。临床上以皮肤、黏膜出血为主要表现，出血时间延长。本病为常染色体遗传性疾病，多数患者为显性遗传，少数为隐性遗传。

【病因与发病机制】

*vWF*基因位于12号染色体短臂末端，vWF由血管内皮细胞和巨核细胞合成，血小板中也含有vWF。正常人血浆中的vWF由不同数量亚单位、分子量变化范围很大的多种多聚体组成。vWF基因异常，使vWF的合成或释放减少、多聚体形成障碍或出现vWF质的异常，导致vWD的发

生。血管内皮细胞受损时，内皮下组织中的vWF暴露于血液中，血小板通过GPⅠb与vWF结合黏附于血管内皮下组织，血小板活化后GPⅡb/Ⅲa进一步与vWF结合，最终形成血小板血栓；vWF作为瑞斯托霉素辅因子，加速瑞斯托霉素诱导的血小板聚集。vWF含量减少或与GPⅠb相互作用处分子结构改变，将影响血小板黏附于受损血管，出血时间延长。vWF的另一个重要功能是与FⅧ非共价结合，稳定FⅧ:C，间接影响凝血过程。vWF含量减少或与FⅧ结合处分子结构改变将导致FⅧ:C灭活加速，出现二期止血障碍。

【临床表现】

本病的出血倾向差异很大，随年龄增长出血症状可减轻。出血多见于皮肤和黏膜，鼻腔和齿龈出血、月经过多是最多见的表现，拔牙及创伤后过度出血也常见，亦可有消化道出血、血尿等。根据病理生理学改变，临床上将vWD分为三型：1型最多见，约占vWD的3/4，vWF多聚体浓度降低而多聚体的结构和功能正常，为常染色体显性遗传，临床上有轻到中度出血症状。2型vWF中大多数缺乏较大分子量的多聚体并伴有功能异常，多为常染色体显性遗传。高分子量vWF多聚体缺失且与血小板结合能力明显降低者为2A型，约占2型的75%；与血小板GPⅠb结合明显增加者为2B型，约占2型的20%，此型的重要特点为血小板减少、缺乏大的多聚体，vWF可自发地或在低浓度瑞斯托霉素时与血小板结合；多聚体分布正常，vWF质的异常使之与血小板GPⅠb亲和力降低者为2M型；vWF量与多聚体分布正常，但vWF质的异常导致与FⅧ亲和力降低者为2N型，出血表现较重。3型vWF几乎完全缺失，FⅧ:C＜10%，甚至＜1%，终身出血症状严重，可发生自发性关节和肌肉出血而致残。为常染色体隐性遗传，发病率最低。

【实验室检查】

出血时间(BT)延长为本病的主要特点，但部分患者可正常。血小板黏附率减低，除2B型外多数患者对瑞斯托霉素诱导的聚集反应下降，重者几乎不发生聚集，而对其他诱导剂反应正常。2B型及血小板型血管性血友病之血小板可对低浓度瑞斯托霉素起聚集反应。FⅧ:C和FⅧ抗原含量正常或减低。通过对vWF抗原的定量测定、琼脂糖凝胶电泳多聚体分析，及瑞斯托霉素辅因子活性测定等检查进行临床分型。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 本病的诊断要点　自幼有皮肤、黏膜出血史，症状随年龄增长而减轻；约半数病例有家族史；出血时间延长；血小板黏附率降低及对瑞斯托霉素聚集反应减弱或不聚集；FⅧ:C正常或降低；vWF抗原减少或多聚体分布或功能异常。

(二) 鉴别诊断

1. 血友病A　血友病A为X性联遗传性疾病，实验室检查的主要特征为FⅧ减少，有关vWF检查无异常。

2. 巨大血小板综合征　其生化特点为血小板GPⅠb缺乏，导致出血时间延长；血涂片可见特征性的巨大血小板，vWF功能正常。

3. 血小板型血管性血友病　又称“假性”vWD。发病机制为血小板膜糖蛋白缺陷，与vWF亲和力增高，使血浆中vWF浓度降低引起类似于vWD的表现，部分患者血小板减少，vWF功能正常。

4. 获得性血管性血友病　又称vWD综合征。本病的临床表现类似于遗传性血管性血友病。发病是由于vWF合成减少、消耗增加或抗体产生所致。常见于淋巴细胞增殖性疾病、慢性骨髓增殖性疾病、心血管疾病、免疫性疾病和其他恶性肿瘤等，治疗以原发病为主，必要时可静脉输注大剂量免疫球蛋白或替代治疗。

【治疗】

轻型患者可不需特殊治疗，但禁服阿司匹林、双嘧达莫、吲哚美辛、前列腺素E等影响血小板功能的药物。尽量避免手术，必须手术时应作好充分准备。口服避孕药如复方炔诺酮等，可使月经过多及持续时间延长的症状改善。治疗目的是使BT、FⅧ:C恢复正常，以往成功的治疗经验有重要的参考价值。

(一) DDAVP　可促使组织中vWF释放入血，FⅧ:C增高。DDAVP对大多数1型和2型患者有效。应用剂量、方法及注意事项见本章第九节血友病。2B型不宜使用DDAVP治疗。

(二) 替代治疗　3型及对DDAVP反应差者在出血或围术期需替代治疗。输注冷沉淀物可使BT和凝血异常同时得到纠正，为首选制剂，但其制备过程中无病毒灭活过程；新鲜冷冻血浆也可使用；高纯度FⅧ制剂中缺少与vWF活性有关的高分子多聚体，不能纠正BT延长，不宜选用。输注正常血浆10～15ml/kg可使血中FⅧ:C活性达75%以上，同时能纠正出血时间延长。vWF半衰期为24小时，故必要时应每24小时或48小时输血浆1次，每次5ml/kg。术前输400～600ml血浆，可使出血时间维持在2～4分钟内。

(三) 其他治疗　纤溶抑制剂如6-氨基己酸(EACA)和氨甲环酸对月经过多者有一定疗效，对常规剂量无效的月经过多患者，氨甲环酸口服剂量可达到3g/d。某些非损伤性运动可提高FⅧ:C及vWF浓度，也有缩短出血时间的作用。

参考文献

1. Federici AB. Mild forms of von Willebrand disease: diagnosis and management. Curr Hematol Rep, 2003, 2: 373-380.

2. 张之南，郝玉书，赵永强，等. 血液病学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2011.

3. Xu J, Yu Z, Zhang L, et al. Diagnosis and management of Von Willebrand's disease in China. Semin Thromb Hemost, 2011, 37:607-614.

4. James PD, Lillicrap D. vonWillebrand disease: clinical and laboratory lessons learned from the large vonWillebrand disease studies. Am J Hematol, 2012, 87:s4-11.

第十一节　其他遗传性凝血因子缺乏症

王志梅

一、遗传性凝血因子Ⅺ缺乏症

遗传性凝血因子Ⅺ(FⅪ)缺乏症为常染色体隐性遗传性疾病，临床少见。FⅪ又称凝血活酶前质，是丝氨酸蛋白酶，可被FⅫa和凝血酶激活，FⅪa可激活FⅨ，这在内源性凝血途径中对维持凝血酶的不断产生十分重要。杂合子患者血浆中FⅪ水平多在正常人的25%以上，有的甚至高达70%，纯合子患者的FⅪ水平多在15%以下，同时合并FⅪ功能异常者少见。临床上纯合子有出血倾向，杂合子若不合并其他凝血功能障碍应无症状。手术或外伤后出血是最主要的表现，出血可发生在创伤即刻或数小时、数天之后。自发性出血如鼻及牙龈出血、皮肤瘀斑、月经过多等少见。出血倾向与FⅪ含量并不呈正相关，患者既往出血史或其家属出血表现对判断病情的严重程度更有价值。FⅪ缺乏症常合并其他先天性凝血因子异常，如合并FⅤ、Ⅶ缺乏症。实验室检查重型者凝血时间(CT)、APTT正常或延长，B-TGT生成不佳，正常吸附血浆和正常血清均可纠正；FⅪ活性及抗原测定具有诊断价值。轻型患者不需治疗，重型患者必须手术者应作好术前准备。通常需将FⅪ水平升至30%以上，大手术、手术部位纤溶活性高时需将FⅪ水平升至45%。FⅪ的生物半衰期为2天左右，在4℃以下活性稳定，故替代治疗时可用贮存血浆。输注血浆7～20ml/kg，可使FⅪ水平提高到25%～50%。手术前输血浆30ml/kg，以后每天5ml/kg或隔日10ml/kg，维持至伤口愈合。冷沉淀物的上层液中约含FⅪ 1000U/L，也可用于替代治疗。

二、遗传性纤维蛋白原缺乏症

遗传性纤维蛋白原缺乏症为常染色体显性或隐性遗传性疾病，临床较少见，男女均可发病，其中半数病例有近亲婚配史。纤维蛋白原由肝细胞合成及分泌。根据纤维蛋白原减少的程度，将本病分为无纤维蛋白原血症、低纤维蛋白原血症两种。正常人血浆纤维蛋白原含量为2～4g/L，引起出血的临界水平为0.6g/L。血浆纤维蛋白原含量<0.4g/L称为无纤维蛋白原血症，0.5～0.8g/L称为低纤维蛋白原血症，部分可伴有异常纤维蛋白原血症。无纤维蛋白原血症患者终身具有出血素质，约半数患者出生时脐带出血不止，大片瘀斑、突发胃肠道出血尤为常见，女性可有月经过多，20%的患者有关节腔出血。出生时颅内出血、轻微创伤后出血是致死的常见原因。多数低纤维蛋白原血症患者无出血症状，轻度自发性出血、外伤或术后严重出血是其常见表现。两种患者临床上常见创面愈合延迟和不佳，感染不易局限。所有的凝血检查均可异常，CT、PT、APTT、TT均可延长甚至不凝，但正常血浆或正常纤维蛋白原均可以纠正。纤维蛋白原严重缺乏时出血时间可延长，血小板凝聚率降低。纤维蛋白原在体内的生物半衰期为3～5天，故替代治疗应每周2次。纤维蛋白原制剂开始45～50ml/kg，以后20～25ml/kg，足以达到止血效果。

三、遗传性异常纤维蛋白原血症

遗传性异常纤维蛋白原血症是一种常染色体遗传性疾病，其纤维蛋白原结构和功能异常，能连续几代发病，可为杂合子或纯合子。女性患病较多见。异常纤维蛋白原的命名以首次发现的地区命名。发病机制以单碱基突变为主，并通过影响纤维蛋白肽链释放、纤维蛋白单体聚合、纤维蛋白多聚体交联等途径影响纤维蛋白原发挥正常功能。本病患者的临床表现主要是出血倾向、血栓形成或伤口愈合不佳，也有无症状者。若异常纤维蛋白单体不能进行共价交联，则所形成的纤维蛋白凝块疏松、不坚固，以致伤口愈合延迟、裂开或不良。实验室检查凝血酶时间延长，钙离子可使其部分纠正。纤维蛋白原含量用免疫法测定结果正常，而用凝固法测定可有中等度降低。治疗主要依据临床上是否有出血，如有急性出血或外科手术可考虑输注血浆或纤维蛋白原制剂。

四、遗传性凝血酶原缺乏症和遗传性异常凝血酶原血症

两者均极为罕见，为常染色体隐性遗传，临床表现相似，有轻到中度皮肤黏膜及软组织出血。FⅡ:C<1%时有自发性出血及创伤后出血，术后或创伤后出血明显，鼻腔及牙龈出血、皮下出血血肿、月经过多常见，关节腔出血很少见。FⅡ:C在2%～5%时出血表现差异很大，可无症状，

也可表现为轻微创伤后严重出血。FⅡ:C在5%～50%者多无出血症状或仅在大手术或严重创伤后出血。实验室检查示PT延长，APTT延长，TT正常，FⅡ:C及FⅡ:Ag检测有确诊价值。轻度表浅出血通常无须替代治疗，严重出血时或手术前需替代治疗，凝血酶原的有效止血浓度在40%～50%。可选用新鲜冰冻血浆、4℃保存血浆、PCC及FⅡ浓缩剂。手术前输PCC 40U/kg，因FⅡ的半衰期为3天，多数患者给药一次即可，需注意大剂量输注PCC有血栓形成的可能。

五、遗传性凝血因子Ⅴ缺乏症

本病系常染色体隐性遗传，甚少见，发病率不超过1/100万。少数患者父母为近亲婚配。部分患者可合并其他先天性异常，如输尿管畸形、动脉导管未闭等。FⅤ由肝脏合成，半衰期为12～36小时。在生理条件下，FⅤ具有促凝、抗凝双重作用。在凝血过程中，其活化形式FⅤa与Ca^{2+}、磷脂和FⅩa形成的复合物是凝血酶原最主要的激活物，是凝血过程中十分重要的辅因子。另外，蛋白C可以将FⅤ水解为具有抗凝活性而缺乏促凝活性的分子(FⅤac)，FⅤac可以作为蛋白C的辅因子，在蛋白S的协同作用下灭活FⅧ:C等凝血因子，参与抗凝。因此FⅤ基因缺陷可能导致出血或血栓，形成两种完全相反的表型。临床上遗传性FⅤ缺陷症约25%的患者有出血表现，主要有皮肤瘀斑、鼻出血和月经过多、术后出血等，发生在胃肠道及中枢神经系统可危及生命的出血罕见，FⅤ缺陷症患者的出血严重性与FⅤ:C水平没有一致性，杂合子型FⅤ缺陷症病例往往无明显的临床出血症状，多数纯合子型病例的临床出血症状较轻；部分患者有静脉血栓形成事件。实验室检查将遗传性FⅤ缺陷症分为两型：Ⅰ型为交叉反应物质阴性(CRM^-)；Ⅱ型是为交叉反应物质阳性(CRM^+)。目前报道的病例中绝大多数为Ⅰ型。纯合子可有PT延长、APTT延长，蛇毒及正常血清不能纠正凝血缺陷，但能被硫酸钡吸附正常的新鲜血浆纠正。约1/3的患者BT延长。FⅤ:C降低具有确诊价值。有严重活动性出血时应予以替代治疗，但正常止血所需的FⅤ:C水平目前不肯定，一般认为25%即可。先天性FⅤ缺乏者手术前应输注新鲜冷冻血浆，首剂为15～25ml/kg，术后15～25ml/kg，5～10天。

六、遗传性因子Ⅶ缺乏症

本病为少见的常染色体隐性遗传性疾病，部分患者父母为近亲婚配。FⅦ被激活后与FⅢ形成复合物可激活FⅩ、FⅨ，启动凝血过程。临床出血症状与FⅦ:C水平不成比例。杂合子患者一般无出血症状；纯合子患者若FⅦ<1%，则临床出血表现与重型血友病相似，关节出血致残、致死的颅内出血并不少见。实验室检查特征性表现为PT延长，能被正常血浆或血清纠正；APTT、TT、蛇毒时间测定正常，FⅦ凝血活性(Ⅶ:C)和FⅦ抗原(Ⅶ:Ag)测定最有价值。轻度出血可给予抗纤溶治疗，严重出血时rFⅦ为首选制剂，亦可用新鲜冰冻血浆、PCC，一般认为血浆中FⅦ的水平提高到正常的25%就可达到止血目的。

七、遗传性因子Ⅹ缺乏症

本病为常染色体隐性遗传，约50%的患者父母为近亲婚配。出血程度与因子Ⅹ的活性相关。杂合子FⅩ:C通常高于正常的10%，一般无出血症状；纯合子FⅩ:C常低于正常的1%，多有出血症状，脐带出血为其早期表现，其他有皮肤黏膜出血及创伤后出血，偶有关节肌肉出血。实验室检查示PT延长、APTT延长，能被贮存正常血浆或血清纠正，不被吸附血浆纠正，TT正常，FⅩ:C活性降低，蛇毒时间延长是与FⅦ缺乏症鉴别的主要方法。治疗以补充FⅩ为主，可用血浆、PCC或FⅩ的浓缩制剂。

八、遗传性因子Ⅻ缺乏症

本症又称Hageman因子缺乏，临床罕见，属于常染色体隐性遗传，有近亲婚配史，男女均可患病。绝大多数本病患者无出血倾向，甚至手术或外伤后也无异常出血或出血甚微。部分病例伴有心肌梗死及血栓性静脉炎。实验室检查重型患者凝血时间及部分凝血活酶时间延长。FⅫ的定量降低有助于诊断。本病无须治疗，如有出血症状或需手术，可予以替代治疗。

九、遗传性因子ⅩⅢ缺乏症

本症极罕见，为常染色体隐性遗传，男略多于女，患者父母往往为近亲婚配。FⅩⅢ缺乏使血凝块中的纤维蛋白不稳定，宜于被纤溶酶降解。纯合子患者血浆中FⅩⅢ低于正常人的1%时则发生出血。延迟性出血为特征性表现，新生儿脐带残端出血及伤口愈合不良多见，严重缺乏者颅内出血较其他凝血因子缺乏症为多。实验室检查FⅩⅢ缺乏时，纤维蛋白凝块极易溶于5mol/L尿素溶液或1%单氯醋酸溶液中，此法可作为本病的筛选试验。FⅩⅢ含量测定可确诊。治疗较为容易，输少量血浆、血浆冷沉淀物或FⅩⅢ浓缩剂就可达到止血效果。

参考文献

1. 蔡晓红，王学锋，王鸿利. 遗传性凝血因子Ⅴ缺陷症研究进展. 国际输血及血液学杂志，2006，29：13-16.

2. 张之南，郝玉书，赵永强，等. 血液病学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2011.

3. Kanshansky K, Lichtman MA, Coller BS, et al. Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 2010.

第十二节　获得性凝血功能障碍

王志梅

一、获得性FⅡ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ缺乏症(acquired factors Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ deficiency)

20

FⅡ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ在肝脏合成后，需进一步在肝细胞羧化酶的作用下对其谷氨酸残基进行羧化，方具有凝血功能。维生素K是肝细胞羧化酶的辅因子，故FⅡ、FⅦ、Ⅸ、Ⅹ又称维生素K依赖因子。

【病因】

获得性FⅡ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ缺乏症的主要病因有：

(一) 合成减少　严重肝病引起多种凝血因子合成障碍，其中以FⅡ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ缺乏最常见。缺乏的程度与肝病的严重程度相一致。

(二) 维生素K吸收不良　见于各种原因的胆道阻塞，或术后引流和胆瘘，导致肠道胆汁缺乏，影响维生素K的吸收。吸收不良综合征也易引起维生素K吸收不良。长期口服抗生素，肠道细菌群受抑制，以致细菌合成的维生素K不足；小肠吸收不良综合征；严格限制脂肪类食物摄入导致维生素K缺乏症，进而使依赖维生素K凝血因子的谷氨酸残基羧化水平低，影响凝血功能。

(三) 维生素K拮抗药的应用　口服抗凝剂如双香豆素和茚满二酮类可阻断维生素K还原，因而抑制维生素K依赖凝血因子的合成。此外敌鼠(diphacinone)是抗凝血杀鼠药，抗凝血作用通过干扰肝脏对维生素K的利用实现。

(四) 弥散性血管内凝血　因多种凝血因子大量消耗而严重缺乏。

(五) 新生儿出血症　即新生儿因维生素K缺乏所致的出血。

(六) 单一的依赖维生素K凝血因子缺乏　①获得性FⅨ缺乏症：肾病综合征患者可从尿中丢失维生素K依赖凝血因子，尤以FⅨ丢失最多，导致FⅨ缺乏；戈谢病患者FⅨ半衰期缩短，使其血浆浓度降低。②FⅩ缺乏症：全身性淀粉样变及急性白血病患者可出现FⅩ的单独缺乏，可能与淀粉样物质吸附或灭活FⅩ有关。应用广谱抗生素除影响维生素K依赖因子的合成外，也可引起单一的因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ缺乏。

【临床表现】

出血症状轻重不一，与原发病的性质及引起凝血因子缺乏的程度有关。一般表现为皮肤、黏膜自发性出血，也可有血尿、胃肠道出血、月经过多或手术、外伤后出血增多，但未见到深部血肿和关节腔出血。除出血表现外尚有原发病的临床表现。新生儿出血大多发生于出生后2～3天，表现为脐带残端及胃肠道出血，轻症患者4～5天自愈，重者也可发生颅内出血而死亡。

【实验室检查】

PT及APTT延长，而TT正常。FⅡ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ含量测定最具有价值。注射维生素K_1 5～10mg后24～48小时测定PT，有助于鉴别肝病及维生素K缺乏症。后者凝血酶原时间有明显改善，而前者改善不明显或无改善。

【治疗】

原则上以去除病因和治疗原发疾病为主。

1. 对维生素K缺乏症，静脉或肌内注射维生素K_1即可纠正。长期吸收不良应每周肌内注射维生素K_1 10mg。必要时可输凝血酶原复合物浓缩剂，以补充凝血因子的不足。

2. 新生儿出血症并发出血时，可肌内或静脉注射维生素K_1 0.5～10mg，每天1次，连续3～4天。对出血严重的病例，应立即输新鲜血浆或凝血酶原复合物10U/kg，每4～6小时输注1次。

3. 双香豆素类药物过量引起出血时，应立即停用抗凝剂，静脉或肌内注射维生素K_1 10～15mg/d，至出血控制为止。严重出血者应输新鲜血浆和凝血酶原复合物，以迅速止血。

4. 对严重肝病引起的出血，治疗参照肝脏疾病凝血障碍的有关内容。

二、获得性FⅩⅢ缺乏症(acquired factor ⅩⅢ deficiency)

获得性FⅩⅢ缺乏症较先天性常见，发生机制可为合成障碍、消耗过多或血浆中有抑制物存在。约30%的肝病患者FⅩⅢ活性降低，淋巴瘤、白血病、尿毒症、系统性红斑狼疮及骨髓瘤等也可引起FⅩⅢ减少。遗传性FⅩⅢ缺乏症输注血浆后、结核病患者应用异烟肼治疗，以及以往健康者均可产生FⅩⅢ抑制物。临床可表现为轻度自发性出血，但在外伤或手术后出血倾向可能较为显著。实验室检查与先天性FⅩⅢ缺乏症相同。治疗主要针对原发病，对急性出血者宜静脉输新鲜血浆，也可用近期库存血治疗，抗体滴度高者予以血浆置换联合免疫抑制治疗。

三、获得性纤维蛋白原缺乏症(acquired fibrinogen deficiency)

【分类】

本病较遗传性纤维蛋白原缺乏症明显多见。

按发病原理可分为三类:①纤维蛋白原合成不足,如严重肝病、晚期癌肿患者;②纤维蛋白原消耗过多,如弥散性血管内凝血、血栓性血小板减少性紫癜、巨大海绵状血管瘤等;③纤维蛋白原溶解,导致纤溶系统过度活化或抑制物减少的任何原因,都会产生纤维蛋白原过度溶解。原发性纤维蛋白原溶解症(primary fibrinogenolysis),简称原发性纤溶,有先天性和获得性两类。获得性原发性纤溶可见于许多疾病,如心、肺、前列腺、子宫及胰腺等器官含有丰富的组织型纤溶酶原激活剂,上述部位的手术、外伤或晚期癌肿均可引起t-PA直接入血,激活纤溶系统;腺癌(尤其是前列腺癌、胰腺癌)、急性早幼粒细胞白血病等肿瘤细胞可释放纤溶酶原活化物,其中以u-PA为常见,也可促发原发性纤溶。所谓继发性纤溶是指体内先有血栓形成或弥散性血管内凝血(DIC)引起微血栓形成,然后反应性激活纤溶,因此继发性纤溶主要见于DIC。

【临床表现】

除原发病的临床表现外,可有严重的出血症状。患者原先可无出血,而于分娩或手术中大量出血或渗血不止,血液可以完全不凝固或仅凝成很细小疏松的血块。可同时伴有皮肤、黏膜的大片瘀斑或体腔出血。

【实验室检查】

(一)纤维蛋白原缺乏　纤维蛋白原含量降低,CT、PT、APTT、TT均可延长甚至不凝,正常血浆或正常纤维蛋白原均可以纠正。

(二)纤维蛋白(原)溶解　不论原发或继发性纤溶均可见血纤维蛋白原显著降低,血及尿中纤维蛋白(原)降解产物(FDP)含量增高。纤维蛋白肽Bβ1-42和Bβ15-42是纤维蛋白原和纤维蛋白最早期的降解物,也可升高;D-二聚体是交联纤维蛋白的降解物,仅见于继发性纤溶,可作为区别原发性与继发性纤溶的指标。纤溶酶-纤溶酶抑制物复合物(PAP)也可增高。

【治疗】

积极治疗原发病,纤维蛋白原严重减少需输注纤维蛋白制剂;存在纤维蛋白溶解亢进者采用抗纤溶药物:①6氨基已酸:首次静脉注射4~6g,以后每1~2小时静脉滴注1g;②氨甲环酸:250~500mg/d静脉注射或滴注;③对羧基苄胺:400~800mg/d注射或滴注。体外循环中发生纤溶亢进出血者,可选用抑肽酶。

四、肝脏疾病凝血障碍

异常出血是严重肝脏疾病的常见症状之一,出血的原因往往是多因素的,血小板减少、血小板功能障碍、凝血因子合成减少、纤溶活性增强、异常纤维蛋白原血症、维生素K缺乏、DIC、感染等均与出血有关,出血的严重程度与肝脏实质细胞功能损伤的程度呈正相关。

【分类】

(一)凝血因子合成减少或同时合成异常凝血因子　除FⅢ、FⅧ、FⅣ(Ca^{2+})、FⅫα链以外,其余所有凝血因子均由肝实质细胞合成,肝细胞功能严重受损可以导致上述凝血因子合成缺少。凝血因子减少的程度与低蛋白血症的严重程度呈正相关。部分患者因维生素K缺乏,进而导致维生素K依赖性凝血因子功能障碍。纤维蛋白原通常在肝功能严重损害或合并DIC时才明显减少。重症肝病时伴随蛋白质合成功能紊乱,肝脏可能合成异常纤维蛋白原,影响正常的止凝血功能。

(二)抗凝血因子合成减少　抗凝血酶(AT)、蛋白C(PC)系统是人体抗凝系统最重要的组成部分,AT主要由肝细胞合成;PC、蛋白S(PS)在肝脏合成且依赖维生素K,故严重肝病时AT、PC、PS含量减少且可同时伴有后两者结构及功能异常。另外,纤溶酶原、α_2-纤溶酶抑制剂(α_2-PI)在严重肝病时也会合成减少。

(三)纤溶活性增强　有研究显示肝硬化患者组织型纤溶酶原活化剂(t-PA)含量5倍于正常对照,其原因为伴发的内皮细胞功能损伤,内皮细胞来源的t-PA和尿激酶型纤溶酶原活化剂(u-PA)活性增强,肝脏清除和灭活t-PA、u-PA的能力减低,导致纤溶活性增强,其结果使凝血因子的进一步消耗性减少,产生的FDP具有抗凝血作用,加重了出血的危险或程度。

(四)引起凝血异常的其他原因　肝病时肥大细胞产生的肝素增多,肝脏因肝素酶产生减少对肝素的灭活减少,结果血浆中肝素和类肝素物质浓度增高,加重出血;内毒素血症在肝病中有较高的发生率,内毒素通过损伤肝细胞、血管内皮细胞、直接激活血小板、趋化白细胞等多种途径加重止凝血功能紊乱。

(五)并发弥散性血管内凝血机制　在致病因素如病毒、免疫复合物、内毒素等作用下,内皮细胞受损、内皮下胶原暴露启动内源性凝血途径并激活血小板,肝细胞受损释放大量组织凝血活酶样物质启动外源性凝血途径,肝功能障碍时抗凝血因子合成减少,肝脏灭活活化凝血因子的能力下降,上述种种原因都可导致DIC的发生;内毒素血症及假性神经介质的存在在DIC的发生中起到参与及推动

的作用。

（六）血小板减少　是肝病出血的原因之一，多数患者是因为脾功能亢进所致，部分患者血小板减少有免疫因素参与，部分有血小板功能异常。

综上所述，肝脏不仅在凝血因子、生理性抗凝物质及纤溶成分的合成中有着重要作用，也通过灭活激活的凝血因子、t-PA等调节凝血及纤溶，虽然因抗凝血因子生成减少、激活的凝血因子灭活减少及 α_2-PI合成减少使理论上有血栓形成的可能，但最终凝血因子减少、纤溶活性增强占主导地位，临床上表现为出血。

【实验室检查】

（一）血小板计数　肝脏疾病时因为血小板因素引起出血的机会不多，除非为严重的血小板减少，而在这种情况下往往伴有其他原因或并发症。

（二）凝血时间检查　PT、APTT为常规检查项目；肝脏疾病时除FⅢ、Ⅳ、Ⅷ以外，所有凝血因子的合成均减少，故PT、APTT均可延长，但PT延长的程度往往大于APTT。

（三）FDP和D-二聚体　在肝脏疾病时FDP和D-二聚体常常是升高的，反映的是机体处于一种纤维蛋白溶解增强状态，并不一定是DIC的标志。因此肝脏合并DIC时FDP的诊断水平要高于其他因素所致的DIC，>60mg/L方有意义。

（四）抗凝因子检查　AT、PC、PS、纤溶酶原、α_2-PI因肝脏合成减少，血液中含量下降；t-PA、纤溶酶血浆水平升高，纤溶酶原活化剂抑制剂（PAI）含量下降，上述检查结果改变越明显提示肝损越重。

（五）循环抗凝物质检查　TT延长且能被甲苯胺蓝纠正或血浆肝素浓度增高，提示体内存在肝素样抗凝物质。

（六）肝脏疾病合并DIC　由于肝脏在多个环节参与凝血与抗凝过程，因此肝脏疾病合并DIC的诊断标准不同于其他疾病，不同的实验室检查结果如下：①血小板少于 50×10^9/L，或有2项以上血小板活化产物增高；②血浆纤维蛋白原小于1.0g/L；③血浆FⅧ：C水平小于50%；④PT延长大于5秒；⑤3P试验阳性，或FDP>60mg/L，或D-二聚体水平明显增高。

【治疗】

1. 补充凝血因子　输注新鲜冰冻血浆，可补充所有凝血因子及生理性抗凝血成分。输注PCC可有效地提高凝血因子浓度、改善出血，但不能纠正FⅤ减少，且其中含有微量激活的凝血因子，尤其是因子Ⅸa和Ⅹa，而肝病患者的抗凝能力差，因此PCC输注有导致血栓栓塞的可能，多用于有严重出血的肝病患者。输注纤维蛋白原或冷沉淀，可维持纤维蛋白原含量在1.5g/L以上。

2. 对血小板严重减少者可输注单采血小板。

3. 其他治疗　补充维生素 K_1 可使部分患者的凝血异常得到改善；硫酸鱼精蛋白用于治疗肝素或类肝素过多效果好，通常1mg鱼精蛋白中和1mg肝素；原发性纤溶患者可予以抗纤溶治疗。

肝病时应慎用影响血小板功能的药物；慎用可能损伤胃黏膜的药物。

五、获得性循环抗凝物质增多

【病因与发病机制】

广义的获得性循环抗凝物质包括医源性抗凝物质、凝血因子抑制物及血液中存在的肝素样抗凝物质三种情况。

（一）医源性抗凝物质　主要为肝素及双香豆素类抗凝药两种。肝素作为抗凝血酶Ⅲ的辅因子，能加速抗凝血酶Ⅲ对凝血酶、FⅩa、FⅪa等的灭活作用。若循环中肝素增多，则凝血时间及部分凝血活酶时间延长。双香豆素类抗凝药对肝内羧基化酶有抑制作用，使维生素K依赖性凝血因子谷氨酸残基的羧基化水平降低、凝血功能低下，凝血酶原时间延长。

（二）凝血因子抑制物　指患者体内存在的凝血因子抑制物，可以中和某一正常凝血因子的活性进而影响血液凝固。这些凝血因子抑制物通常为IgG，产生机制有两种：一是遗传性凝血因子缺乏症患者多次输注血制品后产生针对"外来抗原"的免疫反应；二是免疫异常患者产生针对凝血因子的自身抗体。临床上以FⅧ抑制物最多见，针对其他凝血因子的抑制物较少。

1. FⅧ抑制物　根据病因可分为血友病AFⅧ抑制物、非血友病AFⅧ抑制物两种。前者多见于部分重型血友病A患者输注含FⅧ血制品后，患者的年龄、制剂纯度、特异性人类白细胞抗原（HLA）与易感性有关，发生率占血友病患者的5%～21%；非血友病AFⅧ抑制物又称获得性血友病，可伴随自身免疫性疾病如系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、溃疡性结肠炎以及支气管哮喘、药物反应、恶性肿瘤、妊娠等，FⅧ抑制物可见于部分老年人，既往无基础疾病。因子Ⅷ抑制物绝大多数属IgG，少数为IgG和IgM混合存在。

2. 其他凝血因子抑制物　1%～2%的血友病B患者输FⅨ制剂可产生FⅨ抑制物，偶见于自身免疫性疾病患者，正常人罕有发生。这种抑制物大多数为IgG，FⅨ可以迅速中和这种抗体。FⅤ的抑制物多见于老年人，结核感染、输血、手术、某些药物的应用与发病有关，而发生于遗传性FⅤ缺乏者很少，多数患者的抗体为多克隆IgG。FⅡ、Ⅶ、Ⅺ、Ⅻ及纤维蛋白原抑制物均少见。vWF抑制物的发生率不低，发生在3型vWD的临床价值不大；获得性vWD综合征可导致vWF减少而引起出血表现。

（三）血液中的肝素样抗凝物质　见于严重肝病时肝素降解减少、恶性肿瘤细胞分泌、流行性出血热及SLE等

疾病时内皮细胞过量释放类肝素样物质。

【临床表现】

通常表现为遗传性凝血因子缺乏，患者出血加重，替代治疗不易奏效，非出血性疾病患者除原发病的表现外出现出血症状，出血的轻重因抗凝物质对凝血因子的灭活程度而定，抗FⅧ抗体严重者可使FⅧ活性下降至1%以下，出现典型的血友病出血症状，可因严重的出血死亡。出现FⅤ及FⅨ抑制物者的临床出血症状多数较轻，但外伤或手术后可能出血较重。

【实验室检查】

患者CT、APTT及复钙时间延长，复钙交叉血浆凝固时间测定有助于抗凝物质存在与凝血因子缺乏症的区别，后者血浆中加入少量正常人血浆即能纠正，而有抗凝物质者则不能纠正。检测抗凝物质滴度及做抗体中和试验有确诊价值。肝素样抗凝物可做TT及甲苯胺蓝纠正试验证实。

【治疗】

积极治疗原发病，部分患者可自发缓解。存在FⅧ、FⅨ抑制物患者的治疗，参阅血友病治疗的相关部分。其他凝血因子抑制物引起出血时可输新鲜血浆和近期库存血浆中和抗体止血，糖皮质激素及免疫抑制剂对系统性红斑狼疮引起的抗体有时可能有效。鱼精蛋白治疗肝素样抗凝物质常有明显疗效。肝素过量也可用鱼精蛋白治疗，静脉注射1mg可以中和1mg肝素。双香豆素类药物过量的治疗见“获得性FⅡ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ缺乏症”。

参考文献

1. 王振义，李家增，阮长耿，等. 血栓与止血基础理论与临床. 第3版. 上海：上海科学技术出版社，2004.

2. 邓家栋，杨崇礼，杨天楹，等. 临床血液学. 上海：上海科学技术出版社，2001.

3. 张之南，郝玉书，赵永强，等. 血液病学. 第2版. 北京：人民卫生出版社，2011.

4. Kanshansky K, Lichtman MA, Coller BS, et al. Williams Hematology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, Inc., 2010.

第十三节　弥散性血管内凝血

刘立根

弥散性血管内凝血（disseminated intravascular coagulation，DIC）是一种在严重原发病基础之上，以机体广泛的微血栓形成，伴随继发性纤维蛋白溶解亢进为特征的获得性全身性血栓-出血综合征。DIC并非一独立疾病，而是继发于严重疾病的病理过程。由于血管内皮细胞损伤，血小板活化，凝血反应启动，从而导致弥散于血管内，特别是毛细血管内的微血栓形成。在这一过程中，血小板和凝血因子因大量消耗而减少，继发性纤溶亢进又导致凝血因子大量降解，产生具有抗凝血活性的纤维蛋白（原）降解产物，从而引起多脏器栓塞和功能衰竭，广泛严重的全身出血，顽固性休克，微血管病性溶血性贫血。大多数DIC起病急骤，病情复杂，发展迅猛，诊断困难，预后凶险，如不及时识别处理，常危及患者生命。

Dupuy早在1834年将大脑组织匀浆注射动物体内引起了血管内广泛凝血块形成，是第一个描述DIC的研究者；1961年，DIC才被描述可以导致出血，Lasch及其同事引入了消耗性凝血病的概念，McKay证实DIC是许多不同的疾病的共同发病特征；随着DIC实验室诊断标准的逐步确立，20世纪60年代后期方出现了大量系列病例报道；2001年，国际血栓与止血学会（ISTH）所设立的科学标准化委员会（SCC）公布了对DIC的定义：DIC是指不同的病因导致局部损害而出现的以血管内凝血为特征的一种继发性综合征，它既可由微血管体系受损而致，又可导致微血管体系损伤，严重者可导致多器官功能衰竭。

【病因】

（一）病因

1. 严重感染性疾病　包括细菌、病毒、真菌、螺旋体及原虫感染等。革兰阴性杆菌最为常见，如脑膜炎双球菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌等；某些革兰阳性菌如金黄色葡萄球菌；偶有结核菌的报道。病毒感染包括出血热病毒、肝炎病毒以及风疹和麻疹病毒等。立克次体、疟原虫、钩端螺旋体和组织胞浆菌等病原体感染也是DIC的病因。

2. 恶性肿瘤　多种造血系统肿瘤如急慢性白血病、淋巴瘤、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症等；其他实体瘤以肺癌、胰腺癌、前列腺癌、肝癌多见，且广泛转移者更易诱发DIC。

3. 病理产科　为急性DIC常见病因，包括妊娠高血压综合征、羊水栓塞、胎盘前置、胎盘早剥、死胎滞留及感染性流产等。

4. 外科大手术及严重创伤　特别是涉及富含组织因子的器官如肺、前列腺、胰腺、肾上腺、颅脑手术，联合器官移植及严重创伤如多发性骨折、挤压伤综合征、严重烧伤等，均可诱发DIC。

5. 内科与儿科疾病　各种原因所致休克；恶性高血压；严重缺氧；重症肝病及急性胰腺炎；急性肾小管坏死及肾病综合征；溶血性贫血；糖尿病酮症酸中毒和系统性红斑狼疮；动脉瘤和Kasabach-Merritt综合征（巨大海绵状血管瘤）、主动脉和其他大血管缩窄、Takayasu动脉炎；大的人造动脉移植物、发绀型先天性心脏病等。

6. 医源性因素　包括药物、手术等医疗操作；肿瘤放

射治疗和化学治疗；溶血性输血反应；细菌污染性输入；严重输液反应；中药或大量非等渗性液体输入所致溶血等。

（二）诱因

1. 休克　休克为DIC之表现，亦是DIC的发病诱因，主要原因包括：①血流动力学的紊乱，血流缓慢。②多种生物介质活化血小板，激活凝血过程。③组织细胞的缺氧坏死，引起组织释放。④合并代谢性酸中毒。⑤血管通透性增加，血浆外渗，引起血液浓缩及黏滞度增高。

2. 酸中毒　败血症合并酸中毒，DIC发生率增加3～4倍。酸中毒诱发DIC机制：①血液凝固性升高。②血小板聚集性增强。③酸性代谢产物对内皮细胞损伤。

3. 单核-巨噬系统功能受抑　严重肝病、脾切除术后、肾上腺皮质激素大量应用可封闭单核-巨噬细胞功能，降低其清除已激活凝血因子的能力。

4. 缺氧　组织坏死细胞溶解，内皮细胞损伤，组织因子表达释放。

5. 妊娠　妊娠期多种凝血因子水平增高如高纤维蛋白原血症、血小板活性增强、纤溶活性减低、血流动力学异常均影响DIC发生。

【发病机制】

（一）ISTH/SCC提出的微血管体系损伤主要包括以下几个方面。

1. 血管壁损伤　在各种病因如缺血、缺氧、内毒素、抗原抗体复合物、酸中毒等作用下，血管内皮细胞发生两种变化：轻度损伤（亦称内皮激活）主要涉及其功能变化，包括：①vWF合成释放增加；②PAF释放；③合成FⅤ、HMWK，表达TF；④合成分泌PAI-1。重度损伤表明血管壁结构破坏，包括：①血小板黏附于胶原；②伴随血小板黏附聚集出现血小板释放反应；③TF合成和活性增加；④抗凝蛋白（AT、PC、PS）含量及活性下降。无论内皮激活还是血管壁结构缺损均导致血浆内皮素升高。

2. 血小板活化　包括血小板聚集直接形成血小板血栓；刺激花生四烯酸代谢与TXA_2生成；活化的血小板释放PF_3促进凝血；血小板释放ADP和5-HT加速诱导血小板聚集及缩血管作用。

3. 凝血途径的激活　凝血途径的激活是DIC发病机制中最重要的一环。组织损伤、内毒素血症、感染等可使组织因子及其类似物释放入血而启动外源性凝血过程，抑制TF/Ⅶa可完全阻断内毒素诱导的凝血过程，以免疫方式耗竭血浆组织因子途径抑制物（TFPI）可使动物对凝血酶诱导的DIC敏感化，使用TF单抗可抑制DIC发生发展；血管内皮受损，因子Ⅻ和内皮下胶原组织发生接触激活而启动内源性凝血过程，细菌内毒素、血浆中游离饱和脂肪酸、抗原抗体复合物等可直接激活因子Ⅻ。

4. 抗凝系统受损　AT是最主要的凝血抑制物，其血浆水平下降，一方面由于激活的中性粒细胞释放弹性蛋白酶的水解作用，另一方面则由于AT的生成受到干扰；PC系统的破坏导致以产生活化蛋白C（APC）来维持血液循环中抗凝系统稳定的能力下降；DIC患者存在获得性TFPI的不足或功能缺陷。

5. 纤维蛋白溶解系统功能紊乱　DIC早期凝血系统被激活，而由于血管内皮细胞持续高表达PAI-1，同时缺氧使t-PA合成减少，PAI-1释放增加导致纤溶系统则极度受抑；晚期DIC可产生继发性纤溶亢进。

（二）发病机制　尽管DIC的发病机制非常复杂，但是始终是以凝血酶生成为中心关键环节。鉴于组织因子（TF）在凝血反应启动中的关键作用，其对DIC发病中的主导作用也逐步被认识；同时，炎性细胞因子也在DIC发病的多个环节中发挥作用。

1. TF在DIC发病中的主导作用　现代的凝血理论确立了TF启动作用的重要性。外科大手术、创伤、产科意外导致TF直接释放入血；细菌感染、内毒素血症、抗原抗体复合物、炎症因子可以激活机体单核-巨噬细胞和血管内皮细胞以跨膜蛋白形式表达TF，从而启动外源性凝血系统；内皮细胞损伤后，内皮下胶原的暴露，由Ⅻ因子启动内源性凝血过程；抗凝血酶系统、蛋白C系统、组织因子通路抑制剂系统的缺陷，三者共同作用导致凝血功能失衡，凝血酶过度产生，导致广泛的微血栓形成。与此同时，凝血过程消耗大量的凝血因子和血小板，并激活纤维蛋白溶解系统，进一步发生消耗性低凝和继发性纤维蛋白溶解亢进从而引起微血栓形成、广泛出血、休克和微循环障碍等一系列临床表现。

2. 炎症因子在发病中的作用　体外实验表明多种细胞因子可以调节血管内皮细胞和单核-巨噬细胞的TF表达：TNF、IL-1α、IL-1β、IL-6、IL-8、MCP-1可以上调TF表达；TGF-β、IL-4、IL-10、IL-13可以抑制多种因素介导的TF表达增加。IL-6是人体最具代表性的细胞炎症因子，动物实验证实，IL-6可使内皮细胞TF表达增加10倍，IL-10可抑制这一效应；TNF能刺激内皮细胞生成及分泌TF，下调凝血酶调节蛋白（TM），抑制蛋白C激活，抑制纤溶系统。

细胞因子对蛋白C和蛋白S的作用可能会解释DIC病理过程中抗凝系统的缺陷，TNF和IL-1可以降低培养的内皮细胞TM的活性及基因的表达；TNF也可降低内皮细胞的内皮细胞蛋白C受体（EPCR）的表达及信号传导；IL-1β可以促进EPCR由内皮细胞上脱落、抑制蛋白C的活化；注射重组的TNF可以降低肝肾及睾丸组织蛋白C的mRNA表达，IL-1亦有类似作用，表明TNF和IL-1可以降低多种组织蛋白C的表达而影响凝血过程。

细胞因子对纤溶系统的影响在DIC实验动物模型中得到解释，纤维蛋白溶解起初被激活，但随后被抑制，主要是由于内皮细胞释放纤溶酶原激活剂抑制物-1（PAI-1）增加所致，这种改变是通过TNF和IL-1介导。凝血酶激活的纤溶抑制物（TAFI），如同PAI-1一样，可能在抑制纤维

蛋白溶解和加速微血管血栓形成中发挥作用。在DIC患者中发现存在与凝血酶生成相应的极低TAFI水平，特别是感染相关病例，因此，TAFI可能与PAI-1一起涉入了微血管血栓形成诱导的缺血导致多器官功能障碍。

【病理生理改变】

（一）微血栓形成 是DIC最本质的病理变化。血栓成分早期为血小板血栓，随后大量的纤维蛋白沉积形成DIC的主要类型血栓，此后红细胞被包绕形成混合血栓。微血栓的发生部位广泛，以肺、心、脑、肾最为多见，并引起相应的功能改变。DIC微血栓形成的主要原因包括：①血小板活化、聚集形成血小板血栓；②酰键式纤维蛋白聚体形成；③内毒素、缺氧、酸中毒致内皮细胞脱落，形成小块堵塞血管；④可溶性纤维蛋白单体复合物(SFMC)在PF_4及粒细胞释放的某些蛋白作用下沉积于微循环。

（二）凝血障碍 是DIC最常见的病理变化。可分为三个阶段：①初发性高凝期：为DIC早期改变，以血小板活化、黏附聚集并释放大量血小板因子、凝血酶及纤维蛋白大量形成为特征。②消耗性低凝期：以血小板、纤维蛋白原、凝血酶原及其他因子因广泛微血栓形成而大量消耗，从而以血栓形成过程减弱为特征。③继发性纤溶亢进期，以凝血过程中因子Ⅻa激活激肽释放酶，进而激活纤溶酶原，微血栓刺激血管内皮细胞释放t-PA使纤溶系统激活而实现，临床上以广泛再发性出血倾向为特征。

（三）微循环衰竭 微循环衰竭与DIC互为诱因，是DIC最常见的后果。DIC休克机制如下：①因子Ⅻa激活激肽和补体系统。激肽、缓激肽及由此诱生的EDRF、PGI_2及某些补体碎片(C3a、C5a等)使微动脉及毛细血管前括约肌舒张，外周阻力显著下降，导致低血压；②PAF产生，导致血小板活化及释放反应，参与休克的发生；③凝血纤溶产物：大量纤维蛋白肽A(FPA)及肽B(FPB)可引起微静脉及小静脉收缩；FDP引起血管舒张，毛细血管通透性升高，血浆外渗，导致休克的发生。

（四）微血管病性溶血 ①缺氧与酸中毒使红细胞可塑变形能力降低；②微血栓形成，可塑性降低的红细胞在通过纤维蛋白网时受到挤压而破碎；③败血症DIC时，内毒素与纤溶碎片D激活补体系统，引起白细胞的趋化反应，产生大量自由基，使红细胞代谢及结构发生改变，导致溶血。

【临床表现】

DIC除原发病表现外，常见有四大临床表现，即出血、休克、栓塞和溶血。

（一）出血 出血是DIC最引人注意的表现，发生率达80%～90%。DIC出血常有以下特点：①早期表现穿刺部位瘀斑或出血不止或试管血不凝固；②最常见的为皮肤自发性出血，表现为瘀点瘀斑，甚至大片广泛紫癜伴中心皮肤黏膜栓塞性坏死；③不能用原发病解释的多部位（一般至少2个部位）、多脏器的自发性出血；④严重者可致颅内出血且常为DIC致死病因；⑤单纯补充凝血因子不仅不能纠正出血，反而加重病情，而适当采用抗凝辅以补充凝血因子和血小板治疗，可取得较好效果。

（二）休克 休克与低血压是DIC又一主要表现，也是DIC诊断依据之一，常发生于革兰阴性菌败血症患者。DIC时休克本身无特殊性，但由于继发于严重基础疾病之上，易被基础疾病的临床征象所掩盖而不易识别。DIC休克一般有以下特点：①起病突然，早期找不到明确病因；②常伴有全身多发性出血倾向，但与出血症状不相称；③早期出现重要脏器的功能障碍；④休克多甚顽固，常规抗休克治疗效果不佳。

（三）微血栓形成 多发性微血栓形成必然是DIC最早期的表现之一，但可能较隐匿，不易识别。皮肤黏膜微血栓表现为血栓性坏死，主要特点为全身出血性皮肤瘀斑进展为界限清晰的紫黑色皮肤坏死；肺微血栓常导致急性呼吸窘迫综合征，表现为不明原因的呼吸快、低氧血症；肾微血栓引起急性肾衰竭，表现为少尿、无尿；心脏微血栓轻者表现为不明原因的心跳加快，重者导致心功能不全及急性心肌梗死；脑组织受累可表现为神志模糊、嗜睡与昏迷等。广泛的微血栓形成也是引起多脏器功能衰竭(multiple organ function failure，MOFF)的重要因素。

（四）微血管病性溶血 患者可出现不明原因的与出血程度不成比例的贫血症状，可并发寒战、高热、黄疸、血红蛋白尿等，外周血出现较多的红细胞碎片(>2%)或(和)畸形红细胞。微血管病性溶血性贫血的征象并非一定与DIC共存，也可在急性肾衰竭、血栓性血小板减少性紫癜、肿瘤广泛性转移、恶性高血压等疾病中出现，所以在考虑溶血与DIC的关系时，应加以鉴别。

【实验室检查】

DIC实验室检查主要针对其病理过程中的血管壁（血管内皮细胞为主）、血小板数量及质量、凝血和抗凝系统及纤溶的变化进行检测，这对DIC的诊治有至关重要的意义。由于DIC表现缺乏特异性，常与基础疾病的表现重叠，多数DIC的判断需有实验指标的支持；DIC的多种检查项目不具备高度特异性，检查结果需密切结合临床综合分析，动态观察十分重要；鉴于DIC的危重性，对实验室检查要求简单实用，先易后难，超过90%的患者可通过血小板计数、活化的部分凝血活酶时间(APTT)和凝血酶原时间(PT)、纤维蛋白原(FIB)定量、3P试验及D-二聚体确诊。

（一）血管内皮细胞的检验

1. 血浆内皮素-1(ET-1)测定 ET-1是血管内皮细胞损伤的分子标志物之一，正常参考值<5ng/L，其参与DIC的发病和发展过程，并可能与预后有关。

2. 血管性血友病抗原(vWF:Ag)测定 采用免疫火箭

电泳法，参考值(94.1±32.5)%，因检测耗时不适于急诊应用。

3. 血浆凝血酶调节蛋白(TM)活性测定　采用发色底物法，参考值(100±13)%，敏感度高，可用于前 DIC 诊断，DIC 好转时 TM 迅速下降，有助于疗效判断。

(二) 血小板检查

1. 血小板计数　血小板数目减少是 DIC 中最常见而重要的实验异常，若血小板计数正常，诊断难以成立。动态观察血小板进行性减少更有价值。

2. 血小板活化的分子标志物改变　β-TG、PF_4 存在于血小板颗粒中，是血小板特有的蛋白质，可作为血小板体内活化的指标，急性 DIC 时增高尤为显著，对慢性或代偿性 DIC 诊断意义更大；PF_4 可与血浆游离肝素结合，DIC 时血栓形成导致血浆肝素样物质减少，因此 PF_4 升高可作为广泛血小板聚集活化的指标；P 选择素是血小板 α 颗粒膜外显糖蛋白，其水平的变化可反映血小板活化的程度；TXB_2 是花生四烯酸代谢启动的分子标志物，在急性 DIC 的早、中期其水平显著升高，后期由于血小板数量减少，逐渐下降至正常，在慢性或代偿性 DIC，TXB_2 也有较大的诊断意义。

(三) 血浆凝血因子的检查

1. APTT 和 PT　分别反映内、外源性凝血过程的改变。DIC 时由于凝血因子的广泛消耗，APTT 和 PT 可有不同程度的延长，两者同时延长诊断意义更大。

2. 纤维蛋白原(FIB)　DIC 时纤维蛋白原减少甚为多见，严重者可呈乏纤维蛋白原血症状态，但是由于纤维蛋白原在体内代谢快、代偿能力强且为急性时相反应蛋白，因此在慢性、亚急性 DIC，甚至急性 DIC 早期纤维蛋白原可正常，甚至升高，所以观察纤维蛋白原水平动态变化更有意义。

3. 组织因子　TF 是凝血反应(特别是病理性)的始动因子，鉴于 TF 的可诱导性表达，因此对评估前 DIC、早期 DIC 尤为重要。

4. 因子Ⅴ、Ⅶ　因子Ⅴ是组成凝血活酶所必需的消耗性因子，因子Ⅶ是外源性凝血途径中必需的非消耗性因子，两者均产生于肝脏。DIC 时因子Ⅴ呈消耗性减少，因子Ⅶ理论上并不减少，以此与肝病两者合成障碍性减少相鉴别。

5. 因子Ⅷ　DIC 时Ⅷ:C 减低发生率为 60%～80%，早期Ⅷ:C 可有暂时性升高，中后期因子Ⅷ虽有消耗，但Ⅷ:C 仍在正常低限；在慢性 DIC，因生成加速也罕见Ⅷ:C 下降。

6. 因子Ⅹ　组成凝血活酶的重要成分，DIC 时呈消耗性减少，其异常敏感度明显高于 PT、APTT 和纤维蛋白原等指标。

7. 分子标志物　血浆凝血酶原片段 1+2(F_{1+2})是凝血酶原转变为凝血酶过程中最早释放出来的片段，它直接反映凝血酶生成的总量；FPA 反映凝血酶水解纤维蛋白原的活性。两者均有助于前 DIC、早期 DIC 的诊断。

(四) 抗凝物质检测

1. 血浆抗凝血酶(AT)活性测定　DIC 时 AT 与凝血酶结合而呈消耗性减少，敏感度达 90%，对前 DIC 及早期 DIC 诊断意义更大。但 AT 由肝脏生成，故对重症肝病性 DIC 诊断价值有限。

2. 血浆蛋白 C(PC)、蛋白 S(PS)测定　PC 和 PS 在发病过程中明显下降，其主要原因在于消耗性减少及肝功能受损的生成障碍，但由于其依赖于维生素 K 合成，因此在维生素 K 缺乏及肝功能不良患者，PC 和 PS 不宜作为 DIC 实验诊断指标。

3. 血浆组织因子途径抑制物(TFPI)测定　TFPI 抑制 TF/Ⅶa 的活性，DIC 时存在 TFPI 的调控不足。

4. 血浆凝血酶-抗凝血酶复合物(TAT)测定　AT-Ⅲ与产生的凝血酶迅速结合形成 TAT，从而时使凝血过程减弱，TAT 反映凝血酶与抗凝血酶结合形成复合物的量，间接提示凝血酶的生成，是前 DIC 及早期 DIC 敏感指标之一。

(五) 纤溶活性检查

1. 血浆鱼精蛋白副凝固试验(3P 试验)　是临床上常用的 SFMC 定性试验，它反映凝血和纤溶两个病理过程的存在。DIC 血浆中出现的 SFMC 主要是纤维蛋白单体与 FDP 中的碎片 X 所组成的复合物，鱼精蛋白可使此复合物解离，纤维蛋白单体聚合形成纤维蛋白丝胶状物，此称为副凝固现象。本试验阳性，主要表明血液中有 SFMC 存在；而血清鱼精蛋白副凝固试验阳性，才表明有 FDP 增多。碎片 X 是一种分子量较大的早期降解产物，在 DIC 早期，纤溶系统尚未启动，血浆内无足够的 FDP 和 SFMC 产生；而晚期，由于继发性纤溶亢进，体内无过量的纤维蛋白单体存在，碎片 X 极少，而分子量较小的晚期降解产物 Y、D、E 增多，此类小碎片不能与纤维蛋白单体形成 SFMC，因此在这两种情况下，3P 试验可呈阴性结果。此外血液中医源性肝素增多，可干扰鱼精蛋白的作用，导致 3P 试验假阴性。在手术、创伤的情况下，血液中凝血酶及纤溶酶水平增加，可导致 3P 试验假阳性。

2. 优球蛋白溶解时间(ELT)　血浆优球蛋白组分中含有 Fg、PLG 和 PA，但不含纤溶酶原抑制物。在 pH 为 4.5 时可使优球蛋白沉淀，将此沉淀溶解于缓冲液中，再加 Ca^{2+} 或凝血酶使其凝固；在 37℃ 条件下观察凝块完全溶解所需要的时间。参考值为 120 分钟以上。DIC 时，如纤溶亢进，则 ELT 缩短；反之，则提示纤溶活性降低。

3P 试验和 ELT 检查历史悠久，但两者共同的缺点在于敏感度低，比如，在典型的 DIC 患者中，ELT 的阳性率仅在 20%～30%，在三级医院中已经逐步被其他检查所替

代，在基层医院中仍有其价值。

3. FDP　反映血液中纤维蛋白(原)在纤溶酶作用下生成X(x)、Y(y)、D(d)、E(e)碎片的含量，DIC时阳性率85%～100%，诊断有效率75%，血清FDP>20mg/L，对继发性纤溶有诊断价值。

4. D-二聚体　D-二聚体增高表明体内有纤维蛋白的形成及纤溶的发生，其敏感度及特异度均较高，被认为是目前诊断DIC有价值的指标之一。

5. 血浆纤溶酶原(PLG)活性　血浆纤溶酶原活性降低，表明其被消耗而提示纤溶活性增强。

6. 血浆纤溶酶与抗纤溶酶复合物(PAP)　在DIC的早期PAP可正常或轻度下降，而在继发性纤溶亢进期，PAP明显上升。

7. 血浆纤维蛋白肽B $\beta_{1\text{-}42}$和B $\beta_{15\text{-}42}$测定　前者为纤维蛋白原的降解产物，后者是纤维蛋白的降解产物，两者升高表明纤溶酶的激活，是DIC的敏感指标之一。

8. 可溶性纤维蛋白单体复合物(SFMC)定量　反映凝血和纤溶两个病理过程的存在，对DIC的早期诊断极有价值，与3P试验相比，本试验更直接、敏感、特异。

(六)评价　DIC实验室检查项目繁多，临床上除考虑检查的敏感度和特异度外，很多项目耗时费力，基层医院不宜开展，因此对其实用性提出更高的要求。

国外DIC研究机构通过荟萃分析5个独立的临床研究得出结论，诊断项目出现异常的概率由高至低分别为血小板减少、纤维蛋白降解产物增加、PT延长、APTT延长、纤维蛋白原降低。

血小板减少或进行性下降是诊断DIC敏感非特异的指标，血小板计数低和凝血酶生成密切相关，因血小板消耗是由凝血酶诱导的血小板聚集所致。

FDP和D-二聚体是反映继发性纤维蛋白溶解亢进的指标，前者是纤维蛋白原和交联纤维蛋白单体的降解产物，而后者仅为交联纤维蛋白单体的降解产物，相比较而言，D-二聚体对诊断DIC更有特异性。但由于在外伤、近期手术、血栓性疾病时，两者均会升高；且FDP可经肝脏代谢与肾脏分泌，肝肾功能异常可干扰FDP水平，因此这两项指标均不宜作为单独诊断DIC的标准，必须结合其他检查。SFMC产生于血管内，外界影响小，理论上讲是DIC中反映凝血酶作用于纤维蛋白原更好的指标，研究证实，其敏感度几乎达100%，特异度高于D-二聚体，ISTH在诊断评分系统中建议使用SFMC代替D-二聚体可以增加诊断的特异性。

APTT和PT在50%以上的患者疾病的某一阶段存在着延长，换言之，近半数DIC患者PT和APTT正常或缩短，这是由于活化的凝血因子(如凝血酶或因子Xa)所致，因此PT和APTT正常不能排除凝血系统的激活，必须动态监测。

纤维蛋白原测定诊断DIC时应注意动态观察，因其属于急性时相反应蛋白，尽管持续消耗，但其血浆水平仍可在正常范围，临床上，典型DIC病例中，纤维蛋白原降低的敏感度不足30%，近60%患者处于正常水平。(表20-7-4)

表20-7-4　DIC常用实验室指标及其评价

项　目	异常标准	敏感度(%)	特异度(%)	诊断效率(%)
BPC($\times10^9$/L)	<100	97	48	67
PT(s)	延长	91	27	57
APTT(s)	延长	42	57	
TT(s)	延长	83	60	70
Fg(g/L)	<1.5	22	100	65
AT:A(%)	<75	91	40	70
FDP(mg/L)		100	67	87
D-D(mg/L)	>0.25	91	68	80
PT+APTT+TT		83	11	51
PT+APTT+Fg		22	100	65
PT+APTT+FDP		91	71	86
FDP+D-D		91	94	95
PT+APTT		91	34	56

【分型与分期】

1. 根据患者病理过程，可以分为血栓形成为主型和纤溶过程为主型（表 20-7-5）。

表 20-7-5　血栓形成为主型与纤溶过程为主型的 DIC 主要特点

	血栓形成为主型	纤溶过程为主型
病因	多见于感染型 DIC	多见于肿瘤型 DIC
发病时期	DIC 早、中期	DIC 后期
临床特征	皮肤、黏膜坏死脱落，休克，脏器功能衰竭为主	多发或迟发性出血为主
治疗原则	抗凝、血小板及凝血因子补充	抗纤溶治疗

2. 根据临床经过分为急性型和慢性型（表 20-7-6）。

表 20-7-6　急性型与慢性型 DIC 的不同特点

	急性型	慢性型
基础疾病	感染、手术、创伤、病理产科、医源性因素	肿瘤、变态反应
临床表现	微循环障碍、脏器功能衰竭严重多见	轻、中出血为主，早期较轻，中后期严重而广泛；可无微循环障碍及脏器功能衰竭
病程	7 天以内	14 天以上
实验检查	多属失代偿型	多属代偿型或超代偿型
治疗及疗效	综合疗法，单独抗凝治疗可加重出血，转归凶险	抗凝与抗纤溶联合治疗有效，多数可纠正

3. 根据患者内环境调节功能紊乱的情况，DIC 可分为代偿性 DIC 和失代偿性 DIC。ISTH/SSC 将 DIC 分为两型，显性 DIC 与非显性 DIC，前者包含了既往分类命名的急性和失代偿型 DIC，后者包含了慢性和代偿性 DIC 及 DIC 前期。

4. 临床分期　DIC 在临床上分 4 期，即临床前期、早期、中期及后期。①临床前期亦称前 DIC（pre-DIC），指在基础病因下，体内凝血纤溶系统发生一系列变化，但尚未出现典型 DIC 症状及体征，或尚未达到 DIC 确诊标准的一种亚临床状态。此期特点为血液呈高凝状态，血小板的活化、凝血过程已经开始但尚无广泛的微血栓的形成，纤溶过程尚未或刚刚启动，血小板、凝血因子的消耗均不明显。此时如能及时识别，对 DIC 的防治有重要意义。②早期 DIC，属于病理过程中的初发性高凝期。③中期 DIC，属于病理过程中的消耗性低凝期。④后期 DIC，属于病理过程中的继发性纤溶亢进期。

【诊断】

国际、国内关于 DIC 的诊断标准众多，在此主要介绍 ISTH/SSC 的诊断积分系统和国内标准。

（一）ISTH/SSC 推荐的诊断积分系统

1. 显性 DIC 诊断积分系统

（1）风险评估：患者是否存在与典型 DIC 发病相关的基础疾病，包括：

1）严重感染（任何微生物）。

2）创伤（多发性创伤、神经损伤、脂肪栓塞）。

3）器官损伤（重症胰腺炎）。

4）恶性肿瘤（实体瘤、骨髓/淋巴组织恶性增殖性疾病）。

5）产科意外（羊水栓塞、胎盘早剥）。

6）血管异常（大血管动脉瘤、Kasabach-Merritt 综合征）。

7）严重肝功能衰竭。

8）严重中毒或免疫反应（毒蛇咬伤、输血反应、移植排斥）。

如果存在，则进入下一步评估。

（2）进行实验室检查，包括：

1）血小板计数。

2）凝血酶原时间。

3）纤维蛋白原。

4）可溶性纤维蛋白单体复合物或纤维蛋白降解产物等。

（3）评分

1）血小板计数（10^9/L）：>100＝0，50～100＝1，<50＝2。

2）纤维蛋白相关标志物升高：不升高＝0，轻度升高＝1，显著升高＝2。

3）凝血酶原时间延长：<3s＝0，3～6s＝1，>6s＝2。

4）纤维蛋白原水平：>1g/L＝0，<1g/L＝1。

（4）结果判定：将以上各分数相加后，如果≥5 分，符合显性 DIC，每天重复积分；如果<5 分，提示（非肯定）非显性 DIC，随后 1～2 天重复积分。

2. 非显性 DIC 诊断积分系统

（1）风险评估（同上）。

（2）进行实验室检查，包括：

1）血小板计数。

2）凝血酶原时间。

3）纤维蛋白降解产物。

4）蛋白 C 活性。

5）抗凝血酶活性等。

（3）评分

1）血小板计数（10^9/L）：增加＝－1，减少＝1。

2）凝血酶原时间延长：不延长＝－1，延长＝1。

3）D-二聚体：不升高＝－1，升高＝1。

4）蛋白C活性（%）：正常＝－1，降低＝1。

5）抗凝血酶活性（%）：正常＝－1，降低＝1。

（4）结果判定：将以上各分数相加后，如果≥5分，符合非显性DIC，随后1～2天重复积分。

该积分系统以基础疾病为前提，检测项目简单易行，对诊断DIC敏感度为91%，特异度为97%，评分≥5分时诊断DIC阳性预测值为96%，评分<5分时排除DIC的阴性预测值为96%，适用范围广，目前其诊断价值已得到广泛的认同。

（二）中国DIC诊断标准修订方案（第八届全国血栓与止血学术会议，2001年，中国武汉）

1. 一般诊断标准

（1）存在易于引起DIC的基础疾病，如感染、恶性肿瘤、病理产科、大型手术及创伤等。

（2）有下列两项以上临床表现：①严重、多发性出血倾向；②不易以原发病解释的微循环衰竭或休克；③广泛性皮肤、黏膜栓塞、灶性缺血性坏死、脱落及溃疡形成，或不明原因的肺、肾、脑等脏器功能衰竭；④抗凝治疗有效。

（3）实验室检查符合下列标准：在上述指标存在的基础上，同时有以下三项以上异常：①血小板<100×10^9/L或进行性下降；②纤维蛋白原<1.5g/L或呈进行性下降或>4.0g/L；③3P试验阳性或FDP>20mg/L或D-二聚体水平升高（阳性）；④凝血酶原时间缩短或延长3秒以上或呈动态性变化，或者活化的部分凝血活酶时间延长10秒以上；⑤疑难或其他特殊患者，可考虑行抗凝血酶、因子Ⅷ：C及凝血、纤溶、血小板活化分子标记物测定：血浆纤溶酶原（PLG）<300mg/L，AT活性<60%（不适用于肝病）或PC活性降低，血浆ET-1含量>80ng/L或TM增高，血浆凝血酶片段F_{1+2}、凝血酶-抗凝血酶复合物（TAT）或纤维蛋白肽A（FPA）含量增高，血浆SFMC含量升高，血浆纤溶酶-纤溶酶抑制物复合物（PIC）水平升高，血浆组织因子（TF）含量增高（阳性）或组织因子通路抑制物（TFPI）水平下降。

2. 肝病合并DIC的实验室诊断标准

（1）血小板<50×10^9/L或有两项以上血小板活化产物（β-TG、PF_4、TXB_2、P-选择素）。

（2）纤维蛋白原<1.0g/L。

（3）血浆凝血因子Ⅷ：C活性<50%（必备）。

（4）凝血酶原时间延长5秒以上或者呈动态性改变。

（5）3P试验阳性或FDP>60mg/L或D-二聚体水平升高（阳性）。

3. 白血病并发DIC的实验室诊断标准

（1）血小板<50×10^9/L或血小板活化、代谢产物水平增高。

（2）纤维蛋白原<1.8g/L。

（3）凝血酶原时间延长5秒以上或者呈动态性改变。

（4）3P试验阳性或FDP>40mg/L或D-二聚体水平显著升高（阳性）。

4. 基层医院DIC的实验室诊断参考标准（具备下列三项以上异常）：

（1）血小板<100×10^9/L或呈进行性下降。

（2）纤维蛋白原<1.5g/L或进行性下降。

（3）3P试验阳性或FDP>20mg/L。

（4）凝血酶原时间缩短或延长3秒以上或者呈动态性改变。

（5）外周血破碎红细胞比例>10%。

（6）血沉<10mm/h。

总之，DIC诊断中以下四点值得注意：①高度重视是否存在易引起DIC的基础疾病。如果没有明确存在的基础疾病则诊断DIC要慎之又慎。②DIC的症状或体征往往存在于基础疾病之中，有些难以识别，如微血栓栓塞持续时间短易于被忽视或归因于基础疾病；DIC出血往往发生于多个部位，很少单一部位。因此，认识DIC的临床特点，提高对DIC的警惕性。③DIC的实验室检查缺乏特异性，不能单凭某一项或者某几项试验来确诊DIC。应在循证医学的指导下，采取试验的优化组合，建议用BPC、Fg、PT、FDP、D-D和AT作为诊断DIC的基本试验，以分子标志物检测为补充。④动态观察实验室检查指标对诊断和疗效判断有重要意义。

【鉴别诊断】

（一）重症肝病　重症肝病的出血机制较为复杂，涉及内皮损伤、血小板减少与激活、凝血因子减少、纤溶亢进多种因素，临床上与重症肝病诱发DIC较难鉴别。肝病合并DIC的诊断较其他疾病引起的DIC有更加严格的要求，其中引人注意的是因子Ⅷ的变化。目前认为因子Ⅷ可能由肝脏间质组织等单核巨噬细胞系统合成，在肝病时尽管大多数凝血因子合成减少，活性下降，但是缘于库普弗细胞功能亢进，因子Ⅷ活性增强；内皮损伤导致vWF水平升高。肝病合并DIC时，由于凝血因子的消耗，因子Ⅷ和vWF水平下降。所以，因子Ⅷ活性高低是单纯肝病性出血和肝病合并DIC鉴别诊断的要点之一。Ⅷ：C<50%以上或动态下降是肝病合并DIC诊断必不可缺少的条件。

（二）原发性纤维蛋白溶解亢进　本病罕见，在出血倾向、纤维蛋白原水平低下及纤溶亢进方面与DIC十分相似，但本病不涉及血小板的活化和下降，无凝血反应的启动和内皮细胞损伤，D-二聚体作为交联纤维蛋白之降解产物，理论上只见于DIC，有鉴别诊断意义。

（三）血栓性血小板减少性紫癜　该病以血浆vWF裂解酶ADMATS13先天或获得性缺乏为基本病因，以血小板血栓形成为主要病理变化，临床上以血小板减少性出血、微血管病性溶血、神经精神症状、发热和肾功能损害为特征，表现与DIC有较多相似之处。但本病休克和呼吸衰竭

少见，微血管病性溶血重，无凝血及纤溶系统的激活，血浆置换可奏效，检测血浆 ADMATS13 活性及其抑制物有助于鉴别诊断。

（四）抗磷脂综合征（APS）　临床上具有反复发作的血栓形成、习惯性流产、血小板减少三大表现，伴随神经症状、肺动脉高压、皮肤表现（网状青斑、下肢溃疡、皮肤坏死、肢端坏疽）等，实验室检查可见抗磷脂抗体阳性、抗心磷脂抗体阳性、狼疮样抗凝物质阳性、$β_2$ 糖蛋白 1 抗体（抗 $β_2$-GP1）阳性。

【治疗】

DIC 的主要治疗措施包括：去除病因和诱因；根据临床分期，干预 DIC 病理生理过程，阻断血管内凝血过程，恢复正常的血小板和血浆凝血因子水平，抗纤溶治疗；对症支持治疗。

（一）治疗原发病、消除诱因　原发病的治疗是终止 DIC 病理过程的关键。积极控制感染，抗生素应足量早期联合应用，选择敏感杀菌药物。对于革兰阴性菌感染，应考虑到抗生素诱导的内毒素释放效应，应尽可能使用低诱导内毒素释放的抗生素。积极抢救休克，改善微循环，主要措施有补充血浆容量，输血浆、白蛋白、葡聚糖等，合理应用血管活性药物。纠正酸碱失衡、电解质紊乱及缺氧，改善心肌代谢、增强心肌收缩力。

（二）根据临床分期进行分层治疗

1. DIC 早期（弥散性微血栓形成期）——抗凝治疗　抗凝治疗是阻断 DIC 病理过程的最重要措施之一，目的在于抑制广泛性微血栓形成，防止血小板和凝血因子的进一步消耗，为重建凝血-抗凝平衡创造条件。

（1）普通肝素：肝素治疗 DIC 的机制主要包括：①抑制凝血因子Ⅻa、Ⅺa、Ⅸa 活性；②抑制因子Ⅹa 对凝血酶原的激活，在肝素辅因子（HC-Ⅱ）存在条件下肝素结合 AT 后可与凝血酶形成复合物，降低凝血酶活性；③肝素与血管内膜结合使内皮细胞释放 t-PA，促进纤溶活性；④通过抗血小板聚集作用，使凝血活性受抑；⑤肝素诱导 TFPI 活性，抵抗 TF 作用。

肝素的剂量选择：既往强调"足量"，近年来随着对肝素作用认识的深入、制剂的改进和综合治疗措施的应用，已趋向于小剂量用药。多数学者认为：①首剂 50～100U/kg，一般 5000U，静脉滴注，每 6～8 小时半量重复，皮下注射，以 APTT 调整用量，根据病情连续使用 3～5 天，适用于急性 DIC 患者；②前述剂量半量使用，或每日总量 200U/kg，分 3～4 次给药，皮下注射，每疗程 8 天，适用于慢性 DIC 患者；③每日总量 10～15U/(kg·h)，持续静脉滴注可逆转 DIC 的病理过程而无严重出血危险，无须血液学监测，适用于急性 DIC 患者；④每日总量 50U/kg，谓小剂量应用，分 3～4 次给药，皮下注射，连续 5～8 天，适用于 DIC 预防。

肝素治疗时血液学监护：①CT（试管法）：CT 正常在 8～12 分，肝素的有效治疗应控制 CT 在正常高限的 2 倍左右，即 25 分钟；超过 30 分，意味肝素过量；低于 15 分，则肝素用量不足。②APTT：控制 APTT 较正常延长 1.5～2.5 倍意味用量适宜。

肝素的剂量调整：①根据 DIC 的临床类型和病期，急性型、重症 DIC 早期，肝素用量适当增加；②酸中毒时，肝素灭活快，用量宜偏大；③肝素在肝脏代谢，50%由肾排除，肝肾功能障碍时，用量宜小；④血小板重度减少，凝血因子明显低下时，应减少肝素用量；⑤血浆 AT 减少时，肝素用量增加，但应提高 AT 水平。

肝素治疗有效指标及停药指征如下。提示肝素治疗有效：①出血停止或逐步减轻。②休克改善或纠正。③尿量增加。④PT 比治疗前缩短 5 秒以上，纤维蛋白原及血小板计数不再进一步下降或有不同程度的回升。⑤其他凝血现象检查逐步改善。停药指征：①诱发 DIC 的原发病已控制或缓解。②临床上病情改善明显，如停止出血、休克纠正、有关脏器恢复正常。③PT 缩短到接近正常，纤维蛋白原升到 1.0～1.5g/L 以上，血小板数量逐渐回升或至少不再下降。④APTT 超过肝素治疗前 2.5 倍以上；或 PT 超过 30 秒；凝血酶时间超过 50 秒；APTT 延长接近 100 秒。⑤出现肝素过量的表现。

肝素无效的原因：①病因未去除；②血小板因素：血小板大量破坏，PF_4 大量释放于血液循环，拮抗肝素的作用；③AT 减少：因肝素的抗凝作用是通过 AT 发挥的，故此造成肝素作用减弱。

（2）低分子量肝素（LMWH）：DIC 凝血的启动几乎均首先形成Ⅹa，再形成凝血酶。一般认为抗凝治疗中，抗Ⅹa 活性与其抗凝能力密切相关，而抗凝血酶活性则与用药后出血并发症有关。鉴于 LMWH 抗Ⅹa 作用远大于抗凝血酶活性（4∶1），而普通肝素为 1∶1，因此 LMWH 抗 DIC 疗效优于普通肝素。

LMWH 用法：①预防：每日总量 50～100U/kg，分 2 次皮下注射，疗程 5～10 天或更长。②治疗：每日总量 200U/kg，分 2 次皮下注射，疗程 5～8 天。为预防治疗相关性出血，可以行抗Ⅹa 活性试验检测，使其维持在 0.4～0.7IU/ml 的最佳治疗剂量；也可用 APTT 监测，标准同普通肝素。

2. DIC 中期（消耗性低凝血期）——抗凝联合替代治疗　此期微血栓仍在形成，抗凝治疗必不可少，但因凝血因子进行性消耗，所以应充分抗凝基础上，进行血小板和凝血因子的替代治疗，适当输注新鲜全血、新鲜血浆、纤维蛋白原、血小板悬液、凝血酶原复合物浓缩剂。

新鲜血浆所含凝血因子和新鲜全血相似，并可减少输入液体总量，有助于纠正休克、改善微循环。

纤维蛋白原适用于急性 DIC 出现低纤维蛋白原血症或出血倾向严重者，首剂 2～4g 静脉输注，以后根据血浆纤维蛋白原水平而补充，使血浆纤维蛋白原达到 1.0g/L 以

上为宜。由于纤维蛋白原血浆半衰期达 96～144 小时，所以不需每日使用，建议根据病情每周使用 2～3 次为宜。

血小板悬液：当血小板≤20×10⁹/L 或＜50×10⁹/L 伴活动性出血时应输注单采血小板。

凝血酶原复合物浓缩剂(PCC)：剂量为 20～40U/kg，每次以 5%葡萄糖液 50ml 稀释，要求在 30 分钟内静脉滴注完毕，每日 1～2 次。PCC 缺少因子Ⅴ，而且有可能加重凝血功能紊乱，发生血栓形成，因此应谨慎使用，密切观察，同时应注意到输注 PCC 6 个小时内应避免使用抗纤溶药物。

3. DIC 晚期(继发性纤溶亢进期)　此期微血栓形成已经基本停止，继发性纤溶为主要矛盾，若临床确认纤溶亢进是出血的首要原因，则可适量应用抗纤溶药物。鉴于抗纤溶制剂已在临床上广泛使用，因此必须强调，对于有出血倾向而没有排除 DIC，或怀疑为 DIC 所致的患者，不宜将抗纤维蛋白溶解制剂作为首选的止血药予以使用，以免诱发或加重 DIC。少数以原发性或继发性纤溶亢进占优势的疾病，如急性早幼粒细胞白血病合并 DIC 可考虑使用抗纤溶药物，特别提出的是，急性早幼粒细胞白血病标准诱导分化治疗采用全反式维甲酸可增加血栓形成的风险，因此应特别谨慎。

常用的抗纤溶药物包括：①6-氨基己酸(EACA)，常用剂量每次 4～10g，以 5%葡萄糖或生理盐水 100ml 稀释，静脉输注，小剂量每日 5g 以下，中等剂量每日 10g 以下，大剂量每日可达 20g，本品快速静脉注射可引起血压下降，休克者慎用。②氨甲苯酸(对羧基苄胺，PAMBA)，每次 200～500mg 加入葡萄糖液 20ml 中，静脉注射，每日 1～2 次。③氨甲环酸，用量为 EACA 的 1/10，小剂量每日 0.5g 以下，中等剂量每日 1.0g 以下，大剂量每日可达 2.0g。④抑肽酶：抑肽酶兼有抑制纤溶酶和因子Ⅹ等激活作用，呈纤溶、凝血双相阻断，理论上最适合 DIC 的治疗，常用剂量每日 8 万～10 万 U，分 2～3 次使用，或首剂 5 万 U，随后每小时 1 万 U，缓慢静脉注射。

（三）其他可能有益的治疗手段

1. 抗凝血酶　AT 是一种重要的凝血抑制物，急性 DIC 病例中，80%可有 AT 的消耗性减少，肝素治疗又可加剧 AT 水平的下降，这不仅加速加重 DIC 病理过程，也导致肝素疗效不佳和出血并发症增多。在临床研究中发现，AT 可改善 DIC 患者实验室参数、减少出血、纠正凝血异常，但不能降低死亡率。因此在欧洲和日本对 AT 使用存在明显分歧：英国指南不推荐使用，而日本专家共识却强烈推荐。

2. 组织因子通路抑制剂　TFPI 抑制 TF 的活性，理论上对 DIC 治疗有益，在败血症患者中开展的 TFPIⅡ期临床中显示了预期的治疗效益，但在Ⅲ期临床中，患者存活率未显示有显著改善。

3. 活化蛋白 C　蛋白 C 系统在 DIC 发病中起了重要作用，补充 APC 可能对 DIC 治疗有益。在动物实验中，应用 APC 制剂显示能有效降低病死率和器官功能衰竭。但是在最近的关于 APC 治疗成人感染性休克的临床研究结果显示，即使在严重的蛋白 C 缺乏的感染性休克病例中，使用 APC 也不能降低死亡率，因此应完善有效的治疗方案，改善预后仍任重而道远。

参考文献

1. 宋善俊，王鸿利，李家增. 弥散性血管内凝血. 第 2 版. 上海：上海科学技术出版社，2001：355-365.

2. Taylor FB Jr, Toh CH, Hoots WK, et al. Towards definition, clinical and laboratory criteria, and a scoring system for disseminated intravascular coagulation. Thromb Haemost, 2001, 86(5): 1327-1330.

3. Esmon CT. Role of coagulation inhibitors in inflammation. Thromb Haemost, 2001, 86(1): 51-56.

4. Franchini M, Lippi G, Manzato F. Recent acquisitions in the pathophysiology, diagnosis and treatment of disseminated intravascular coagulation. Thromb J, 2006, 21(4): 4.

5. Beutler E, Lichtman MA, Coller BS, et al. Williams hematology. 8th ed. Columbus: McGraw-Hill, 2010: 1677-1697.

6. Wada H, Asakura H, Okamoto K, et al. Expert consensus for the treatment of disseminated intravascular coagulation in Japan. Thrombosis Research, 2010, 125: 6-11.

7. Aikawa N, Shimazaki S, Yamamoto Y, et al. Thrombomodulin alpha in the treatment of infectious patients complicated by disseminated intravascular coagulation: subanalysis from the phase 3 trial. Shock, 2011, 35(4): 349-354.

8. Kaneko T, Wada H. Diagnostic criteria and laboratory tests for disseminated intravascular coagulation. J Clin Exp Hematop, 2011, 51(2): 67-76.

第十四节　血栓形成与血栓栓塞性疾病概述

王伟光　程韵枫

血栓是血液成分在血管或心脏内膜表面形成的凝块或沉积物。血栓栓塞性疾病指由于先天遗传性或后天获得性原因，导致患者止血和抗血栓机制失衡，引起血凝块阻塞血管的疾病。血栓并非一种永久的结构，它经历延伸和滋长、溶解、机化、再通和钙化、栓塞不同的病理过程，该组疾病是当今世界上致病、致畸、致死的主要原因。

【血栓形成机制】

早在 1845 年德国病理学家 Virchow 就提出血栓形成机制三要素学说，即血管壁的损伤，血流的紊乱和血液成分的异常。在此基础上，经过 160 多年的临床和实验研究，并随着近年来分子生物学、免疫学和生物化学的发展，对其发病机制有更丰富的认识。

（一）血管壁的损伤　引起血管损伤的原因包括机械因素（血液流动产生的切变应力、血管内压力及机械性损伤）；化学物和代谢产物；感染因素（细菌病毒及内毒素血症的作用）及免疫因素。

1. 血管内皮细胞的抗血栓形成作用

（1）生成和释放促进血管松弛的物质：主要包括内皮衍生松弛因子（endothelial-derived relaxing factor，EDRF）和前列环素 I_2（prostacyclin I_2，PGI_2）。EDRF 实质是内皮衍生的一氧化氮（NO），它激活血小板鸟苷酸环化酶，使 cGMP 增加；PGI_2 是内皮细胞磷脂代谢产物，它与血小板膜上相应受体结合，激活腺苷酸环化酶，使 cAMP 增加。cGMP 和 cAMP 协同可发挥舒张血管及抑制血小板聚集作用。

（2）生成和释放抑制血小板黏附和聚集的物质：除 EDRF 和 PGI_2 外，血管内皮细胞上 ADP 酶能水解血小板诱聚剂 ADP，生成 AMP 和腺苷，后者具有抑制血小板聚集的作用。

（3）生成抗凝类物质：血管内皮细胞膜表面结合的大量硫酸乙酰肝素；分泌抗凝血酶（antithrombin，AT）；合成分泌凝血酶调节蛋白（thrombomodulin，TM）；产生组织因子途径抑制物（tissue factor pathway inhibitor，TFPI）及细胞表面分布蛋白 C（protein C，PC）受体。上述物质均抑制血栓形成。

（4）释放促进纤溶活性的物质：血管内皮细胞合成和分泌组织型纤溶酶原激活剂（tissue plasminogen activator，t-PA）和尿激酶型纤溶酶原激活剂（urokinase type plasminogen activator，u-PA），完整的血管内皮细胞表面存在 t-PA 和纤溶酶原受体，两者能促进纤溶活性。

（5）血管内皮细胞可摄取或破坏促进血小板聚集的物质如 5-羟色胺。

2. 血管壁的促血栓形成作用

（1）内皮细胞产生内皮素-1（endothelin-1，ET-1），是目前所知最强烈的缩血管物质。

（2）血管内皮细胞合成和分泌黏附分子包括 von Willebrand 因子（vWF），Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ型胶原及凝血酶敏感蛋白（thrombospondin，TSP），纤维联接蛋白（fibrinectin，Fn）。vWF 是参与血小板与血管基底膜黏附的主要蛋白。

（3）内皮细胞产生血小板活化因子（platelet activating factor，PAF）是迄今所知最强的血小板诱聚剂。

（4）血管内皮细胞表达组织因子（tissue factor，TF）。TF 是跨膜糖蛋白，在血管外层的平滑肌细胞、成纤维细胞、星形细胞和树突状细胞可恒定表达，以备止血。而正常情况下，血管内皮细胞、单核细胞、中性粒细胞及巨噬细胞不表达 TF 活性，在病理因素（缺氧、内毒素、IL-1、TNF 等）作用下，可启动血管内皮细胞和单核细胞 TF 诱导性表达，导致血液凝固。

（5）血管内皮细胞表达Ⅺ/Ⅺa 活性，并结合活化的Ⅹ（Ⅹa）加速内皮细胞表面凝血酶原的激活。

（6）血管内皮细胞合成分泌纤溶酶原激活物抑制剂-1（plasminogen activator inhibitor-1，PAI-1）。

血管壁的损伤主要导致其抗栓和促栓机制失衡，如促进血小板的黏附聚集和活化（vWF、Fn、PAF 释放增多）；血管壁的痉挛（ET-1 增多，PGI_2 和 EDRF 减少）；促凝活性增强（TF 表达）；抗凝活性下降；纤溶机制异常。

（二）血流的紊乱　血液是一种非牛顿流体，意即血流缓慢（低切变应力）导致血黏度升高，而黏度升高加重血流缓慢。凝血因子局部的堆积，单核-巨噬细胞系统清除作用受限，易形成静脉血栓。当血流速很快（高切变应力），在血管分叉处易形成湍流，造成血管壁损伤、内皮下胶原的暴露、红细胞内 ADP 的释放及血小板的活化，易形成动脉血栓。

（三）血液成分的改变

1. 血小板的变化　血小板膜表面糖蛋白（GP）Ⅰb 在血小板静息的状态下即可与 vWF 结合而发生黏附反应，而血小板聚集必须依靠血小板的活化才能实现，GPⅡb-Ⅲa 的表达是血小板活化的基础。血小板激活方式有三种：①释放 5-HT 或 ADP。血小板受 ADP 刺激后，GPⅡb-Ⅲa 的表达；接触产物生成活性（CFPA）和胶原诱导的凝血活性（CICA）从血小板膜磷脂成分释放，分别激活因子Ⅻ和因子Ⅺ，参与凝血反应。②依赖于花生四烯酸代谢过程中 TXA_2 的产生。TXA_2 激活的血小板磷脂酰丝氨酸由膜内向外翻转，形成 PF_3，启动凝血过程。③胶原和凝血酶刺激血小板释放 PAF，促进纤维蛋白原和 GPⅡb-Ⅲa 的结合。

活化的血小板胞质中 Ca^{2+} 浓度升高后，其促凝作用体现在以下几个方面：①磷脂酰丝氨酸通过磷脂翻转酶的作用从膜内侧转移到膜表面，与凝血因子Ⅹ、Ⅸa、Ⅷa、Ⅴ相互作用形成凝血酶原酶，从而启动血小板表面的凝血反应。②GPⅢa 上的纤维蛋白原受体在静息血小板上是通过凝血酶原上的 RGD 与凝血酶原结合，在血小板活化时，结合在 GPⅢa 上的凝血酶原迅速被纤维蛋白原取代后，快速形成凝血酶。③活化血小板表面存在效应细胞蛋白酶受体-1（effector cell protease receptor-1）能与Ⅹa 结合，参与凝血反应。④活化的 GPⅠb 可激活Ⅺ。

血小板由诱导剂和血流切变应力两个方面引起聚集。诱导剂可分为以下几种：①弱作用：ADP、儿茶酚胺、血管加压素；②中等作用：TXA_2；③强作用：凝血酶、胶原、PAF。切变应力引起血小板聚集包括以下两种情况，在低切变应力（18mN/mm³）下，GPⅡb-Ⅲa、纤维蛋白原、Ca^{2+} 参与聚集过程；在高切变应力（108mN/mm³）下，除 GPⅡb-Ⅲa、纤维蛋白原、Ca^{2+} 外，尚有 GPⅠb 和 vWF 参与。

血小板功能亢进是引起血栓形成的常见原因，具体表现在：血小板对诱导剂的敏感性升高；释放反应增强（TXA_2、PF_4、β-TG 的作用）；血小板抗纤溶活性增强（血小板合成释放 PAI-1、TGF-β 加强内皮细胞合成 PAI-1）。凡

是血管内皮损伤、血流切变应力改变、某些药物和各种疾病(SLE、TTP、DIC、HUS 和冠心病等)都可导致血小板活化而形成血栓。另外血小板数量增多特别是超过 800×10^9/L 时有明显的血栓形成倾向。

新近的研究表明，血小板膜糖蛋白基因变异与血栓形成也有一定的关系，*GPⅢa* 基因的 PL^{A2} 多态性与急性血栓形成之间相关；*GPⅠa* 基因的 α2 多态性及 *GPⅠbα* 的 Ko 多态性、可变数目串联重复序列(VNTR)、Kozak 多态性均与血栓形成有关。

2. 凝血因子异常　研究表明，纤维蛋白原增加(肥胖、糖尿病、高脂血症等)、因子Ⅶ活性增高(吸烟、口服避孕药、饮酒)是动脉粥样硬化血栓形成的两大独立危险因素。纤维蛋白原及因子Ⅶ结构异常，手术和创伤使凝血因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅹ升高均有利于血栓形成。先天性凝血因子Ⅴ、Ⅷ增高患者常伴有自发性血栓形成倾向。

3. 抗凝系统减弱　先天性 AT-Ⅲ减少或缺乏、获得性 AT-Ⅲ消耗过多、蛋白 C 和 S 缺乏症以及肝素辅因子Ⅱ(HC-Ⅱ)缺乏，均有利于血栓形成。

4. 纤溶活性过低　先天性因子Ⅻ缺乏症导致患者纤维蛋白溶解系统的内激活途径缺陷；广泛的内皮细胞损伤导致 t-PA 释放耗竭；大手术和严重创伤时纤溶抑制物(α_2-巨球蛋白)增多；异常纤维蛋白原对凝血酶反应差，形成纤维蛋白缓慢，但形成的异常纤维蛋白对纤溶酶不敏感等因素均易造成血栓性疾病。

5. 白细胞因素　白细胞在正常情况下对血管内皮黏附作用轻微，在病理情况下明显增加。粒细胞和单核细胞表面都有黏附受体(一种糖蛋白复合体 CD11/CD18)，可增加白细胞对内皮的黏附作用，黏附后又释放一系列血管毒性物质(如中性弹力酶、白三烯、氧化物质、IL-1、TNF、胶原酶等)，降低了内皮细胞抗栓功能；病理情况下单核细胞表面可诱导性表达 TF，启动凝血反应。急性早幼粒细胞白血病，病态的早幼粒细胞释放促凝物质，诱发 DIC。

6. 副凝现象　指体内非凝血酶依赖性的类纤维蛋白沉积过程。在体内血流较快部位，虽然有凝血酶的产生及纤维蛋白单体的形成，但由于稀释作用，纤维蛋白稳定因子浓度较低，纤维蛋白单体可与纤维蛋白原或纤维蛋白较大的降解产物形成可溶性纤维蛋白单体复合物。这些复合物可以被单核巨噬细胞系统吞噬，在微循环中沉淀下来。PF_4、中性粒细胞释放的某些蛋白质均可使纤维蛋白单体从可溶性纤维蛋白单体复合物中解离出来，并通过氢键而聚合沉淀，形成微血栓。

【分类】

血栓的主要构成为血小板、白细胞、红细胞和纤维蛋白。按性质与组成可分六类：血小板血栓、白色血栓、红色血栓、混合性血栓、微血栓、感染性血栓。仅以血小板聚集而成的栓子常发生于微血管；血小板栓子伴有纤维蛋白构成白色血栓，见于动脉粥样硬化斑块；红色血栓多发生于静脉，局部血流缓慢为先决条件；混合血栓最常见，包含所有四种成分，可见于动脉、静脉，或心脏部位；微血栓有紧密的纤维蛋白束组成，主要见于 DIC；感染性血栓以内皮损伤为基础，血栓中有白细胞或细菌的聚集。临床上将血栓分为动脉血栓、静脉血栓、动静脉血栓和微血管血栓，一般而言，血小板活化是动脉血栓形成的基础，凝血-抗凝异常/血流缓慢易造成静脉血栓。血栓栓塞性疾病的临床分类见表 20-7-7。

表 20-7-7　血栓性疾病的临床分类

累及血管	相关疾病
动脉血栓	动脉粥样硬化(脑血栓形成、心肌梗死) 糖尿病 血栓闭塞性脉管炎 骨髓增殖性肿瘤(真性红细胞增多症、血小板增多症)
静脉血栓	肺血栓栓塞 深部静脉血栓形成(手术、感染、烧伤、器官移植、心力衰竭) 肝、门静脉系统 肾静脉 髂股静脉(肥胖、年老、制动) 浅表静脉血栓形成(血栓性静脉炎)
动-静脉血栓	结缔组织疾病 抗磷脂综合征 恶性肿瘤 医源性(手术、导管、低温麻醉、血管缝合、口服避孕药、抗纤溶药)
微血栓	DIC ARDS TTP HUS 肾炎 视网膜中央动脉阻塞 突发性耳聋

【诊断】

血栓形成的过程基本可以分两个阶段，一为血栓形成前状态(高凝状态)和血栓形成初期，二为血栓形成期。后者血栓造成脏器缺血坏死，临床表现突出，诊断较容易；而前者有血栓形成倾向或血栓尚不足以影响脏器血液供应，临床表现轻微，诊断困难。因此，预示血栓形成前的高凝状态实验诊断尤为重要。

(一) 实验室检查　血栓性疾病常用实验诊断项目见表 20-7-8。

表 20-7-8　血栓性疾病实验诊断项目

类别	常用诊断项目	分子标志物
血管壁与内皮细胞	出血时间（国际出血时间测定器法）	ET-1 vWF TM Weible-Palade 小体 6-ket-$PGF_{1\alpha}$
血小板数量与功能	血小板计数 PAdT PAgT PF_3 有效性	β-TG PF_4 GMP-140 TSP TXB_2 5-HT GPⅡb-Ⅲa 血小板胞质内钙离子
凝血功能	APTT PT TT 凝血因子活性、抗原性	TF F_{1+2} FPA-16 FPB-14 SFMC
抗凝蛋白	AT-Ⅲ 蛋白 C、S 活性、抗原性	TFPI TAT PCP
纤溶系统	PLG 活性、抗原性	$B\beta_{1-42}$ 和 $B\beta_{15-42}$ D-二聚体 FDP t-PA u-PA PAI
白细胞		白三烯 B_4 免疫球蛋白家族黏附分子

（二）器械检查

1. 血管造影　包括动静脉造影，能显示血栓的部位，但由于是创伤性检查、部分患者碘过敏、检查本身可损伤血管内皮引起血栓形成，故受到一定限制。

2. 超声多普勒检查　包括多普勒频谱和彩色多普勒检查。前者可反映血流持续时间、流速、血流信号的强弱及血流的方向；后者可测定血流的方向、流速、血管管径及有无血流存在。

3. CT 和 MRI 血管造影术　可精确诊断实质脏器中血栓形成的梗死病灶，但对肢体血管血栓形成的诊断不理想。

4. 数字减影血管造影术　能克服常规血管造影的缺点。

5. 放射性核素检查　通过放射性核素标记纤维蛋白原和血小板来检测。

【血栓栓塞性疾病】

易栓症（thrombophilia）：血栓的形成主要和血管壁的异常、血液成分的改变或血流紊乱有关，这些改变可以是先天遗传的或后天获得的；可以是生理性的（比如年老）或是病理性的（比如肿瘤、药物等）。既往曾用血栓前状态、高凝状态、血栓形成综合征来命名这种病理状态。自从 1965 年 Egeberg 采用易栓症的概念报道了一例家族遗传性抗凝血酶缺乏症后，易栓症的含义被逐步扩大，目前认为，易栓症不是单一的疾病，而是指由于抗凝蛋白、凝血因子、纤溶蛋白等的遗传性或获得性缺陷或存在获得性危险因素而容易发生血栓栓塞的疾病状态。易栓症的病因分类见表 20-7-9。

表 20-7-9　易栓症的分类

先天遗传性易栓症	后天获得性易栓症
（一）天然凝血抑制物缺乏 1. 遗传性抗凝血酶（AT）缺乏症 2. 遗传性蛋白 C（PC）缺乏症 3. 遗传性蛋白 S（PS）缺乏症 4. 遗传性肝素辅因子-Ⅱ缺乏症 （二）凝血因子缺陷 1. 遗传性抗活化的蛋白 C 症：因子 V Leiden、因子 V 香港等 2. 凝血酶原 20210A 基因突变 3. 异常纤维蛋白原血症 4. 凝血因子Ⅻ缺乏症 （三）纤溶蛋白缺陷 1. 异常纤溶酶原血症 2. 组织型纤溶酶原活化物（t-PA）缺乏 3. 纤溶酶原活化抑制物-1（PAI-1）增多 （四）血小板功能障碍 黏性血小板综合征 （五）代谢缺陷 1. 高同型半胱氨酸血症 2. 富组氨酸糖蛋白增多症	（一）易栓疾病 1. 抗磷脂综合征 2. 肿瘤性疾病 3. 后天性凝血因子水平升高 4. 获得性抗凝蛋白缺乏 5. 糖尿病 6. 骨髓增生性疾病 7. 肾病综合征 8. 阵发性睡眠性血红蛋白尿症 （二）易栓状态 1. 年龄增加 2. 血栓形成既往史 3. 长时间制动 4. 创伤及围术期 5. 妊娠和产褥期 6. 口服避孕药及激素替代疗法

（一）先天遗传性易栓症 天然凝血抑制物缺乏症中，AT、PC和PS的缺乏在西方的检出率低于1%，在我国的人群中检出率不详。这些天然抗凝蛋白缺乏的杂合子发生血栓的危险性比正常人约升高10倍，其中以抗凝血酶缺乏的危险性最高；纯合子极为罕见，患者往往于出生后不久发生致死性血栓形成。在高加索人群中，约10%的深静脉血栓患者可发现存在天然凝血抑制物的缺陷，而在中国人群中，检出率高达50%，与其他亚洲国家相似。因此AT、PC和PS缺乏似乎是亚洲人种最常见的遗传性易栓因素。

凝血因子缺陷中，FV Leiden最初报道于1994年，是高加索人群中最常见的遗传性易栓缺陷，总人群中的检出率高达5%；静脉血栓患者中的检出率为20%；易栓症患者中的检出率可达50%。FV Leiden具有抗活化蛋白C的特性，即不易被活化的蛋白C降解，血浆中因子Ⅴa水平升高，导致血栓形成的危险性升高。杂合子者静脉血栓的危险性升高3～8倍，纯合子者升高50～80倍。虽然FV Leiden的血栓危险性低于天然抗凝蛋白缺乏者，但由于人群携带率高，故最为常见，即便纯合子的检出率也在1/5000。凝血酶原20210A突变是由于凝血酶原3′端非翻译区第20210核苷酸发生了突变（G变成A），最终导致凝血酶原水平升高。在高加索人群中，凝血酶原20210A突变的检出率达2%～3%，在亚洲国家检出率几乎为零。凝血酶原20210A携带者血栓危险性升高约3倍，在静脉血栓患者中，检出率为6%。先天遗传性易栓症临床特征见表20-7-10。

表20-7-10 先天遗传性易栓症临床特征

病因分类	血栓特征	发病机制	遗传方式
一、天然凝血抑制物缺乏			
AT缺陷	静脉血栓	不能抑制凝血酶和Ⅹa	AD
肝素辅因子Ⅱ缺陷	静脉血栓	不能抑制凝血酶	AD
蛋白C缺陷	静脉血栓	不能生成APC以灭活Ⅴa、Ⅷa	AD/AR
蛋白S缺陷	静、动脉血栓	减少PC的活性	AD
二、凝血因子缺陷			
APC抵抗	静脉血栓	Ⅴa异常，不被APC灭活	AD
纤维蛋白原结构异常	静脉血栓为主	异常纤维蛋白不易纤溶	AD
Ⅻ缺陷	静、动脉血栓	纤溶内激活途径缺陷	AD
凝血酶原G20210A	静脉血栓	凝血酶原活性升高	不详
三、纤溶蛋白缺陷			
纤溶酶原缺陷	静脉血栓	纤溶酶缺乏，纤溶活性下降	AR/AD
t-PA释放障碍	静脉血栓	纤溶酶原不能活化	AD
PAI活性升高	静、动脉血栓	中和t-PA	AD
富组氨酸糖蛋白增多	动脉血栓为主	结合纤溶酶原，纤溶活性下降	AD
四、血小板功能障碍			
黏性血小板综合征	动脉血栓为主	血小板聚集性增高	AR
五、代谢缺陷			
高同型半胱氨酸血症	动脉血栓	内皮细胞中毒、血管止血机制紊乱	AR

注：AD：常染色体显性遗传；AR：常染色体隐性遗传

1. **抗凝血酶缺乏症（antithrombin deficiency）** 临床表现主要为静脉血栓形成，多发于下肢深部静脉，其次为髂静脉、肠系膜静脉。约有半数患者发生肺栓塞，少数发生脑梗死，动脉血栓并不多见。本症的实验室检查主要通过肝素辅因子活性、血浆AT活性、血浆AT抗原和交叉免疫电泳来进行。

Lane于1997年根据基因突变位点与性质，结合临床表型和实验室检查结果，将本症分为两型：①Ⅰ型：血浆AT含量与活性平行下降，通常仅达正常值的50%；②Ⅱ型：血浆AT含量正常，而活性下降。根据基因缺陷所累及的功能异常，又分为以下三个亚型ⅡRS（反应位点功能异常）、ⅡHBS（肝素结合位点功能异常）、ⅡPE（多种分子缺陷），遗传性AT缺陷症的分型见表20-7-11。

表20-7-11 遗传性AT缺乏症的分型

型别	凝血酶灭活活性	肝素结合活性	AT含量	交叉免疫电泳
Ⅰ	↓	↓	↓	正常
ⅡRS	↓	↓	正常	正常
ⅡHBS	正常	↓	正常	异常
ⅡPE	↓	↓	↓	异常

本症的治疗包括：AT浓缩剂，适用于短期或紧急情况下治疗，能迅速提升血浆AT水平，首剂50～70U/kg，每日

1次，输注1U/kg可使血浆活性升高1%～1.5%；肝素，应配合AT浓缩剂使用；华法林，在长期治疗中使用；溶栓剂，适用于致命性血栓形成，如肺栓塞。

2. 蛋白C缺乏症（protein C deficiency）　本症以静脉血栓多见，如下肢深部静脉血栓、肺栓塞、浅表血栓性静脉炎等，约20%的患者发生动脉血栓或心肌梗死。手术、创伤、妊娠或口服避孕药均能诱发血栓形成。实验室主要通过检测PC含量和活性进行分型，见表20-7-12。

表20-7-12　遗传性PC缺陷症的分型

型别	含量	活性	
		抗凝活性	蛋白酶活性
Ⅰ	↓	↓	↓
Ⅱa	正常	↓	↓
Ⅱb	正常	↓	正常

无血栓形成的杂合子通常无须预防治疗，但应避免外伤、手术、口服避孕药等。肝素和华法林可作为预防血栓形成的药物，但华法林治疗中应避免发生出血性皮肤坏死，在华法林治疗前2天，应输注PC浓缩剂、新鲜血浆以提高血浆PC浓度。PC浓缩剂以39U/kg静脉滴注，每18小时1次，可使血浆PC活性达到50%；输注0.45U/kg可使血浆活性增高1%。

3. 蛋白S缺乏症（protein S deficiency）　本症以静脉血栓形成多见，发病部位如股静脉、肾静脉、门脉系统等，约30%发生肺栓塞。动脉血栓并非少见，多见于年轻人，发生肠系膜动脉栓塞、心肌梗死、脑梗死等。实验室检查提示PS含量及活性降低是本症的主要特征。本症的分型见表20-7-13。

表20-7-13　遗传性PS缺陷分型

型别	PS含量		游离蛋白S活性
	总蛋白S	游离蛋白S	
Ⅰ	↓	↓	↓
Ⅱ	正常	正常	↓
Ⅲ	正常	↓	↓

目前尚无PS浓缩剂提供，可参照PC缺陷症治疗，妊娠妇女可给予肝素以降低血栓形成的风险。

4. 抗活化蛋白C与FⅤLeiden（activated protein C resistance, factor ⅤLeiden）　活化蛋白C抵抗（APCR）是指APTT试验中给标本加入活化蛋白C与未加相比，APTT不延长或不明显延长的现象，其中重要的原因在于FⅤ分子中精氨酸506突变为谷氨酰胺所致，这种突变造成FⅤ能够对抗APC的灭活。由于首先在荷兰Leiden发现，故名FⅤ Leiden。FⅤ Leiden只是APCR的一个特例，两者并非等同关系。

临床表现以深静脉血栓形成为主，如肺栓塞，也可累及门静脉系统、眼底静脉和发生浅表血栓性静脉炎。首次发病年龄18～53岁，平均28岁。实验室检查可先以APCR初步筛选，随后做基因分析予以确诊。对本症无血栓形成史者，在手术、妊娠等情况下给予预防性抗凝治疗；有血栓形成史者，治疗原则基本同AT、PC、PS缺陷者，需华法林长期治疗。

（二）获得性易栓症

1. 抗磷脂综合征（antiphospholipid syndrome, APS）　抗磷脂抗体主要包括狼疮型抗凝物和抗心磷脂抗体，是获得性易栓症的最常见原因，由抗磷脂抗体引起的一组相关的临床症候群称为抗磷脂综合征（APS）。抗磷脂抗体在系统性红斑狼疮阳性率约为50%。本症血栓形成的发生率约30%～40%，血栓既可发生于动脉，也可发生于静脉，但以静脉为主，占70%左右，抗磷脂抗体阳性患者发生静脉血栓的危险性比正常人高约10倍。在一些抗磷脂抗体阳性患者的血清中发现了针对PC、PS或凝血酶调节蛋白等抗凝蛋白的抗体，这也许能部分解释患者的易栓倾向。抗磷脂抗体还可能通过影响血小板活性、血管内皮功能而诱发血栓形成。可能缘于胎盘血管的血栓形成，习惯性流产、胎死宫内、早产和胎儿发育迟缓是抗磷脂抗体相关的常见并发症。

2. 肿瘤性疾病　肿瘤相关的血栓形成和血栓性静脉炎称为Trousseau综合征（Trousseau syndrome）。恶性肿瘤患者中静脉血栓形成的发生率高达3%～18%。研究显示，19%的静脉血栓患者在诊断的同时发现有恶性肿瘤，另有5%的患者在静脉血栓事件后1年内发现恶性肿瘤。有些患者可于肿瘤确诊前数年反复发生静脉血栓或血栓性静脉炎。为此，曾有学者提出对于不明原因的静脉血栓或血栓性静脉炎患者，应常规筛查隐匿性恶性肿瘤。筛查试验一般包括粪便潜血试验、盆腔检查、前列腺检查、痰细胞学、肿瘤标记物检测、腹部和盆腔超声波及CT、乳房X射线造影、消化道内镜等。一般认为，在各种肿瘤中，以腺癌更易引发血栓。恶性肿瘤引起静脉血栓的机制为多方面，包括肿瘤释放组织凝血活酶样物质、肿瘤机械性阻塞静脉、患病后活动减少、手术、放化疗等。

3. 获得性凝血因子水平升高　凝血因子活性的正常水平范围较大，一般在50%～150%高水平的凝血酶原、因子Ⅷ、因子Ⅸ、因子Ⅺ，以及高水平的凝血酶激活的纤溶抑制物（TAFI）与静脉血栓形成的危险性增加有关。凝血因子水平在90%普通人群水平之上视为高水平，处于高水平的这部分人群（占普通人群的10%）静脉血栓形成的危险增加2～3倍。高水平凝血因子的原因不详，但从家庭聚集现象和有些凝血因子随年龄增长而增长来看，可能为遗传性和获得性因素综合所致。

4. 口服避孕药和激素替代疗法　口服避孕药（OCs）

问世于 1959 年，但 1961 年即报道了因子宫内膜异位症口服避孕药而发生肺栓塞的首例病例，1962 年报道了首例口服避孕药的患者发生缺血性卒中，1963 报道了首例心肌梗死。研究证明，OCs 静脉血栓形成的危险性增加 4～8 倍。

由于担心单用雌激素会增加子宫内膜癌的发生率，目前激素替代疗法(HRT)通常联合应用一种雌激素和一种孕激素。研究表明，HRT 可使静脉血栓的危险增加 2～4 倍。

OCs 和 HRT 可增加凝血因子Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ和Ⅻ水平，降低多种抗凝蛋白，从而导致血栓形成。

5. 手术和创伤　手术相关的静脉血栓形成在国内至今未引起足够重视。据国外资料，如不采取预防血栓的措施，手术相关的静脉血栓发生率可达 50%，由于大多无症状或症状轻微，易被忽视。不同类型的手术发生率有很大差异，尤以骨科和神经外科手术的发生率为最高。髋关节和膝关节矫形术的血栓发生率约为 30%～50%，即使在预防性抗凝治疗下，仍在 1%～3%左右。腹部手术可达 30%，妇科和泌尿科手术(特别是开放式前列腺根除术)也有较高的静脉血栓危险。严重创伤，尤其是头部创伤、脊髓损伤、骨盆骨折、下肢骨折，静脉血栓形成的危险性曾经高达 50%～60%。手术和外伤导致血栓形成的主要原因是组织因子的释放、血管内皮损伤及术后制动等。

【防治】

血栓栓塞性疾病的常用药物主要包括抗血小板、抗凝和溶栓药物。

(一) 抗血小板药物

分类见表 20-7-14。

表 20-7-14　抗血小板药物分类

抗血小板药物分类
抑制血小板花生四烯酸代谢
磷脂酶 A_2 抑制剂：阿托品、氢化可的松、E-5510 等
环氧化酶抑制剂：阿司匹林、吲哚美辛、布洛芬、保泰松、苯磺唑酮
TXA_2 合成酶抑制剂：咪唑类药物
血小板膜受体抑制剂
纤维蛋白原受体(GPⅡb-Ⅲa)：单克隆抗体阿昔单抗、替罗非班、依替巴肽
ADP 受体：腺苷及其类似物，氯吡格雷
胶原受体(GPⅠa-Ⅱb)GKWEWGGPK 九肽
增加血小板核苷酸的代谢
cAMP 兴奋剂：前列腺素 E
磷酸二酯酶抑制剂：双嘧达莫
其他
西洛他唑、钙拮抗药、PAF 拮抗药

血小板激活方式主要有三种，ADP 受体的兴奋、花生四烯酸代谢、PAF 的释放，所造成的结果包括 GPⅡb-Ⅲa 的表达、PF_3 的形成和凝血过程的启动。因此封闭 ADP 受体、阻断花生四烯酸的代谢、拮抗 GPⅡb-Ⅲa 是抗血小板治疗的重点。

1. 阿司匹林　不可逆的抑制环氧化酶 1 和 2，从而阻断 TXA_2 的合成。这种作用持续血小板的一生，约 7～10 日。目前多数人认为以小剂量即 50～100mg/d 已足以抑制血小板聚集，个别患者可应用 300mg/d，再大剂量可抑制血管内皮细胞花生四烯酸的代谢，PGI_2 的合成减少，反而有利于血栓形成。

2. 双嘧达莫　能抑制 ADP 诱导的血小板聚集，使血小板 cAMP 增高；增强动脉壁合成前列环素；促进 NO 的释放。应用剂量口服 25～50mg，每日 3 次，也可 200～400mg/d 加生理盐水或 5%葡萄糖滴注。

3. ADP 受体阻断药　代表药物为氯吡格雷(clopidogrel)，氯吡格雷通过选择性抑制 ADP 与其血小板受体的结合及继发于 ADP 介导的糖蛋白 GPⅡb/Ⅲa 复合物的活化而抑制血小板聚集；氯吡格雷还能通过阻断由释放的 ADP 引起的血小板活化的扩增，抑制其他激动药诱导的血小板聚集；氯吡格雷通过不可逆地修饰血小板 ADP 受体发挥作用，使暴露于氯吡格雷的血小板的寿命受到影响。常用剂量为 75mg/d，在心绞痛、闭塞性周围动脉疾病及缺血性脑卒中的患者中显示出良好的疗效，该药的不良反应包括出血，胃肠道反应如腹痛、消化不良、胃炎和便秘，皮疹和其他皮肤病，神经系统症状如头痛、眩晕、头昏和感觉异常，肝脏和胆道疾病等。

4. 血小板膜 GPⅡb/Ⅲa 抑制剂　①单克隆抗体：阿昔单抗(abciximab)，封闭纤维蛋白原受体，抑制血小板黏附和聚集。在血管成形术前 10 分钟，静脉滴注 250μg/kg 体重，持续 1 分钟以上，然后以 10μg/min，维持 12 小时，然而严重的出血危险性不容忽略。②替罗非班(tirofiban)是一种非肽类的酪氨酸衍生物，为血小板糖蛋白Ⅱb/Ⅲa 受体拮抗药，对于血管成形术/动脉内斑块切除术患者开始接受治疗时，应与肝素联用由静脉输注，起始推注剂量为 10μg/kg，3 分钟内完成，而后以 0.15μg/(kg・min)的速率维持滴注，维持持续 36 小时。

(二) 抗凝治疗

1. 肝素　广泛的抗凝活性是通过与 AT 的结合，放大 AT 的作用而实现，对凝血酶的抑制作用强，其适应证主要为预防和治疗各种动静脉血栓栓塞性疾病、DIC 及血栓前期的高凝状态；急性缺血性脑血管综合征、心绞痛及周围血管疾病。一般分三种剂量：①小剂量，24 小时成人用量为 6000～12 000U，每 8～12 小时分次应用，不必血液学监测。多用于冠心病心绞痛、高凝状态及预防性给药。②中剂量，24 小时总量为 20 000U 左右，持续静滴或每 4～6 小时分次给药，适用于血栓栓塞性疾病和 DIC。③大剂量，比中剂量增加一倍左右，需监测凝血功能，以 APTT 延长不超过正常的 1.5～2.5 倍为宜，适用于肺栓塞。肝素的疗程一般不超过 10 天。肝素无效时应考虑以下原因：①病因未去除。②大量血栓已形成如 DIC 晚期。③血中 AT、HCⅡ

缺乏或耗竭。④严重酸中毒、缺氧时肝素灭活。⑤大量血小板破坏释出 PF_4 和 TSP 拮抗肝素的作用；肝素主要副作用是出血、血小板减少、过敏反应，长期用药可引起注射部位皮肤坏死和骨质疏松。肝素所致的血小板减少症发生率约 5%，轻型为肝素对血小板的直接作用所致，用药 2～4 天内发生，停用后很快恢复；重型因肝素依赖性抗血小板抗体所致，初用者 4～15 天内发生，再次用药在 2～9 天出现，常伴有血栓栓塞和出血，预后不佳。

2. 低分子量肝素（LMWH）　指分子量低于 12 000 的肝素，其特点有：①通过 AT 抑制 Ⅹa 的作用较强，所以临床出血倾向较小；②皮下注射吸收完全，生物利用度高，半寿期较长，抗血栓能力强；③与 PF_4 的亲和力低而不发生中和反应。其适用于不稳定心绞痛、急性脑梗死、DIC、血液透析及防治深部静脉血栓和肺栓塞。

3. 口服抗凝药　主要是香豆素类衍生物和茚二酮衍生物。前者包括华法林（苄丙酮香豆素）、双香豆素、醋硝香豆素（新抗凝）等，其中华法林应用最广，该类药物抑制维生素 K 还原酶的活性而影响维生素 K 的再利用，在体内影响Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ因子的羧基化而起抗凝作用；后者在结构上类似维生素 K，起竞争性拮抗作用。口服抗凝药优点是口服有效，作用时间长，但奏效慢，不易控制，多数用于预防。华法林的首剂剂量为 7.5～10mg/d，5 天后可获得稳定的抗凝作用，其后，以每天 2.5～5mg/d，使 INR 维持在 2.0～3.0 左右。鉴于抗凝因子 PC、PS 亦为维生素 K 依赖，且华法林对 PC、PS 的影响先于凝血因子，所以华法林治疗早期可能有血栓形成倾向，应合用肝素 3～5 天，以起到抗凝效应。口服抗凝剂的主要副作用是出血，可补充维生素 K_1，必要时输注凝血酶原复合物或新鲜血浆；偶有皮肤坏死和胆汁滞留性黄疸。使口服抗凝药的敏感性增高的因素：①老年人；②肝功能损害；③发热、甲状腺功能亢进；④服用广谱抗生素、磺胺药、吲哚美辛、保泰松、水杨酸、氯喹、西咪替丁、别嘌醇、奎尼丁、利血平、甲状腺素、胰高糖素、苯磺唑酮等。以下原因可影响该药的疗效：①肠道吸收差；②黏液性水肿；③服用巴比妥类、肾上腺皮质激素、雌激素、灰黄霉素、利福平、苯妥英钠等。口服抗凝剂主要用于高凝状态、心脏换瓣术后、房颤、急性心肌梗死、深静脉血栓形成、大手术或分娩后等情况。在维生素 K 依赖凝血因子中，Ⅶ半衰期最短，口服抗凝剂最先影响Ⅶ水平，可用反映外源性凝血过程的 PT、INR 作为观察指标，预防性抗凝要求 INR 在 1.5～2.5，治疗性抗凝 INR 为 2.5～3.5。

4. Ⅹa 拮抗药利伐沙班、磺达肝葵钠，Ⅱa 拮抗药阿加曲班业已开始应用于临床。

（三）溶栓治疗　目前已广泛应用于治疗急性心肌梗死、肺栓塞、深静脉血栓形成、外周动脉血栓形成等。

1. 第一代溶栓药物

（1）链激酶（SK）：由 β 溶血性链球菌产生提取的一种单链蛋白，有间接的纤溶酶原激活作用，形成纤溶酶。由于 SK 为细菌产物，在治疗后 8～9 天，产生大量抗 SK 抗体并在体内维持 4～6 个月，因此部分患者接受治疗后出现血压下降或皮肤潮红等过敏现象，故主张先注射少量链激酶以观察反应并中和部分抗体，然后用足够剂量静脉滴注。急性心肌梗死以 150 万 U 静滴 60～90 分钟；肺栓塞和新鲜静脉血栓形成，先大剂量 25 万 U 静滴 20 分钟，继以每小时 10 万 U 速度静滴 24～72 小时；急性四肢缺血症状经动脉导管在血栓附近以每小时 5000U 的速度滴注，直至好转。

（2）尿激酶（UK）：由尿中提取或组织培养人肾细胞制成，直接的纤溶酶原激活剂，体内半寿期约 15 分钟，无抗原性及过敏反应，一半被肾脏清除，其余由肝脏分解。临床应用参考剂量：急性心肌梗死为 200 万～300 万 U；肺栓塞和新鲜深静脉血栓，15 万～30 万 U 在 12～24 小时内滴注；急性四肢端缺血。可用导管介入血栓局部，每小时滴注 37 万～75 万 U，后根据纤维蛋白原含量加以调整。

2. 第二代溶栓药物

（1）重组组织纤溶酶原激活物（rt-PA）：t-PA 于血管内皮细胞中合成，在组织器官中以子宫、卵巢、前列腺、淋巴结、肺脏含量最为丰富。rt-PA 来源于黑色素瘤培养液中大肠杆菌 DNA 重组，选择性激活血凝块纤溶酶原，半寿期 6～8 分钟，应持续静滴 3～4 小时。该药无抗原性及过敏反应，大剂量应用可出现低纤维蛋白原血症，全疗程总量应低于 100mg。据报道，rt-PA 与肝素或阿司匹林联用疗效优于单用。

（2）重组单链尿激酶（rscu-PA）：有血、尿或条件培养液中提取，半衰期很短，只能静脉滴注，价格昂贵，目前仅小规模临床应用。

（3）乙酰化纤溶酶原-链激酶复合物（APSAC）：是一种经 cDNA 重组技术制成的链激酶-纤溶酶原复合物的改良型溶栓剂，其本质为选择性长效 SK 制剂，半衰期长，可一次性静脉推注给药，可提高纤溶效果的选择性，缺点是可引起过敏反应和被抗体中和活性。治疗急性心肌梗死的推荐剂量为 30mg，在 5 分钟内一次推注。

3. 第三代溶栓药物　是正在开发中的新型药物，目的是提高选择性溶栓效果和延长天然型溶栓药物的半衰期以减少药物的剂量。包括改造自然型 t-PA 的分子结构，组建嵌合型（t-PA 和 scu-PA）溶栓剂，单抗导向溶栓剂，葡激酶的开发等。

参考文献

1. 王振义，李家增，阮长耿. 血栓与止血基础理论与临床. 第 3 版. 上海：上海科学技术出版社，2004.

2. 宋善俊，王鸿利，李家增. 弥散性血管内凝血. 上海：上海科学技术出版社，2001.

3. 刘泽霖，贺石林，李家增. 血栓性疾病的诊断与治疗. 北京：人民卫生出版社，2000.

4. 王鸿利，王学锋. 血栓病临床新技术. 北京：人民军医出版

社,2003.

5. 王学锋,王鸿利. 血栓与止血的检测及应用. 上海:世界图书出版公司,2002.

6. 阮长耿. 出血与血栓性疾病诊断和治疗进展. 临床血液学杂志,2010,23:1-4.

7. 赵永强. 易栓症的研究概况. 中国实用内科杂志,2007,27(1):49.

8. Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia:Elsevier Saunders,2012.

9. Johnson NV,Khor B,Van Cott EM. Advances in laboratory testing for thrombophilia. Am J Hematol, 2012, 87 Suppl 1:S108-12.

10. Wong P,Baglin T. Epidemiology,risk factors and sequelae of venous thromboembolism. Phlebology,2012,27 Suppl 2:2-11.

11. Rossouw JE,Johnson KC,Pettinger M,et al. Tissue factor pathway inhibitor, activated protein C resistance, and risk of ischemic stroke due to postmenopausal hormone therapy. Stroke, 2012,43:952-927.

第八章　妊娠与血液病

程志祥　邹善华

妊娠是育龄妇女的生理现象。在孕育胎儿过程中,体内发生了一系列相应的变化。血液系统方面,妊娠和非妊娠妇女有较大不同,这是一种生理性保护措施。然而胎儿毕竟增加了母体的负担,稍不重视孕妇保健,贫血的发生率很高。妊娠的高凝状态虽对分娩时止血有利,但一旦某些诱因存在,也易并发弥散性血管内凝血和血栓栓塞性疾病,重者可能致死,胎儿也受到流产、早产、死亡的威胁。血液病患者妊娠时常使原有的血液病恶化,并威胁母婴安全。究竟是终止妊娠还是继续妊娠,应如何防治,都是临床需解决的具体问题。以下分别作简要论述。

一、妊娠期血液系统生理性变化

自妊娠第6周起,由于胎盘分泌泌乳激素,促使醛固酮增高,加之胎盘组织血液循环类似动静脉瘘,故血容量逐步增加。到妊娠中期血容量扩充最快,32～34周达最高峰。足月妊娠时可增加近40%～50%,约1200～1800ml,且保持至产后1～3周,此后迅速恢复正常水平。妊娠期红细胞生成素分泌增多,胎盘分泌的泌乳原与泌乳素及红细胞生成素有协同作用;尽管雌激素可抑制红细胞生成,这些激素水平变化的共同效应使红细胞容量增加。常于妊娠16周开始上升,仅增加18%～30%,两者不相平行,血细胞比容可降低30%～32%,形成了血液相对稀释,产生"妊娠期生理性贫血"。网织红细胞可轻度至中等度增高,在25～35周左右达最高峰(约6%),分娩时轻度下降,产后6周恢复正常。白细胞总数轻度增多,自妊娠45天开始缓慢上升至妊娠30周时达高峰,分娩后6天恢复正常。一般在(7～13)×10^9/L,波动范围较大,其中以中性粒细胞增多为主。约1/4的孕妇外周血可见少量中、晚幼粒细胞,Döhle小体较常见,粒细胞碱性磷酸酶活性可增加。血小板数变化不恒定,这可能与检测方法不同有关。检测血小板功能和数量常用的方法有出血时间和血小板计数,但缺乏敏感性和特异性。通过测定血小板活化后释放入血的血小板第4因子、β-血小板球蛋白、血栓素B_2、血小板α颗粒糖蛋白等,或使用流式细胞技术发现,随着妊娠的进展,孕妇血小板活化程度逐渐加强。妊娠期血液处于高凝、低纤溶状态,大多数凝血因子(因子Ⅶ、Ⅷ、Ⅹ)有普遍增高趋势,因子Ⅶ可高达正常的10倍,因子Ⅷ和Ⅹ分别可达正常的100%～300%和120%～180%。纤维蛋白原可增加2～3倍,至妊娠终末可高达4～6g/L,分娩后还可进一步上升,至产后3～4天才下降。APTT和PT均明显缩短。vwF水平升高,而因子Ⅱ、Ⅴ、Ⅸ、Ⅻ改变不大,因子ⅩⅢ降低。抗凝血酶Ⅲ减少为正常60%～70%,蛋白S下降40%～50%,蛋白C比非妊娠妇女亦有明显下降。纤溶酶含量增加,但组织纤溶酶原激活物(t-PA)和尿激酶(u-PA)减少,纤溶酶原激活剂抑制物(PAI)增加,其结果是纤溶活性降低。

二、妊娠与贫血

贫血是妊娠妇女最常见的血液并发症,必须予以重视。目前国内确定妊娠合并贫血的标准为:红细胞计数<3.5×

10^{12}/L，血红蛋白<100g/L，血细胞比容<30%。轻度贫血对妊娠影响不大，但重度贫血则可能引起早产和死胎，亦导致妊娠高血压综合征，产后感染机会也增加。孕妇可发生心肌损害，甚至患贫血性心脏病而危及生命。贫血产妇的新生儿体重轻而易有贫血倾向。

（一）缺铁性贫血 该类贫血相当普遍，且潜在缺铁发生率更高。缺铁的主要原因是摄入不足和妊娠期需要量增加所致。妊娠后因血容量增加及胎儿发育和胎盘所需，铁的需要量明显增加。每日需补铁 4mg 或孕期补铁总量 1000mg。但孕妇每天的食物中含铁量通常不超过 15mg，且可利用吸收率仅为 10%，即每日从食物中吸收铁 1.5mg，这根本不能保证孕妇的需要。

缺铁性贫血是逐渐发生的，进展缓慢，早期可无症状。因为孕妇的铁以单向方式通过胎盘运输给胎儿，即使母体缺铁，胎儿仍不缺少造血所需要的铁，故轻度贫血并不影响胎儿的生长。当贫血明显时（Hb<70g/L），孕妇除了苍白、乏力、心悸外，可有头痛、烦躁、易激动，易发生感染、出血，严重者导致贫血性心脏病。此时胎盘缺氧，可引起早产、胎死宫内。

对妊娠期妇女，应定期随访血红蛋白、铁蛋白、血清铁及总铁结合力、转铁蛋白、红细胞原卟啉等指标。为预防缺铁性贫血，WHO 建议，对铁储备正常的妊娠妇女，每日给予 30～60mg 铁，而有铁缺乏之者，则每日需要 120～140mg。当缺铁性贫血发生后，应给予正规的铁剂治疗。铁剂的种类很多，详见有关章节。

（二）叶酸和维生素 B_{12} 缺乏所致巨幼细胞贫血 妊娠期巨幼细胞贫血发生率远低于缺铁性贫血，主要由叶酸缺乏引起。发生率 0.5%～1.0%，双胎孕妇高达 10%～15%。成人每日需要叶酸量约 100μg，体内储存量 5～10mg，可供 2～3 个月需要，但妊娠时需要量可增加 5～10 倍。除了叶酸需要量明显增加外，妊娠期叶酸缺乏的原因包括：①孕妇肠道对叶酸的吸收低于正常人；②烹调不当，加工食品温度过高、过长，使叶酸大量破坏；③多次妊娠。由于母体对胎儿的叶酸供给呈逆浓度梯度的主动转运，故即使母体缺乏叶酸，胎儿却照常吸收。

维生素 B_{12} 在体内的储存量约为 4～5mg，而正常人每日最低需要量仅为 1μg。妊娠期的妇女因胃壁细胞分泌内因子减少，胃酸及胃蛋白酶分泌降低，维生素 B_{12} 吸收也相应减少。同时胎儿不断从母体摄取维生素 B_{12}，因此孕妇血中维生素 B_{12} 水平逐渐下降，产后 3～5 周始恢复至正常水平。

与其他患者相比，妊娠期巨幼细胞贫血发病较急，一般以妊娠的第 32～38 周症状明显。主要表现为贫血和消化道症状，部分患者肝脾大，维生素 B_{12} 缺乏者还可有四肢麻木、深部感觉减退、共济失调等神经系统症状。对胎儿的影响有畸形胎儿（以神经管缺损最常见）、胎儿宫内发育迟缓和死胎等。

妊娠期只要保证摄入足够的新鲜蔬菜、肉类等，一般不致引起叶酸或维生素 B_{12} 缺乏。但对那些多产、孪生、有巨幼细胞贫血史、慢性溶血史、合并感染、营养不良者可口服叶酸 0.5～1mg/d，或每周服叶酸 15mg 以作预防。有肠道病史的妇女妊娠期需每月肌注维生素 B_{12} 1mg。如确定叶酸或维生素 B_{12} 缺乏后，即使并无贫血，应予补充叶酸或维生素 B_{12}。妊娠期巨幼细胞贫血的治疗与其他患者相同，详见有关章节。

（三）混合性营养性贫血 混合性营养性贫血是指在妊娠期既缺乏铁又缺乏叶酸或维生素 B_{12} 所引起的贫血。这时红细胞的平均体积可在正常范围内，而外周血涂片常可见到两种形态的红细胞，多形核白细胞有分叶过多现象提示存在巨幼细胞贫血。根据铁、叶酸和维生素 B_{12} 的储备量，一般在妊娠早期易发生缺铁性贫血，而在妊娠中晚期，体内多种含铁的酶功能下降，肝细胞线粒体肿胀，酶活性也下降，影响叶酸、维生素 B_{12} 的代谢，出现混合性贫血。混合性贫血的临床表现具有两类贫血的特点，也可以一种为主。若临床上已经诊断为缺铁性贫血或营养性巨幼细胞性贫血，经用铁剂或叶酸和维生素 B_{12} 治疗不满意，需考虑是否存在混合性贫血。同时给予铁剂、叶酸和维生素 B_{12}，常常可以在短期内见效。

（四）再生障碍性贫血 妊娠合并再生障碍性贫血（再障），可分为再障后合并妊娠和妊娠后发生再障。

再障后合并妊娠并不少见。由于妊娠后母体负担加重，贫血日益加剧，将给母亲和胎儿带来严重问题：胎儿因母体贫血影响胎盘对氧的输送，可导致胎死宫内、发育不良及早产；母亲也可在产时或产后因出血、感染而死亡。因此，再障患者应避免妊娠，若已受孕，最好考虑人工流产，早期终止妊娠。当妊娠已达中、晚期或病情危重或家属迫切要求保胎时，应予积极治疗，促使病情好转，使自然分娩。

治疗以对症治疗为主。积极纠正贫血，适当输血，使血红蛋白保持在 70g/L 以上，以减轻症状和保证胎儿生长发育；在临产时，最好使血红蛋白达 90～100g/L，可增加产妇对产后流血的耐受力。预防及控制感染，临产前后应给予广谱抗生素。血小板过低或出血明显，可输注血小板，并给予皮质激素。骨髓移植和免疫抑制剂 ATG 或 CsA 治疗不宜用于妊娠妇女。雄性激素如司坦唑醇、丙酸睾酮等可造成早产，亦可引起女性胎儿雄性化，应予注意。

妊娠后再障是特殊类型的再障，有散发报道。发病机制尚不明，可能和自体免疫有关。亦可发生纯红再障。临床表现为全血细胞减少和骨髓增生低下，以贫血症状为主，可能有不同程度的感染和出血。胎儿在宫内生长缓慢，病情严重者可发生早产或死胎。有些病例产后（1～5 个月内），病情逐渐自行缓解，血象可完全恢复正常。至第二次妊娠时再复发，分娩后再度恢复。治疗同一般再生障碍性贫血。且通常需行治疗性流产，术中注意预防出血、抗感染措施。为防止复发，应采取避孕手段。

（五）溶血性贫血　自身免疫性溶血性贫血伴妊娠并不多见，胎儿极易死亡。如继发于系统性红斑狼疮者，则妊娠可使原发病恶化。近来报道，妊娠中晚期可用肾上腺糖皮质激素，新生儿也能健康存活。开始可用泼尼松 1mg/(kg・d)，如有效，改为隔天 2mg/kg，以后每 3～5 天减少 5mg，直至隔天 40mg，而后每周减少 5mg，至隔天 20mg，最后每周减少 5mg 直至停用。若对泼尼松无反应，可用静脉注射用丙种球蛋白（IVIG）0.4g/(kg・d)，静脉注射，连用 4～5 天，以度过严重期。孕妇贫血明显的可予输洗涤红细胞悬液。除非有特殊指征，一般不考虑切脾，亦尽量不用细胞毒免疫抑制剂。

妊娠后发生溶血的主要原因有药物、化学药品，如：苯肼、硝基苯、重金属等，以及血型不合的输血，胎膜破裂或难产后的宫内感染等。少数病例原因不明。在处理上，应根据不同病因制订治疗方案。去除可能的病因，避免接触有毒的化学物质，慎重用药。若为感染所致，需选用有效抗生素控制感染。溶血终止后，贫血可逐渐恢复。少数溶血原因不明者，尽管体内未发现自身抗体，可试用皮质激素或 IVIG，或能奏效；这部分患者于分娩后溶血自然缓解，而再次妊娠，又会引起溶血发作。

阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）伴妊娠可并发溶血危象、早产、胎盘早剥，死亡率高达 5.8%。孕妇易伴发血栓并发症，如肝静脉血栓形成、脑栓塞、下肢静脉栓塞等。以往不主张继续妊娠。目前随着积极纠正贫血，预防感染，注意预防血栓并发症，已使多数患者能耐受分娩。

血红蛋白病伴妊娠在我国少见。轻型 β 海洋性贫血和杂合子 α 海洋性贫血对妊娠影响不严重。重型海洋性贫血妇女很少怀孕，易伴发严重贫血及心力衰竭。在妊娠中、晚期在 B 超引导下取脐血行血红蛋白分析，如为巴氏胎儿水肿综合征则应终止妊娠。镰状细胞性贫血（SCA）患者伴妊娠可促发溶血危象，反复尿路感染及肺梗死也较常见。母体病死率平均 11%，胎儿病死率高达 32%～52%。

血红蛋白病伴妊娠，除一般支持疗法外无特殊处理。输血量不宜过大，速度需减慢，必要时应用利尿剂以防心衰。慢性溶血时需及时补充叶酸。对有 G6PD 缺陷可疑的妇女，应禁食蚕豆和禁用伯氨喹、非那西丁、磺胺类等药物。

三、妊娠与造血系统恶性肿瘤

造血系统恶性肿瘤伴妊娠机会很少，和患者的存活期及发病年龄有关。若处理得当，则母婴安全；反之死亡率甚高，须慎重对待。淋巴瘤和慢性粒细胞白血病发生妊娠机会较急性白血病多，而慢性淋巴细胞白血病和骨髓瘤发病年龄高，因而伴发妊娠极少见。50%的霍奇金淋巴瘤发生在生育年龄组，因此合并妊娠者并不少见。非霍奇金淋巴瘤多发生于中年后，故合并妊娠者较少。

通过大量观察发现，霍奇金淋巴瘤合并妊娠者大多数均能达到足月分娩，产后出血也不增加。一般认为化疗与放疗对早期妊娠危险性最大，因此从安全的角度出发，应避免在妊娠早期进行治疗，此时若必须给予治疗，最好终止妊娠。若妊娠已达中、晚期，且疾病处于静止状态，可等待分娩后化疗。分娩后治疗应及时，因病情常迅速恶化。化疗方案的选择取决于药物对胎儿的影响，ABVD 较 MOPP 为好，后者易引起不育和胎儿畸形。如果必须在膈下放射治疗，胎儿无法避开照射野时，应终止妊娠。

随着白血病缓解率提高和存活期延长，其伴发妊娠的可能性也在增加。母体患白血病，娩出胎儿可正常健康。妊娠本身并不影响白血病病程，但可增加流产率和母体死亡率。现一般主张白血病伴早期妊娠应予终止，中、晚期妊娠则不必干预。为避免孕妇病情的恶化，急性白血病患者一旦确诊应立即化疗，无须考虑妊娠周数，且均按标准的化疗剂量和疗程进行治疗。急性早幼粒细胞白血病在妊娠初 3 个月服用全反式维甲酸（ATRA）可导致一种特异性的视黄醛胚胎病，而在妊娠中、晚期服用未见胎儿异常。慢性粒细胞白血病一般均能顺利通过妊娠期，达到足月分娩；同时也考虑到脐血造血干细胞可移植给母亲，提供治愈白血病的机会，因此允许妊娠，除非已在疾病晚期或有巨脾。治疗仍宜采用口服白消安片（马利兰）。据报道，马利兰为抗肿瘤药物中致畸胎作用最少者，亦可用羟基脲或干扰素-α（IFN-α）。对于高白细胞计数的患者，也有人采用白细胞分离术的方法。近年来，酪氨酸激酶抑制剂伊马替尼对慢性粒细胞白血病的分子靶向治疗获得了极大的成功，但由于伊马替尼可能导致畸形，通常建议患者服药期间避免妊娠。虽然伊马替尼治疗的患者选择妊娠或合并妊娠、成功分娩的个案多有报告，但尚无流行病学的大样本研究结果支持伊马替尼治疗的慢粒患者可以选择生育，对伊马替尼治疗影响生育和生殖的研究也仅停留于动物实验。

四、妊娠与出血性疾病

正常止、凝血机制包括血管因素、血小板因素及凝血机制三个方面，任何一方面出现异常均可引起出血性疾病。在妊娠合并的出血性疾病中，以血小板及凝血机制异常较多见。

（一）妊娠期血小板减少

1. 弥散性血管内凝血（DIC）　如前所述，妊娠期血液处于高凝、低纤溶状态，一旦发生病理性诱发因素，极易发生 DIC。在产科出血中占很重要位置。常见病因有胎盘早剥、羊水栓塞、死胎潴留、妊娠中毒症、感染性流产败血症、羊膜腔注射高渗盐水及天花粉引产、妊娠急性脂肪肝等。主要机制为内皮损伤、组织凝血活酶和磷脂物质释放而引起。除 DIC 共有的四大症状（出血、休克、栓塞、溶血）外，由于病因不一，产科 DIC 的临床表现又分为急性、慢性、局部、弥漫性、轻度。胎盘早剥多发生于高血压、多产或羊水

过多或早破的孕妇，也可见于正常孕妇。本症的严重性取决于胎盘剥离的范围，严重者可表现为难以控制的阴道流血，低血容量性休克；先兆子痫或子痫时可有多种血液学改变，如血小板减少、FDP升高、抗凝血酶及蛋白C和蛋白S减少等，可有某些DIC的临床表现，若胎盘早剥合并子痫，则DIC过程将十分严重；死胎潴留时凝血异常通常是逐渐出现的，表现为纤维蛋白原、因子Ⅷ及血小板逐步下降，FDP升高。因常在这些凝血因子水平极低或分娩时才发生，故有人称之为慢性DIC；羊水栓塞是最具致命性的产科急症，常发生于高龄、难产的经产妇。临床表现为分娩时或分娩后突然呼吸困难、发绀、血压下降，肺水肿，昏迷或惊厥。呼吸循环衰竭。来势凶猛，常在1小时内死亡，死亡率高达80%～86%左右。如经抢救在第一小时生存下来，则继而出现难以控制的阴道流血，静脉穿刺部位、黏膜面的大量出血；应用单克隆抗体可检测出肺循环的血液中有羊水成分，从而确定诊断；宫腔感染引起DIC则常有败血症表现。人工流产时，损伤的胎盘释放组织因子，进入母体循环，可诱发DIC。围生期宫内感染或流产常合并内毒素性休克。感染原因多为革兰阴性杆菌。

关于DIC的诊断可参见有关章节。需要注意的是，妊娠时急性、大量的出血需要紧急处理，往往不容等待全面的实验室检查结果，以确定是否为DIC。处理原则：①迅速去除病因；②纠正低血容量和补充凝血因子；③分娩后使子宫肌肉充分收缩；④选择性肝素应用；⑤子宫切除视具体情况而定。

产科DIC的病因一般比较容易去除，是治疗中当务之急。子宫肌收缩对止血有利，故需尽量避免应用减弱子宫肌收缩的药物。若子宫内容物已清除，则不必切除子宫，如子宫肌收缩乏力，内容物不易清除而流血不止则应当机立断切除子宫。胎盘早剥如剥离面小，胎儿尚存活，则及时剖宫取胎，一般不主张用肝素，一般也不用6-氨基己酸等抗纤溶药物；羊水栓塞主要抢救呼吸循环衰竭，应用肝素及补充凝血因子；死胎潴留80%在胎死3周后自然娩出，否则需及时引产；宫腔感染则主要是积极控制感染、治疗休克。DIC并发严重肝功能衰竭处理非常复杂，一般不宜使用肝素，其他参见有关章节。另应强调，针对病因治疗的同时，应特别重视局部压迫止血，不能因已进行抗凝治疗而疏忽，因抗凝治疗奏效及凝血因子恢复仍需要一定时间，绝对不能代替局部处理。

2. 免疫性血小板减少症（ITP）　正常妊娠可伴有血小板计数的下降，可能是妊娠的一种生理性减少，与血液稀释有关，临床上诊断为妊娠期合并免疫性血小板减少症。须排除其他原因引起的血小板减少症。也有学者认为妊娠期血小板减少和免疫性血小板减少症是同一类疾病的不同状态。大多数人认为妊娠不会促使ITP恶化，ITP妇女生育也不受影响。当妊娠伴ITP时，应测定抗核抗体等以排除SLE。血小板相关抗体PAIgG的敏感性虽高，但特异性不强。血小板糖蛋白GPⅡb/Ⅲa或GPⅠb/Ⅸ的特异性高，对诊断更有价值。未经治疗的ITP患者主要威胁是产程中和产后的出血问题，其次是新生儿紫癜及血小板减少症。这是由于母体的血小板抗体可通过胎盘到胎儿循环中。颅内出血常是新生儿死亡的原因。若母体血小板轻度减少，不需特殊治疗，但应定期监测血小板变化。如临床上有出血或血小板$<50\times10^9/L$则需给予肾上腺糖皮质激素治疗。开始为泼尼松1mg/(kg·d)，当血小板维持在$50\times10^9/L$时，便开始减量。静脉输注丙种球蛋白（IVIG）可较快提高血小板数目。IVIG每日给予0.4g/kg，连续5天，对80%的病例有效；也可按1g/kg的剂量，仅用1天，输注时间8小时以上，若无效，2天后重复1次。通常48小时内显效，但只能维持2～3周，所以必须注意每周给予IVIG 0.4g/(kg·d)1次维持。达那唑和长春新碱不适用于孕妇。小剂量硫唑嘌呤可试用。脾切除术是治疗ITP的有效方法，但因手术可造成胎儿流产和孕妇死亡，故很少采用。若内科治疗无效，必须切除脾时，最好在妊娠中期进行。另外辅以单采血小板输入使孕妇血小板能较快升高，以防产时及产后出血。在产时、产后也可同时用氢化可的松200～300mg/d短期静滴，随着现代治疗措施增强，母体和胎儿的危险性也在逐步降低。

3. 先兆子痫或子痫　这是严重妊娠高血压综合征（简称妊高征）的一种临床表现，多发生于30岁或>30岁初次妊娠者，在病程中有15%～50%的患者可有血小板计数降低。有的甚至在子痫发作前已先有血小板下降（甚至无高血压、蛋白尿或血清尿素氮上升）。因此，对于进展性、孤立性血小板下降出现于妊娠期时，应高度警惕。治疗主要是针对妊高征，根据病情，可采用解痉、降压、利尿等控制，改善抽搐等症状，防治心衰、肺水肿和高血压脑病。

4. HELLP（溶血、肝酶升高和低血小板计数，hemolysis, elevated liver enzymes and low platelets）综合征　此综合征是重度妊高征的严重并发症，其罹患率占重症妊高征的4%～12%，孕妇病死率可达24%。围生儿病死率为7.7%～60%。自1982年Weinstein首次报道以来，至今病因及发机制尚未完全明了。其临床表现有三大主征：①溶血，属微血管性溶血，外周血片中有大量破碎红细胞，血清中总胆红素≥205.2μmol/L，乳酸脱氢酶（LDH）≥10μmol/(s·L)（599IU/L）；②肝酶上升（SALT）≥1.17μmol/(s·L)；③血小板下降最突出，往往低于$10\times10^9/L$。绝大多数患者主诉为全身乏力、恶心、呕吐，检查时可有右上季肋部压痛，亦可有消化道或泌尿道出血的表现。一般终止妊娠后病情大多能改善，血小板上升，肝酶下降。

5. 血栓性血小板减少性紫癜（TTP）　TTP是以微血管性溶血、血小板严重下降及神经系统症状为突出表现，在妊娠时罹患率较高，提示妊娠本身可诱发本病。多发生在产前，平均23.5周。因此可与HELLP综合征鉴别，后者多见于妊娠36周时。妊娠合并TTP，预后极差。但采用

血浆输注或血浆置换法治疗后，妊妇和胎儿生存率有明显提高。

6. 产后溶血性尿毒综合征(PHUS)　PHUS是在产后发病，以急性微血管性溶血、血小板减少及急性肾衰竭为三大特征的综合征。病死率较高。轻者可用一般支持治疗，改善微循环，使用抗血栓性药物，如双嘧达莫或联合小剂量阿司匹林。重症者，应及时加用肝素，用量要足，首次7500U，以后每4～6小时重复应用，并监测有关凝血指标。必要时加用抗凝血酶，用量为500～1000U/d。若病情已属晚期，不宜用肝素。若尿量少，应及早进行血液透析，使患者顺利度过急性肾衰竭少尿期。

7. 妊娠有关的血小板减少(GT)　GT是妊娠期间出现的血小板降低，一般低于100×10^9/L，少数在(50～70)×10^9/L之间，系产科自限性疾病，对孕妇与围生儿无不良影响，只需密切观察，不必治疗。但要与ITP鉴别，最好的方法是产后长期随访，除能鉴别ITP外，还可发现其血小板下降可能为其他免疫病的先兆症状。

(二) 妊娠和遗传性出血性疾病　遗传性出血性疾病包括凝血因子缺损和血小板功能缺陷两类。妊娠时凝血因子缺损最常见的是血管性血友病(vWD)。vWD是一种vWF数量、结构缺陷的常染色体显性或隐性遗传性出血性疾病，男女均可发病，出血时间延长，因子Ⅷ活性降低。但由于妊娠时因子Ⅷ活性及vWF上升，出血时间缩短，一般无出血症状。除非为vWD变异型，在妊娠时vWF低甚至缺乏，用1-去甲基-8D-精氨酸血管加压素(desmopressin，DDAVP)效果不佳。分娩前如因子Ⅷ活性大于50%，则一般无须治疗，但如果因子Ⅷ活性小于30%，则在分娩时及分娩后5～7天输因子Ⅷ浓缩剂、新鲜血浆或冷沉淀物预防出血。对有血友病A或B家族史的孕妇，应及早确诊是否为血友病携带者，以便尽早终止妊娠。因胎儿因子Ⅷ刺激母体免疫系统而产生抗Ⅷ因子抗体是产后出血的少见原因，临床表现为产后3个月内有严重出血(胃肠道、生殖道、尿道)，TT和PT正常，APTT延长，即使加了正常人的因子Ⅷ也不能纠正。需用激素和免疫抑制剂治疗，近来也有用重组因子Ⅶ制剂治疗有效的报道。抗体通常在2年内渐消失，再次妊娠时较少复发。妊娠合并纤维蛋白原缺乏极少见，出血程度常不严重，但易引起孕妇自然流产和子宫出血，孕妇需定期输注血浆或纤维蛋白浓缩剂以维持正常的妊娠。血小板功能缺陷如Bernard-Soulier综合征和Glanzman血小板无力症，虽然血小板计数是正常的，但由于血小板功能的缺陷也可引起出血，故治疗上需输血小板。

五、妊娠与血管栓塞性疾病

如前所述，妊娠时血液处于"高凝状态"，加上妊娠晚期增大子宫使身体活动不便，又增加腹腔内压力，使下肢静脉内血流缓慢，以及妊娠呕吐、脱水或分娩时出汗增多，使血液浓缩，黏度增加。若有妊高征、胎盘早剥、前置胎盘等合并症或剖宫手术，以及原有风湿性心脏病分娩时发生心力衰竭或心房纤颤等，均可促进血管栓塞病变发生。血栓形成的常见部位在腘静脉、股静脉和下腔静脉。可发生于妊娠的任何时期，而并非像过去认为的那样，好发生于妊娠晚期。这些部位的静脉血栓脱落，便导致肺栓塞并发症，虽然在中国少见，在西方国家却是妊娠妇女主要的死亡原因之一。预防性应用抗凝药物可减少血栓形成，但对孕妇和胎儿皆有危险，故应用时，需加倍注意。预防性应用抗凝剂的指征为：有深静脉血栓；既往有心瓣膜疾病；置换人工瓣膜；抗磷脂综合征(APS)等。抗凝剂中，肝素(包括低分子肝素)为首选药物，因为它不通过胎盘屏障。开始治疗时间一般在妊娠初期3个月，肝素首次剂量150mg，静滴6小时，以后每4～6小时予100mg，保持凝血时间为正常的两倍左右，直至分娩前24小时停用。主要副作用为出血。华法林(华法令)与肝素不同，它可通过胎盘屏障，还可导致胎儿畸形，尤其在妊娠第6～12周期间，故最好在妊娠中、晚期使用。为防止血栓形成，还应采取其他辅助措施，如鼓励孕妇多活动，减少分娩时的创伤和感染，充分补液等。若未能阻止血栓发展，应手术处理。

值得注意的是，有几种遗传性高凝状态疾病与血栓形成有重要的关系。如：①抗活化蛋白C(抗APC)症：白种人中有约5%的杂合子携带者，具有高凝倾向，故常常是妊娠期高凝状态及血栓形成的主要原因。②蛋白C与蛋白S缺损：是常染色体显性遗传性疾病，在妊娠时深静脉血栓形成的发生率为25%，处理上主要是给予足够剂量的皮下肝素；浓缩蛋白C制剂现也已有，可考虑使用。③抗凝血酶缺陷症：据报道患本病的产妇在妊娠期及产褥期的血栓并发症发生率达70%，治疗上可在妊娠期的最初4～4.5个月给予肝素(皮下20 000U，一天2次)，随后用华法林直到36～37周；然后再用肝素直到分娩前停药，在这时给予单剂量的抗凝血酶3500U。由于再次妊娠时血栓事件的复发率很高，故对既往有过深静脉血栓或肺栓塞的孕妇通常需给予预防性抗凝治疗。

参考文献

1. 张之南，单渊东. 协和血液病学. 北京：中国协和医科大学出版社，2004：789.

2. 阮长耿，吴德沛. 现代血液病诊断治疗学. 合肥：安徽科学技术出版社，2007：403.

3. 邹萍. 妊娠合并白血病的临床处理. 中国实用内科杂志，2011，12：915.

4. Goonewardene M, Shehata M. Anaemia in pregnancy. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2012, 26(1): 3-24.

第九章　外科手术与血液病

化范例　蔡则骥

20

本章就血液病的外科手术、血液病患者并发外科疾病时的处理，及外科手术后的血液学改变等三个方面予以论述。

第一节　血液病的外科手术治疗

一、血液病的脾切除治疗

脾是人体内最大的外周淋巴器官，其生理功能及在血液病发病机制中的作用是多方面的，脾中的淋巴细胞在进入脾的抗原刺激下出现母细胞及浆细胞反应，产生抗体及致敏淋巴细胞，参与体液免疫与细胞免疫。脾中的巨噬细胞是人体单核-巨噬细胞系统的重要组成部分，进入循环中的异物颗粒、抗原、微生物及受损或有缺陷的血细胞均可被脾的吞噬作用所清除。此外脾内还有相当数量的 NK 细胞、NKT 细胞及树突状细胞，这些细胞在抗感染和免疫监视中起到重要作用。脾分泌的备解素(properdin)和促吞噬肽(tuftsin)分别具有调节补体和促进中性粒细胞、单核巨噬细胞吞噬的作用。血液在脾中流动缓慢，当血细胞进入脾窦时，脾识别、阻留并剔除形态异常及致敏的血细胞。病理情况下肿大的脾能过度阻留和破坏自身的血细胞，有时还具有髓外造血功能。脾切除用于多种血液病的诊断和治疗已有百余年的历史，但术后并发症也不容忽视，因此是否需要脾切除以及术前准备和术后并发症的处理，都是血液科及外科医生共同关心的问题。

(一) 脾切除的原理和适应证

1. 自身免疫性血液疾病　脾切除是治疗免疫性血小板减少症(ITP)的重要手段，有效率达 80%～90%，而 60% 以上的患者可获得迅速而持久的完全缓解。即使是手术疗效欠佳的患者，也可提高对激素治疗的敏感性。脾既是产生抗血小板抗体的主要器官，又是致敏血小板破坏的主要场所。ITP 患者的起始治疗是肾上腺糖皮质激素，当药物治疗无效或需较大剂量长期维持且出现严重副作用时，可行脾切除。近年来腹腔镜下脾切除显示出较开腹手术有创伤小、出血少、手术时间短及恢复快的优势。多数患者血小板在术后一周左右达到正常水平。一般认为骨髓巨核细胞增生、轻微脾大、对激素治疗反应较好、抗血小板抗体浓度较高者，手术效果较好。而术后血小板一度升高至 400×10^9/L 以上者预示复发的可能性较小。自身免疫性溶血性贫血(AIHA)患者脾切除的有效率约为 60%～65%，继发性 AIHA 脾切除疗效不如原发性 AIHA，有效率约为 30%。一般来说脾切除对冷抗体型 AIHA 无效。温抗体型 AIHA 中以单纯 IgG 型、Coombs 试验阳性、伴有脾大、红细胞自身抗体为不完全抗体且血清浓度较低者，脾切除疗效较好。Evans 综合征是合并自身免疫性溶血性贫血和免疫性血小板减少的疾病，也是脾切除的适应证。本组疾病若术前能用^{51}Cr 标记红细胞或^{111}In 标记血小板进行肝脾区体表测定，证实脾是血细胞的主要破坏场所，则可提高手术效果，若是在肝脏或肝、脾两处破坏，则脾切除的疗效较差。

2. 遗传性血液病　包括遗传性球形红细胞增多症、遗传性椭圆形红细胞增多症及珠蛋白生成障碍性贫血，它们都是常染色体显性遗传性疾病。前两者由于红细胞的可变形性显著降低，当其通过脾索缝隙进入脾窦时遭到机械破坏而溶血，由于慢性溶血，患者常合并胆石症。脾切除是唯一有效的治疗办法，切脾后几乎所有患者的贫血均可得到改善，并可减少胆石症的发生，但红细胞的遗传缺陷仍然存在。珠蛋白生成障碍性贫血包括异常血红蛋白症(珠蛋白肽链分子结构异常)和海洋性贫血(珠蛋白肽链量的异常)，脾切除不能纠正珠蛋白肽链缺陷，故不作为常规治疗。只有当脾明显肿大伴脾功能亢进或巨脾造成严重的压迫症状时，切脾可减轻症状，延长血细胞寿命，改善贫血，减少输血量。

3. 骨髓增殖性肿瘤　原发性骨髓纤维化患者常伴有明显的脾大，脾切除并不能改变疾病进程，且之后少数患者出现肝脏的进行性肿大。但当合并有脾功能亢进、症状性

脾大、难以控制的溶血及门脉高压有出血危险时，权衡利弊后可考虑切脾。慢性粒细胞白血病仅在合并脾功能亢进、巨脾造成严重压迫症状或有脾梗死、脾破裂时，方考虑切脾。切脾对慢性期无治疗作用，也不能防止急变，更不能延长生存期。原发性血小板增多症和真性红细胞增多症则禁忌脾切除。

4. 其他血液病　慢性再生障碍性贫血长期内科治疗无效，贫血、出血严重，骨髓有灶性增生或有溶血证据者，可考虑切脾，有人认为脾有抑制骨髓造血的功能，又是破坏血细胞的场所，少数病例切脾可改善贫血，减少出血；淋巴瘤伴巨脾引起全血细胞减少时，切脾可使72%的患者血液学异常得以恢复，增加患者对放、化疗的耐受性；对于原发性脾功能亢进及毛细胞白血病患者，脾切除作为重要的治疗手段，效果良好；血栓性血小板减少性紫癜、戈谢病、艾滋病毒相关的血小板减少症以及 Felty 综合征等，切脾均有一定疗效。

（二）脾切除的术前准备、术后并发症和血象变化

1. 术前准备　各种血液病的具体情况不同，故术前准备也不一样。严重贫血需要术前输血，白细胞明显减少者可在术前短期应用粒细胞集落刺激因子（G-CSF），血小板减少者应在手术当天输单采血小板，但血栓性血小板减少性紫癜患者除外。ITP 患者在术前三天起应予肾上腺糖皮质激素，对已用这类激素者要加大剂量，最好静脉滴注氢化可的松，术后逐渐停用。ITP 血小板严重降低者，可在术前1～2周静脉输注大剂量丙种球蛋白以使血小板尽可能升至 $30\times10^9/L$ 以上，术日晨还可再静脉用丙种球蛋白400mg/kg。对继发于肝硬化的脾功能亢进者，应检查和纠正凝血障碍，如输注新鲜血浆、维生素 K_1、凝血酶原复合物和（或）纤维蛋白原等。

2. 脾切除后并发症　①感染：脾切除后，单核-巨噬细胞系统功能受损可持续5年之久，又因大多数血液病患者术前接受过肾上腺糖皮质激素或细胞毒药物，损害了机体的防御机制，此外切脾后抗体生成减少、补体调理活性下降，均增加了机体对病原的易感性，因此，感染为切脾后最常见、最严重的并发症，约占14%。脾切除后凶险性感染（overwhelming post-splenectomy infection，OPSI）是极凶险的全身性感染，在全脾切除后数日至终生均可发病，多数在术后2～3年内发生，其致病菌50%以上为肺炎链球菌，其次为流感嗜血杆菌和脑膜炎球菌，患者可在发病后数小时内死亡。术前接种多价肺炎球菌疫苗和流感杆菌B型疫苗及预防性使用抗生素可降低术后感染率和死亡率。成人较少发生 OPSI。大宗病例的临床研究表明脾切除术后败血症等全身性感染的患病率和病死率在成人分别为0.9%和0.8%，16岁以下为4.4%和2.5%，5岁以下为10.4%和4.5%，婴儿为15.7%和6.7%，因此对儿童脾切除年龄应尽可能偏大一些，5岁以下儿童不主张脾切除。②出血：约占5%，以局部止血不当为多见，但潜在的凝血机制障碍、轻型血小板功能缺陷、DIC 及大量库血输入等引起的出血亦非罕见。③血栓形成：约占2%～3%，在骨髓增殖性疾病中明显增多。脾切除后由于血小板增多、血小板黏附性增加和脾静脉残端血流淤滞，均易致血栓形成。如不伴有其他凝血异常，单纯的继发于脾切除的血小板增多并不是导致血栓形成的高危因素，对于血小板轻度升高者一般可予观察或给予阿司匹林 100mg/d 及扩容治疗。血小板计数持续增多（$>800\times10^9/L$）时可用血小板单采术，亦可短期口服羟基脲或^{32}P。已有血栓形成时，应立即给予溶栓治疗。④副脾和脾自体移植：切脾后数月至数年，患者又出现血细胞减少，要考虑有副脾或手术创伤引起脾组织自体植入的可能性。脾切除时副脾的发现率大约为15%～20%，而脾切除后复发患者有副脾者的发生率高达50%，最多见于脾门、胰尾，其次是大网膜、肠系膜及胃幽门等处，数目通常为1～2个，亦有多达3～4个，因此手术中应详加检查。

3. 脾切除后的血象改变　切脾后周围血象可见幼红细胞、靶形细胞和棘形细胞，成熟红细胞或晚幼红细胞胞质中可见一个或多个 Howell-Jolly 小体。白细胞数可增多，术后2周达高峰。淋巴细胞增多而 $CD19^-$ B 细胞比例下降。血小板在切脾后24～48小时开始上升，7～14天内达到高峰，以后逐渐下降，约在2个月内降至稳定水平。约13%的患者可持续存在继发性血小板增多症。

二、原发性结外淋巴瘤的手术治疗

原发性结外淋巴瘤的发生率约占非霍奇金淋巴瘤的25%～40%，最常见于胃肠道，其次是咽、扁桃体环、皮肤、涎腺、骨骼、甲状腺、乳房和睾丸，少数原发于心、肺、肝、脾等。器官切除后的病理检查或活检，是诊断结外淋巴瘤的重要手段。胃部淋巴瘤很少需要手术治疗，但小肠淋巴瘤易引起出血和穿孔，尤其化疗后肿瘤组织坏死，因此一般主张手术切除后再化疗。原发睾丸淋巴瘤治疗方案包括睾丸切除及联合化疗，原发中枢神经系统淋巴瘤手术切除病灶用于明确诊断。

三、胸腺瘤合并纯红细胞再生障碍性贫血的手术治疗

纯红细胞再生障碍性贫血（纯红再障）分为先天性和获得性两种，先天性病因不清，获得性常继发于多种疾病或药物。据统计约10%～15%的纯红再障病例合并胸腺瘤，对慢性纯红再障患者应常规进行胸部X线或CT检查，以明确有无胸腺瘤。胸腺瘤诊断一旦确立应及早切除，术后骨髓红系造血增强，贫血改善，据报道继发于胸腺瘤的纯红

再障在切除肿瘤后，29%～64%的病例贫血好转，对非继发于胸腺瘤的本病患者，手术无效。

第二节　血液病患者并发外科疾病时的手术问题

一、贫血患者的手术问题

术前血红蛋白低于 60g/L 的患者，手术死亡率明显升高，但过多的输血不仅浪费血液资源，而且可能带来额外的输血风险，因此术前应设法寻找并去除病因，并适当提高血红蛋白水平。手术必须立即进行者，如急性阑尾炎、胃肠穿孔等，则术前先将血红蛋白补充到 80g/L 以上，或血细胞比容在 0.30 以上为佳。老年或动脉硬化者术前血红蛋白须在 100g/L 左右，以防止术中出血而引起心、脑、肾缺血。慢性贫血由于机体已有了良好的适应性和代偿功能，即使血红蛋白在 60g/L 左右，也能耐受一般手术。各种溶血性贫血，尤其是自身免疫性溶血性贫血和阵发性睡眠性血红蛋白尿患者，在术前及术后 3～4 天尚需应用肾上腺糖皮质激素或加大原有的激素用量，以防止术中或术后发生溶血危象或肾上腺皮质危象。镰状细胞贫血或合并其他异常血红蛋白病患者，术中易有血栓形成，因此，在手术过程中要积极防止感染、缺氧、脱水、酸中毒和低温，因为这些都会促使红细胞镰变，诱发血栓形成。应避免脊髓麻醉，减少内脏血管瘀血。此外，术后要变换体位，避免肢体血流不畅而发生血栓。

二、白细胞减少患者的手术问题

一般来说中性粒细胞＜(0.5～1.0)×10^9/L 者，术后易引起严重的感染和伤口难以愈合，故应避免手术。一般手术要求中性粒细胞至少＞1.0×10^9/L，稍大一些的手术要求中性粒细胞至少＞1.5×10^9/L，但如中性粒细胞在(2.0～2.5)×10^9/L 或白细胞总数＞4.0×10^9/L，则患者可耐受各种手术。若白细胞减少又必须施行手术时，术前给予粒细胞集落刺激因子 75～150μg/d，皮下注射，可迅速提高中性粒细胞计数。

三、血小板减少或血小板功能障碍性疾病患者的手术问题

血小板质和量的异常与手术出血的关系密切。一般要求功能良好的血小板计数＞80×10^9/L，手术时出血机会很少。如＜50×10^9/L，则伤口有渗血可能，＜20×10^9/L 则常有严重出血。因此，一般手术血小板不应＜50×10^9/L，较大手术血小板应＞80×10^9/L。但为止血需做脾切除的 ITP 及脾功能亢进者，则不受此限制。血小板明显减少和血小板功能缺陷者，任何手术均可引起异常出血。对这类患者如果必须手术，应在手术前、后 24 小时内及术中输注单采血小板或血小板悬液。血小板悬液每单位为 30ml，相当于 200ml 新鲜血中的血小板含量，每输入 1U 血小板悬液，理论上可使患者循环中血小板升高约(5～6)×10^9/L。1U 单采血小板数量约(1～3)×10^{11} 个，理论上可提高血小板计数 30×10^9/L。实际升高数受供血者血小板数量、采血时间、保存及运输等诸多条件的影响。输入量应根据疾病种类、出血程度和手术范围而定。应该指出的是，此类患者禁用抑制血小板功能的药物。由于血小板表面存在 HLA 及 HPA 抗原，多次输注可产生同种血小板抗体，造成血小板输注无效，应引起注意。

四、凝血障碍性疾病患者的手术问题

未纠正的凝血功能障碍患者手术是禁忌的，尤其是血友病。某些轻型血友病和血管性血友病可在成年后发病，在其未明确诊断前可能罹患外科疾病，或因腹腔内血肿而被误诊为外科疾患，施行手术治疗可造成严重后果。因此在手术前应重视询问患者及其家族中有无出血史，术前常规做有关出凝血检查，对可疑病例应做活化部分凝血活酶时间测定(APTT)、凝血酶原消耗试验及因子Ⅷ、Ⅸ活性测定等，以明确诊断。对已确诊的血友病患者如必须手术时，为防止致死性出血，术前、术中和术后充分补充所缺乏的凝血因子是唯一有效的办法。以缺乏因子Ⅷ的血友病 A 为例，1ml 正常新鲜血浆含 1U 因子Ⅷ，当血浆因子Ⅷ活性提高到正常的 30%时，可进行拔牙或切开引流等小手术，当提高到 60%时可进行较大范围的外科手术。由于血浆用量大引起血容量增加，对严重出血亦不易奏效，因此宜首选重组人凝血因子Ⅷ，可避免血源性传播疾病如 HIV、肝炎等的感染危险。其他因子Ⅷ制剂包括冷沉淀物、抗血友病球蛋白、中纯度浓缩因子Ⅷ等亦可应用。因子Ⅷ的用量可按以下公式计算：需因子Ⅷ量(U)＝[期望因子Ⅷ活性(%)－患者因子Ⅷ活性(%)]×千克体重/2。因子Ⅷ半衰期10～12 小时，故应每 12 小时输注 1 次。围术期视出血情况可以随时增加剂量、减少间隔以及延长使用时间等。如补充足量因子Ⅷ仍不能止血，应做凝血活酶生成纠正试验或因子Ⅷ抑制物测定，以检测患者体内有无因子Ⅷ抗体，对此类患者应增加输注因子Ⅷ的剂量。严重出血者可以使用重组人活化凝血因子Ⅶ制品，因其可以在缺乏因子Ⅷ的情况下直接活化因子Ⅹ。维生素 K 缺乏是获得性凝血因子缺乏的常见病因，术前给予维生素 K_1 静脉滴注及补充新鲜冰冻血浆可以纠正。肝病也是常见的获得性凝血因子

缺乏的病因，为多种凝血因子缺乏，PT、APTT 均延长，纤维蛋白原水平下降，术前给予新鲜冰冻血浆、纤维蛋白原、凝血酶原复合物等替代。由于各种凝血因子的生物半衰期不同，同一凝血因子在首次应用和以后维持应用时对组织弥散的时间不同，故剂量和用法必须根据不同的制剂类型、患者术前凝血因子水平、手术大小及伤口愈合情况而定。

五、其　　他

未控制的真性红细胞增多症和原发性血小板增多症患者，术后出血和栓塞的并发症及死亡率高，应避免手术。对急需手术的真性红细胞增多症患者，应紧急放血使血容量接近正常。对原发性血小板增多症患者，术前应用烷化剂、抗血小板药物和(或)血小板分离术，使血小板降至(200～300)$\times10^9$/L 再行手术。术后早期下床活动可减少深静脉血栓形成的危险。

对未缓解的急性白血病患者，手术是禁忌的。若必须手术(如白血病合并妊娠，合并阑尾炎、胃肠穿孔等)，应在手术前、后及术中输新鲜血及血小板悬液，宜在积极控制感染和出血的条件下进行。缓解期急性白血病、慢性白血病慢性期的手术指征相对放宽。

第三节　外科手术后引起的血液学改变

一、外科手术后的异常出血

其发生率约为 0.05%～4%，常见原因有：①外科止血不当；②隐匿性凝血因子缺乏，如因子Ⅷ、Ⅸ、Ⅺ和 vWF 缺乏；③血小板功能缺陷性疾病，如血小板无力症、贮存池病；④慢性肝病引起的纤维蛋白原、凝血酶原及因子Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ等减少；⑤术中输入大量乏血小板的库血(用枸橼酸盐保存的库血 24 小时后血小板大多失活)，引起血小板稀释。库血中半衰期短的凝血因子(如因子Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ)含量明显减少，此外抗凝剂枸橼酸钠随大量输血进入体内使游离钙减少，引起凝血障碍；⑥手术诱发的弥散性血管内凝血和(或)原发性纤溶亢进；⑦术中血型不合的输血引起溶血性输血反应，尿色加深误为血尿；⑧术前或术中使用肝素过量。对各种出血原因的鉴别诊断，可以从以下三个方面进行探讨。

(一) 详细询问病史　幼年有无出血史，家族中有无出血性疾病，其中较常见的是血管性血友病、轻型血友病及血小板功能缺陷性疾病。此类疾病平时可不出血，一旦手术或创伤后则出血不止。详细了解手术前、后有无用过抗凝或抗血小板药物，心血管疾病用药如阿司匹林、氯吡格雷等为临床医师所熟知，一些临床上常用的药物如头孢哌酮、右旋糖酐以及活血化瘀的中草药等亦能导致出血倾向。认真计算输入库血的总量，以除外由于血小板相对稀释所引起的出血。重新核对患者和供血者的血型，以除外由于血型不合输血而引起的输血反应。

(二) 全面的体格检查　注意出血的临床特征，如仅有伤口局部出血，可能与外科止血不当有关。深部组织、肌肉和关节血肿或伤口渗血不止，以凝血因子缺乏的机会较多。皮肤、黏膜有散在或密集的瘀点和瘀斑，以血小板减少引起的出血多见。皮肤大片瘀斑，以弥散性血管内凝血和原发性纤溶亢进的可能性大。黄疸伴酱油样尿，提示有血管内溶血反应。肝脾大伴有质地变化及黄疸，提示出血可能与肝功能损害有关。巨脾要警惕骨髓增殖性疾病的可能。

(三) 必要的实验室检查　主要包括血常规检查、外周血涂片、网织红细胞计数、肝脏功能、出凝血时间、活化部分凝血活酶时间、凝血酶原时间及血浆纤维蛋白原测定。必要时可做凝血酶时间、凝血活酶生成试验，FDP 及 D-二聚体测定等。关于各种检查对鉴别出血原因的临床意义，可参阅本篇第七章第一节出血性疾病概述和第十三节弥散性血管内凝血等相关内容。

二、手术后高凝状态

特别是大手术和骨科手术后，由于组织因子释放、血流缓慢、炎症以及多种凝血因子如纤维蛋白原、凝血因子Ⅷ和 vWF 等活性升高、血小板聚集活性升高以及术后肢体制动等，机体处于高凝状态，部分患者出现血栓形成和栓塞，严重的深静脉血栓和肺栓塞等甚至可致命。髋臼、骨盆骨折及手术后深静脉血栓的发生率甚至可高达 20%～60%，致命性肺栓塞的发生率达 2%～7%。发生血栓和栓塞的其他高危因素包括肥胖、高龄、肿瘤、妊娠、口服避孕药以及伴有高凝状态的先天性或获得性疾病。术前对患者进行相关危险因素的筛查，例如检测蛋白 C、蛋白 S 活性，对于高危患者给予低分子量肝素预防可以显著减少静脉血栓的发生率，一般 5000U 皮下注射，每日 1～2 次，持续 7～10 天或更久。一旦出现血栓形成和栓塞，其处理参见相关章节。

三、胃肠道手术后引起的贫血

胃或小肠大部切除后影响铁、维生素 B_{12} 和叶酸的吸收，导致缺铁性和(或)巨幼细胞性贫血，前者的发生率为 28%～50%，后者约为 5%。其发病机制及诊治已在有关章节内介绍，本节不予赘述。

四、体外循环对血细胞和凝血机制的影响

血液通过体外循环管道时，因血流过速而引起红细胞大量破坏。红细胞破坏过多可出现贫血与黄疸，血中游离

血红蛋白超过 500mg/L 时出现血红蛋白尿。血小板机械损伤、血小板黏附在异物表面消耗过多、凝血系统被激活及输入大量库血等，均可引起血小板减少。手术后 1～2 天血小板可轻度回升，术后 10 天左右血小板恢复正常。体外循环开始时白细胞因机械损伤而减少，随后增多，可持续 1 周左右。多种凝血因子减少、纤溶系统激活和体外循环过程中肝素应用过量，均可引起凝血障碍。

五、器官移植对血细胞的影响

由于手术创伤，器官移植后可有暂时性白细胞增多，如系术后继发感染或移植器官排异反应，白细胞增多的时间延长。部分患者移植术后白细胞减少，这可能与原发病、过量应用免疫抑制剂有关。发生急性排异反应前 1～3 天已有血小板减少，动物实验证明血小板聚集在被排异的移植器官血管内。此外，免疫抑制剂被用于预防和控制排异反应，由于骨髓抑制而引起白细胞或全血细胞减少。肾移植成功后血液循环中红细胞生成素增高，数日后网织红细胞升高，贫血随之改善。若发生排异反应，则氮质潴留明显，贫血又复加重。部分患者贫血是由于肾小动脉和毛细血管内血栓形成而引起微血管病性溶血。肝移植成功后贫血和凝血机制改善，如发生排异反应，则凝血因子生成减少，或因纤溶系统激活而导致出血。骨髓移植由于在预处理方案中应用大剂量细胞毒药物和全身照射，使骨髓的造血功能严重抑制，外周血细胞急骤下降，移植成功后白细胞及血小板相继在移植后 3～4 周逐渐上升，血象随之改善。

六、人工心脏瓣膜装置与溶血

人工心脏瓣膜对红细胞的机械损伤及血流动力学改变可引起溶血。轻度溶血可无临床症状，仅有网织红细胞增多和血清结合珠蛋白降低，重度溶血伴有贫血和黄疸，其发生率在主动脉瓣膜置换中达 5%～11%，在二尖瓣置换中仅占 1%。这种血管内溶血使铁不断从尿中丢失，故可伴有缺铁性贫血。少数患者出现 Coombs 试验阳性，可能与红细胞膜受到机械损伤后的抗原性改变有关。治疗包括输血、铁剂及应用肾上腺糖皮质激素。对严重溶血性贫血患者，应考虑再次手术更换人工瓣膜。

参考文献

1. 阮长耿. 出血与血栓性疾病诊断和治疗进展. 临床血液学杂志，2010，23：1-4.

2. Chen X，Peng B，Cai Y，et al. Laparoscopic splenectomy for patients with immune thrombocytopenia and very low platelet count：is platelet transfusion necessary? J Surg Res，2011，170：225-232.

3. Sabatino AD，Carsetti R，Corazza GR. Post-splenectomy and hyposplenic states. Lancet，2011，378：86-97.

4. Crary SE，Buchanan GR. Vascular complications after splenectomy for hematologic disorders. Blood，2009，114：2861-2867.

5. Lison S，Wisson G，Spannagl M，et al. Postoperative changes in procoagulant factors after major surgery. Blood Coagul Fibrinolysis，2011，22：190-196.

第十章　细胞因子的临床应用

王伟光　李锋

一、概　　述

细胞因子（cytokines）是由机体免疫细胞（淋巴细胞、单核巨噬细胞）和非免疫细胞（纤维细胞、内皮细胞）合成和分泌的具有重要生物学活性的低分子量多肽类因子，主要作为免疫细胞的调节剂、免疫效应分子、造血细胞刺激剂、炎症反应的促进剂在免疫应答、调控造血、组织修复、肿瘤免疫中发挥作用。它们通常以旁分泌或自分泌形式作用于附近细胞或产生细胞本身，效能强大，一般在皮摩尔（pmol）水平即有明显的生物学作用。细胞因子通过网络形式即：一种因子诱导或抑制另一种因子的产生、调节同一因子受体的表达、诱导或抑制其他细胞因子受体的表达而相互作用。它们在治疗肿瘤、感染、造血功能障碍、自身免疫病方面已收到良好的疗效。

二、细胞因子的分类

(一)根据细胞因子主要的功能不同分类

1. 白细胞介素(interleukin, IL) 由淋巴细胞、单核细胞或其他细胞产生,在细胞间相互作用、免疫调节、造血及炎症过程中起着重要作用。是一类分子结构和生物学功能已基本明确,具有重要调节作用的细胞因子,目前已报道IL-1～IL-33。

2. 集落刺激因子(colony stimulating factor, CSF) 包括粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、巨噬细胞集落刺激因子(M-CSF)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、多重集落刺激因子(IL-3)、干细胞生长因子(SCF)、促红细胞生成素(EPO)、血小板生成素(TPO)等。不同CSF特异性的刺激造血干细胞和祖细胞增殖和分化,增强成熟细胞的功能。

3. 干扰素(interferon, IFN) 病毒感染的细胞产生一种物质可干扰另一种病毒的感染和复制,故得此名。根据IFN产生的来源和结构不同,可分为IFN-α、IFN-β和IFN-γ,分别由白细胞、成纤维细胞和活化T细胞产生。IFN具有抗病毒、抗肿瘤、免疫调节和骨髓抑制作用。

4. 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor, TNF) 分为TNF-α和TNF-β两类,前者由单核-巨噬细胞产生,后者由活化T细胞产生。两类TNF基本的生物学活性相似,除能杀伤肿瘤细胞外,还有免疫调节、参与发热和炎症反应的功能。

5. 转化生长因子-β家族(transforming growth factor-β family, TGF-β family) 由多种细胞产生,主要包括TGF-β_1、β_2、β_3等。

6. 趋化因子家族(chemokine family) 包括C-X-C/α和C-C/β亚族,前者趋化中性粒细胞,主要的成员有IL-8、血小板第4因子、β-血小板球蛋白;后者主要趋化单核细胞,包括巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1α、-1β,单核细胞趋化蛋白(MCP)-1、-2、-3。

7. 其他细胞因子 如表皮生长因子(EGF)、血小板衍生的生长因子(PDGF)、成纤维细胞生长因子(FGF)、肝细胞生长因子(HGF)、胰岛素样生长因子-Ⅰ(IGF-Ⅰ)、IGF-Ⅱ、白血病抑制因子(LIF)、神经生长因子(NGF)、抑瘤素M(OSM)、血小板衍生的内皮细胞生长因子(PDECGF)、转化生长因子-α(TGF-α)、血管内皮细胞生长因子(VEGF)等。

(二)根据产生细胞因子的细胞种类不同分类

1. 淋巴细胞因子(lymphokine) 主要由T、B淋巴细胞和NK细胞产生,包括多种白细胞介素,如IL-2～IL-6、IL-9、IL-10、IL-12～IL-14、IFN-γ、TNF-β、GM-CSF。

2. 单核细胞因子(monokine) 由单核-巨噬细胞产生,如IL-1、6、8、TNF-α、G-CSF和M-CSF等。

3. 非淋巴细胞、非单核-巨噬细胞产生的因子 主要由骨髓和胸腺中的基质细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞产生,如EPO、IL-7、IL-11、SCF、内皮细胞源性IL-8和IFN-β等。

三、细胞因子的临床应用

目前,利用基因工程技术生产的重组细胞因子作为生物应答调节剂治疗肿瘤、造血障碍、感染等已收到良好的疗效,成为新一代的药物。目前已批准生产的细胞因子药物包括IFN-α、β、γ,EPO,TPO,GM-CSF,G-CSF,IL-2、IL-11等,另有一些细胞因子正在进行临床试验。已批准的细胞因子药物见表20-10-1。

表20-10-1 部分已批准生产的细胞因子多肽药物

药物名称	适 应 证
IFN-α	白血病、卡波西肉瘤、肝炎、肿瘤、AIDS
IFN-β	多发性硬化症
IFN-γ	慢性肉芽肿、生殖器疣、肿瘤、过敏性皮炎、感染性疾病、类风湿关节炎
G-CSF	干细胞移植、化疗后粒细胞减少症、AIDS、白血病、再生障碍性贫血
GM-CSF	干细胞移植、化疗后血细胞减少症、AIDS、再生障碍性贫血、MDS
EPO	慢性肾衰竭贫血、肿瘤或化疗导致的贫血、失血后贫血
TPO	干细胞移植、化疗后血小板减少症、AIDS、白血病、再生障碍性贫血
IL-11	血小板减少症
IL-2	肿瘤、免疫缺陷

细胞因子治疗(cytokine therapy)包括细胞因子补充和添加疗法及细胞因子阻断和拮抗疗法。前者通过各种途径使患者体内细胞因子水平增加,充分发挥细胞因子的生物学作用;后者通过抑制细胞因子的产生和阻断细胞因子与其相应受体的结合及受体后信号传导过程,使细胞因子的病理性作用难以发挥。以下就常用细胞因子作一简介。

(一)集落刺激因子 广义上讲,凡是能促进造血细胞增殖的细胞因子均称为集落刺激因子(CSF),多种CSF已广泛应用于临床,其主要适应证包括:肿瘤放、化疗引起的血细胞减少,骨髓移植后造血功能的重建,再生障碍性贫血以及慢性肾衰,肿瘤及失血性贫血,艾滋病,骨髓增生异常综合征,烧伤等。

1. 促红细胞生成素(erythropoietin, EPO) 是一种糖蛋白,分子量约(30～39)×10^3,主要产生于肾小管旁间质细胞,它对早期红系集落形成单位(BFU-E)和晚期红系集落

形成单位(CFU-E)均有刺激作用，但对后者作用更强。

EPO是最早应用于临床的细胞因子，是迄今所知作用最单一，且安全可靠的升血红蛋白制剂。肾性贫血是EPO的首选适应证，每次50～100U/kg体重，血透患者100U/kg体重，每周3次，同时补充铁剂。治疗后2～3周血红蛋白开始上升，以每周血细胞比容上升1%～2%为宜，约8～12周达到目标血细胞比容后，剂量减至原来的30%～50%维持。EPO副作用有头痛、血压升高，少见的有高钾血症、过敏反应等。

除肾性贫血外，再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征、阵发性睡眠性血红蛋白尿等均有一定疗效，但是上述非肾性贫血患者的血清EPO水平不低，甚至高于正常，其主要病变在于干、祖细胞EPO受体缺陷，或存在抑制EPO与其受体结合的因子。对这一类贫血应创造条件在适当情况下应用EPO，并联用其他细胞因子(如IL-3，SCF)才能发挥作用。在2012年NCCN推荐的骨髓增生异常综合征贫血的治疗指南中，对于有症状性贫血伴血清EPO水平<500mU/ml的患者，可给予大剂量EPO治疗，40 000～60 000U，每周1～3次，以观察疗效。在慢性感染、炎症、肿瘤及缺血性心脏病时，骨髓造血干细胞由于受到TNF、IL-1、IFN-γ的干扰作用而对EPO反应迟钝，以及乳铁蛋白竞争性结合铁而阻止铁从单核巨噬细胞释放，此时的贫血称为慢性病贫血(anemia of chronic disease，ACD)，由于存在内源性EPO相对缺乏，ACD有应用EPO的指征。此外，应用EPO还可减少手术中的输血量，纠正骨髓病性贫血，对化疗、放疗后的骨髓抑制、外周血干细胞移植骨髓重建也有疗效。

2. GM-CSF和G-CSF　GM-CSF可以作用于造血干细胞，促进其分化增殖，而所形成的细胞不限于中性粒细胞和单核-巨噬细胞系统。体外实验研究发现，随着GM-CSF浓度的增加，首先刺激单核-巨噬细胞增殖，随后是中性粒细胞，最后是嗜酸性粒细胞和巨核细胞，此外GM-CSF还能刺激多能干细胞和早期红细胞的增殖和分化。G-CSF能刺激骨髓粒系前体细胞，促进其分化增殖；并作用于完全成熟的粒细胞，提高中性粒细胞的吞噬能力，促进超氧化物的产生。

临床上GM-CSF和G-CSF应用包括以下几个方面：①各种中性粒细胞减少症包括肿瘤放化疗后的骨髓抑制。②作为白血病化疗的辅助制剂，在化疗前的适当时机给予，可使髓性白血病细胞进入细胞周期S期，对化疗药物更敏感；在化疗中或化疗结束后24～48小时给予，可以缩短骨髓抑制期，常用剂量3～5μg/(kg·d)。③在造血干细胞移植中，外周血干细胞动员可用10μg/(kg·d)，并可促进骨髓重建。④其他：在MDS和再障中也可应用，但疗效不够满意。另外GM-CSF也可用于严重感染以增加巨噬细胞的吞噬作用，局部应用可促进创伤愈合。

GM-CSF和G-CSF不良反应少，患者容易耐受，常见的不良反应有骨痛，常于骨髓抑制恢复前发生，随着中性粒细胞恢复，骨痛可以缓解；长期应用G-CSF者可出现轻度脾大；偶见皮肤血管炎；GM-CSF由于刺激巨噬细胞释放内源性致热原，所以引起发热的几率较大；最严重的毒副作用是毛细血管渗漏综合征，可以出现水肿及多浆膜腔积液，临床上需警惕。

3. M-CSF　刺激骨髓单核-巨噬细胞的前体细胞分化成熟，形成单核细胞集落，后者又能分泌G-CSF和GM-CSF等，形成一个逐渐放大的细胞因子网络；M-CSF具有较强的造血作用，已试用于肿瘤化疗后多种血细胞减少症，可以加速化疗所致的中性粒细胞和血小板减少的恢复，而且副作用减轻。M-CSF亦能作用于终末细胞，增强成熟单核-巨噬细胞的功能。

4. TPO　内源性TPO主要的产生部位为肝脏和肾脏，可特异性地作用于巨核细胞系的增殖和成熟分化，具体体现在诱导造血干细胞向巨核系分化；刺激巨核细胞的增殖和核内复制；增加巨核细胞的胞质底物，最终形成碎片；促进血小板的生成和释放功能性循环血小板。

在临床上，主要用于肿瘤放化疗相关的血小板减少症；外周血干细胞动员；干细胞移植后促进造血重建；免疫性血小板减少及HIV相关的血小板减少症。

在实体瘤化疗相关的血小板减少症中，适用于血小板$<50\times10^9$/L且临床上有出血倾向者。常规剂量为300U/(kg·d)，连续14天；当血小板计数$\geq50\times10^9$/L时，即应停用；当化疗中伴发白细胞严重减少或出现贫血时，本品可分别与G-CSF或EPO合并使用。

5. 其他　SCF刺激髓系、红系、巨核系及淋巴系造血祖细胞的增殖。LIF促进某些白血病细胞株的分化，促进胚胎干(ES)细胞的增殖，抑制ES细胞的分化。

(二)白细胞介素　将介导白细胞间相互作用的一些细胞因子命名为IL，研究发现，许多IL不仅介导白细胞相互作用，还参与造血干细胞、血管内皮细胞、成纤维细胞、神经细胞、成骨和破骨细胞等的相互作用(表20-10-2)。

IL-2能诱导和增强细胞毒活性，目前应用IL-2对肿瘤治疗效果得到证实，单独使用IL-2或与LAK细胞联合使用治疗肿瘤取得了一定的疗效；并适用于病毒感染、免疫缺陷病及自身免疫病的治疗。IL-2的副作用有发热、呕吐等，可导致水盐代谢紊乱和肾、肝、心、肺等功能异常，最常见、最严重的副作用是毛细血管渗漏综合征，使患者中止治疗。

IL-3又称为多能集落刺激因子，主要由活化的$CD4^+$ T细胞产生。其主要作用为促进骨髓中多能造血干细胞的定向分化与增殖，产生各种类型的血细胞。此外IL-3还可调节多种成熟细胞的生长、分化及相关的基因表达，如*c-myc*、*IL-2Rα*基因等。IL-3对早期阶段造血细胞的作用较广，可望用于放、化疗后患者骨髓功能的恢复。

IL-11由骨髓基质细胞分泌，其生物学作用主要有以

表 20-10-2 白细胞介素的特性

IL	曾用名称	产生细胞	效应
1	淋巴细胞活化因子(LAF)	单核巨噬细胞、树突状细胞、成纤维细胞、内皮细胞	T和B细胞的增殖和分化,刺激造血细胞,参与炎症反应
2	T细胞生长因子	活化的T细胞	T和B细胞的增殖分化,增强NK细胞,单核细胞杀伤活性
3	多集落刺激因子	活化的T细胞	多能造血干细胞和髓系祖细胞增殖,促进肥大细胞、嗜酸、嗜碱性粒细胞增殖与分化
4	B细胞刺激因子-1(BSF-1),B细胞生长因子-1(BCGF-1)	活化的T细胞	B和T细胞增殖,刺激造血祖细胞增殖与分化,诱导IgE、IgG产生
5	B细胞生长因子-2(BCGF-2)	活化的T细胞	促进B细胞增殖与分化,促进嗜酸性粒细胞增殖与分化,诱导IgA产生
6	B细胞刺激因子-2(BSF-2),B细胞分化因子(BCDF)	淋巴细胞、单核细胞、成纤维细胞	促进B细胞分化,刺激骨髓瘤细胞、刺激造血细胞,参与炎症
7	淋巴细胞生长素(LPO)	骨髓及胸腺基质细胞	促进前T、前B细胞增殖,促进成熟T细胞生长,促进血小板生成
8	中性粒细胞趋化因子(NCF) 粒细胞活化因子(NAF)	单核巨噬细胞、血管内皮细胞	中性粒细胞活化和趋化作用,T细胞趋化作用,促进血管生成,参与炎症
9	P40 肥大细胞生长增强活性T细胞生长因子(TCGFⅢ)	活化的T细胞	促进Th产生细胞因子,促进肥大细胞增殖,刺激造血细胞
10	细胞因子合成抑制因子(CSIF)	活化的T、B细胞,单核巨噬细胞	抑制Th产生细胞因子,促进胸腺细胞增殖,促进B细胞增殖
11	(—)	骨髓基质细胞	促进B细胞分化,刺激造血细胞,促进血小板生成
12	细胞毒性淋巴细胞成熟因子(CLMF)	B细胞	促进Tc、NK、LAK细胞杀伤功能,诱导细胞免疫
13	P600	活化的T细胞	抑制细胞因子分泌和表达,刺激B细胞增殖和CD23表达,诱导IgE产生
14		活化的T细胞	刺激B细胞增殖,抑制B细胞Ig的分泌
15	T细胞生长因子	T细胞	类似IL-2
16		T细胞、肥大细胞	$CD4^+$ T细胞、巨噬细胞的化学趋化因子,抑制T细胞的凋亡
17	mCTLA-8	$CD4^+$ 记忆T细胞	诱导上皮细胞、内皮细胞和成纤维细胞产生细胞因子
18	IGIF(IFN-γ诱导因子)	巨噬细胞	诱导T和NK产生IFN-γ

下几点:促进原始祖细胞的增殖,IL-11与IL-3、IL-4、SCF和G-CSF等可发挥协同作用,刺激多能造血干细胞、定向干细胞增殖;促进巨核细胞和血小板的生成,IL-11对巨核细胞和血小板生成的不同阶段均有刺激作用,增加巨核细胞集落数目,提高外周血小板的数量。

常用剂量为50μg(kg·d),于化疗结束后24~48小时开始或发生血小板减少症后皮下注射,疗程一般7~14天。使用期间应注意对毛细血管渗漏综合征的监测,如体重、水肿、浆膜腔积液等;值得注意的是,IL-11有诱发心律失常的副作用,因此对器质性心脏病患者,尤其充血性心衰

及心房纤颤、心房扑动病史的患者应慎重使用。

（三）干扰素　IFN 分为 IFN-α、IFN-β、IFN-γ，IFN-α 为多基因产物，有十余种不同亚型，生物活性基本相同。

1. IFN-α 和 IFN-β　两者来自同一个祖先基因，由相同的细胞在相同的刺激物诱导下产生，结合相同的受体，并发挥相似的生物学效应。它们共同具有：抗病毒作用；抑制某些细胞的生长，如抑制成纤维细胞、上皮细胞、内皮细胞和造血细胞的增殖，其机制可能是使细胞停留在 G_0/G_1 期、降低 DNA 合成、下调 *c-myc* 和 *c-fos* 等转录水平、下调某些生长因子受体表达；免疫调节作用，促进大多数细胞主要组织相容性复合物（MHC）Ⅰ类抗原的表达，活化 NK 细胞和杀伤性 T 淋巴细胞；抑制和杀伤肿瘤细胞。

2. IFN-γ　主要由活化 T 细胞产生，生物学活性有：诱导单核细胞、巨噬细胞、树突状细胞、皮肤成纤维细胞、血管内皮细胞、星状细胞等 MHCⅡ类抗原的表达，使其参与抗原提呈和特异性免疫的识别过程；促进巨噬细胞 FcγR 表达，协同诱导 TNF 并促进巨噬细胞杀伤病原微生物；协同 IL-2 诱导 LAK 活性，促进 T 细胞 IL-2R 表达；诱导急性期蛋白合成，诱导髓样细胞分化。

3. IFN 的临床应用　干扰素主要的作用表现在以下几个方面：通过干扰病毒蛋白合成，降解病毒 RNA，阻断病毒复制；延长增殖周期，调节癌基因表达水平，干扰肿瘤细胞代谢，加强细胞表面抗原表达及补体介导溶瘤作用，而起到抗肿瘤作用；加强巨噬、NK、T 细胞功能而发挥免疫调节作用；抑制造血细胞因子作用，从而发挥抑制造血的作用。

IFN 是第一个应用于临床的基因工程产品，主要用于肿瘤、病毒性感染等治疗。①治疗病毒性感染：IFN 对慢性活动性乙型肝炎、慢性活动性丙型肝炎、单纯疱疹病毒性角膜炎、带状疱疹、慢性宫颈炎、新生儿巨细胞病毒性脑炎以及鼻病毒和冠状病毒引起的普通感冒有一定疗效。②抗肿瘤：IFN 对多种肿瘤近期有良好疗效，如血液系统肿瘤、卡波西肉瘤、黑色素瘤等。

在血液病范畴，干扰素主要对毛细胞白血病、慢性髓细胞白血病有确切疗效，对多发性骨髓瘤、低度恶性淋巴瘤、真性红细胞增多症、原发性血小板增多症效果并不理想，有时在慢性淋巴细胞白血病也可选用。干扰素对慢性髓细胞白血病疗效肯定，已组合成标准方案（干扰素＋小剂量阿糖胞苷），可使 Ph 染色体甚至 *bcr/abl* 基因消失（15%～20%），延长患者的生存期。干扰素的剂量范围差异大。国外多数是 600 万 U/次，甚至超过 1000 万 U/次，但因剂量大，副作用大，国内多数应用 300 万 U/次，隔日皮下注射 1 次，疗程至少 3 个月才能评估效果，也可更长维持，维持剂量为每周 2 次皮下注射。其副作用发热、关节酸痛较普遍，有时可见局部皮疹。如在注射前 30 分钟服用解热镇痛药可减轻症状。

（四）肿瘤坏死因子　TNF-α 与 TNF-β 的生物学作用极为相似，主要包括杀伤或抑制肿瘤细胞；提高中性粒细胞的吞噬能力，增加过氧化物阴离子产生，增强抗体依赖性细胞介导的细胞毒（antibody-dependent cell-mediated cytotoxicity，ADCC）功能，刺激细胞脱颗粒和分泌髓过氧化物酶；抗感染，抑制病毒复制；作为内源性致热原，引起发热，并诱导肝细胞急性期蛋白的合成；促进髓样白血病细胞向巨噬细胞分化；促进细胞增殖和分化。

研究表明，TNF 对某些肿瘤具有明显的抑制作用，静脉注射（重组人肿瘤坏死因子）rhTNF 可使部分肿瘤缩小，瘤内注射可在局部出现坏死。但是由于副作用较大，临床应用困难。TNF 的副作用包括发热、头痛、恶心、呕吐、全身倦怠、肌肉酸痛等，高剂量时可导致休克、肾功能不全和 DIC 发生等。单独使用 TNF 用量大，不容易获得好的效果，患者常因不能耐受其副作用而中止用药。建立合理用药，将其他具有肿瘤抑制作用的细胞因子（如 IL-2、IFN 等）或某些抗肿瘤药物与 TNF 联合应用及治疗措施，可望降低用量，减轻副作用，达到最佳治疗效果。

（五）转化生长因子-β　TGF-β 是一种多效细胞因子，它通过抑制免疫活性细胞的增殖、调节细胞表型、抑制淋巴细胞的分化、抑制细胞因子产生，在免疫调节、造血、细胞分化、凋亡及某些疾病的发病机制方面起着关键作用。它在造血中起负调节作用。对红系祖细胞有直接抑制作用，抑制率为 95%～100%，且不受其他细胞因子的影响。在外源性 CSF 存在时，能抑制 CSF 对 BFU-E、CFU-E、CFU-GEMM 的刺激生长作用。另外 TGF-β 也是最有效的内源性淋巴细胞增殖和功能抑制剂，对白血病细胞有明显抑制作用。

参考文献

1. 周光炎. 免疫血液原理. 上海：上海科学技术出版社，2007.

2. 李扬秋. 血液肿瘤免疫治疗学——基础研究与临床应用. 北京：人民卫生出版社，2005.

第十一章　造血干细胞移植

董陆佳　陆道培

一、概　　述

（一）定义　造血干细胞移植（hematopoietic stem cell transplantation，HSCT）是恶性血液病和致死性非恶性血液病的根治性治疗。异基因 HSCT（Allo-HSCT）通过两个主要机制根治疾病：第一是大剂量细胞毒性药物或放疗的使用（移植前预处理）可以 3～5 个对数杀伤肿瘤细胞；第二，Allo-HSCT 还具有供者细胞介导的稳定持久的移植物抗肿瘤（GVT）或者移植物抗白血病（GVL）效应。成功的移植是指移植后供者细胞完全取代受者的造血和免疫功能。供者细胞与受者基质细胞形成稳定嵌合状态并且维系终生。

（二）HSCT 起源和发展　HSCT 的起源和发展是建立在造血干细胞（HSC）的发现、人类白细胞抗原（HLA）配型、放射损伤研究进展等前期工作基础上的。

1. HSC　1896 年首次报道采用骨髓输注挽救不可逆性骨髓损伤。1939 年骨髓细胞输注应用于临床治疗。1945 年 Ray Owen 观察到双胞胎小牛体内存在永久性造血组织混合嵌合体。20 世纪 50 年代中期，发现屏蔽脾可以使受到致死剂量照射的小鼠免于死亡。脾细胞输注以及随后的骨髓输注也具有同样作用。

2. 射线的发现　1895 年 Roentgen 发现伦琴射线，随后射线分次局部照射技术应用于临床肿瘤治疗。1945 年第一颗原子弹爆炸，触发了实验动物移植以及放射损伤的生物学研究。

3. 主要组织相容性复合物（major histocompatibility complex，MHC）　Miescher 和 Fauconnet 首先发现在多次输血或者妊娠妇女血中存在抗白细胞抗体。Thomas ED 和 Ferrebee J 等 1955 年开始进行临床骨髓移植研究。1958 年发现人类白细胞抗原（HLA）系统及其基因遗传规律。20 世纪 60 年代人们认识到，HSCT 的成功很大程度上取决于供受体之间的组织相容性相近程度。1963 年，Mathe G 等首次对白血病进行异基因骨髓移植（Allo-BMT）尝试。移植后患者生存 20 个月。1968 年，国外学者先后对遗传性免疫缺陷病儿童实施 Allo-BMT 并获得成功。患者均获长期生存。1981 年我国第一例白血病患者者经 Allo-BMT 获得长期存活。

（三）造血干细胞移植基础

1. 造血、非造血干细胞　干细胞根据功能可以分为造血干细胞（HSC）和非 HSC。非 HSC 如：间充质干细胞（MSCs）以及内皮祖细胞。其生物学特性和分化潜能仍在探索中。骨髓含有 HSC 和非 HSC。MSCs 多潜能的组织修复能力、多向分化、迅速体外扩增、细胞稳定性、强有力的旁分泌功能、可塑性等特点正在逐步得到公认。此外，MSCs 还具有确证无疑的细胞系间转换、细胞融合、转化分化能力等。MSCs 可以被教化（cultivated）以获得更大潜能。2002 年以来，大量数据提示，MSCs 具有肿瘤趋化性，MSCs 作为载体细胞可以应用于肿瘤细胞靶向治疗。

2. 主要组织相容性复合物（major histocompatibility complex，MHC）　人类的主要组织相容性复合物包括：红细胞 ABO 系统和人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）系统。HLA 是一组定位于人类第 6 号染色体短臂 P21 区上一系列紧密连锁的基因复合体所编码的抗原系统，包括三类相关联的抗原决定基因，即Ⅰ类抗原（class Ⅰ），Ⅱ类抗原（class Ⅱ）与Ⅲ类抗原（class Ⅲ）。Ⅰ类抗原有 HLA-A、B 与 C 三对等位基因；Ⅱ类抗原包括 DR、DQ、DP；Ⅲ类抗原是补体成分 C2、factor B、*C4a* 与 *C4b* 基因。HLA 具有高度多态性。HLA 新的基因座位及等位基因正在不断发现，每条染色体上不同座位基因紧密连锁在一起组成单倍型（haplotype），从亲代遗传给子代，每个基因座位上不同等位基因的产物表现在细胞膜上构成个体的 HLA 表现型（phenotype）。HLA 不同座位的等位基因之间有明显的连锁不平衡（linkage disequilibrium），因而 HLA 的基因型和表现型系统是相当复杂和庞大的。HLA-Ⅰ类抗原广泛分布在各种有核细胞表面。这种表达分布的普遍性赋予 HLA 抗原系统在接受还是排斥外来移植物中起到决定性作用。Ⅱ类抗原主要存在于免疫活性细

胞表面。Allo-HSCT应当尽量选择HLA相合供者。其中最为重要的HLA位点包括HLA-A、HLA-B、HLA-C、HLA-DRB1和HLA-DQ。同胞兄弟姐妹中，通常具有HLA相合供者的概率是25%；在没有HLA相合同胞供者的患者，在非血缘群体中找寻HLA上述主要位点相合供者的概率小于1/10 000。在一个拥有1千万非血缘志愿者库中，大约50%的患者可能找到HLA主要位点相合的供者。HLA的单倍体遗传方式，决定了在直系亲属——父母与子女之间HLA半相合（单倍体相合）。亲缘HLA半相合的概率在同胞之间占50%。近20年，亲缘HLA半相合也成为继同卵双胞、同胞HLA相合、非亲缘HLA相合（外周血、脐血）之后的移植供者来源。

3. 嵌合状态　移植使健康供者细胞取代受者的造血和免疫功能。供者细胞与受者基质细胞形成稳定嵌合状态并且维系终生。移植后嵌合状态可能有三种情况：完全供者型（移植成功）；完全受者型（移植失败），以及供受者混合型（过渡期）。后者多见于使用非清髓预处理方案患者。可以通过调整免疫抑制剂，供者细胞输注（DLI）使之变为完全供者型。嵌合状态检测采用：①基因学检测；②HLA分型，适用于供受者HLA有不相合的移植；③供受者性别不同可采用性染色体定量检测。其他方法有红细胞酶学检测、CD3嵌合率检测等。

自从20世纪60年代HSCT问世以来，得益于免疫抑制剂、抗生素、细胞动员剂、预处理药物以及方案的研发等，使得HSCT的救治成功率不断提高。全球每年接受移植的病例数估计为55 000～60 000例。总计接受HSCT移植的例数已经累计超过100万例。2002年以来，随着个体化预处理方案的普遍应用，亲缘半相合移植的成功，患者/供者选择标准的更趋合理化，组织配型技术的改进，非亲缘供者库的建立和扩充、可用的、高效的抗生素的研发及应用，支持治疗的进步，以及GVHD预防方案的改进等，所有这些均成就了HSCT水平的持续稳步提升。可移植的疾病种类扩大以及患者选择条件放宽使得更多的病例能够通过HSCT使疾病得到根治。HSCT在一些疾病治疗中已经成为一线和二线治疗，而不再是治疗的“最后选择”。

二、造血干细胞移植的种类及其评价

（一）移植的分类

1. 根据造血干细胞来源分为：骨髓、外周血（血液）、脐带血等。

2. 根据有无供者、供受者关系分类

（1）自体造血干细胞移植（autologous hematopoietic stem cell transplantation，Auto-HSCT）：是将自体正常或者疾病缓解期的HSC冻存起来。在患者接受大剂量化疗与放疗后可以回输这些HSC。所以，Auto-HSCT实际上是自身HSC支持。

（2）同基因造血干细胞移植（syngeneic hematopoietic stem cell transplantation，Syn-HSCT）：指同卵孪生者之间的移植。

（3）异基因造血干细胞移植（allogeneic hematopoietic stem cell transplantation，Allo-HSCT）：同胞HLA相合、亲缘HLA不全相合或者半相合、非亲缘HLA相合、非亲缘HLA不全相合等。

3. 根据供受体之间HLA配型分为：①HLA相合同胞移植；②HLA相合非亲缘移植；③亲缘HLA不全相合/半相合移植。

4. 根据有无细胞体外处理，可分为：未经体外处理、冷冻保存后、$CD34^{+}$细胞体外富集、T细胞去除后、单克隆抗体处理后、化疗药物体外净化、体外扩增后细胞以及基因修饰细胞等。

5. 根据移植前预处理方案分类

（1）清髓性移植：也称经典移植方案。如果没有外源性HSC补充，清髓强度使受者的造血系统功能3个月之内无法自身恢复。

（2）非清髓性移植：方案强度有所降低。在没有外源性HSC补充条件下，受者的造血系统功能3个月之内有可能自身恢复。由于非清髓性方案强度具有显著的个体化，预处理强度差异甚大。从减低强度预处理（dose-reduced transplant）到微小移植（mini-transplantation）预处理强度跨度较大，使用药物和剂量均不统一。

（二）移植类型及其评价

1. 自体造血干细胞移植（autologous hematopoietic stem cell transplantation，Auto-HSCT）　是指患者自身的造血干细胞（骨髓或者外周血）采集后冷冻保存，在给予大剂量放化疗之后回输给患者以重建造血。Auto-HSCT克服了放化疗的血液毒性，使得可耐受的治疗剂量大大提高，肿瘤杀伤疗效也会显著提高。与Allo-HSCT比较，由于Auto-HSCT无须供者，不会并发移植物抗宿主病（GVHD），移植相关性合并症较轻微，移植风险低。常见适应证：淋巴瘤、多发性骨髓瘤、实体肿瘤等。复发是移植后主要问题。移植物体外纯化技术可以清除移植物中的恶性细胞，降低恶性细胞再植入。但是这类技术无助于清除患者体内的恶性细胞。Auto-HSCT后复发的主因是缺乏异基因移植物介导的GVH作用。

2. 外周血干细胞移植（peripheral blood stem cell transplantation，PBSCT）　PBSPCT的发展始于20世纪80年代初，人们发现化疗或者使用硫酸葡聚糖可以增加外周血液循环中的HSC数量。由于粒细胞刺激因子（G-CSF）的研发以及血细胞分离机的问世，可以从外周血采集获取HSC，在这种情况下，供者无须通过麻醉采集骨髓，所以该技术被广泛接受。最初应用于Auto-HSCT，1995年后作为一种新技术用于Allo-HSCT，由于其植入迅速、粒细胞、

血小板恢复快，所需支持治疗需求少，因而近年有逐步取代骨髓移植（BMT）的趋势。但是在 Allo-HSCT 领域，大样本荟萃分析显示，虽然 PBSCT 在成人移植后，造血重建迅速，在复发率降低、无病生存率（DFS）提高方面具有优势，但是总体生存（OS）率与 BMT 相似，更适用于移植前处于疾病进展期或者有复发倾向的病例。常规采用 G-CSF 作为动员剂。普乐沙福（plerixafor，Mozobil）是美国 FDA 批准用于 Auto-HSCT 患者的 HSC 动员剂。G-CSF＋普乐沙福联用的动员效果优于单用 G-CSF。

3. 非亲缘供者造血干细胞移植（unrelated donor hematopoietic stem cell transplantation，URD-HSCT）　由于同胞兄弟姐妹中，HLA 相合仅有 25%的概率。所以，寻求同胞 HLA 相合供者以外的供者源至关重要。美国骨髓供者登记处拥有注册 URD 数超过 1 千万人份。脐血库存量约 9 万份；欧洲脐血库也有相似的非血缘供者库和脐血库存。我国大陆 URD 登记处，即中国造血干细胞捐献者资料库---中华骨髓库，至 2011 年年底，入库数据超过 128 万人份，造血干细胞捐献超过 2142 例。无血缘供者选择需以 HLA-A、-B、-C，DRB1，DQB1，DPB1 基因分型技术为标准，也就是以高分辨结果为依据，判断供受者 HLA 相合程度。

4. 亲缘半相合移植　为扩大 Allo-HSCT 供者源，使得更多患者能够通过移植根治疾病，自 20 世纪 80 年代以来，亲缘半相合移植应用研究成为热点。2000 年，国内首例父供子亲缘半相合移植获得长期生存。为克服 HLA 单体不相合存在的 GVHD 和植入失败等高度危险性，移植预处理方案和 GVHD 预防方案中需要采用体外或体内去除 T 淋巴细胞的方法。国内外有数十个移植中心相继报道了亲缘半相合移植结果，累计报道逾千例病例。我国亲缘半相合移植后长期生存率已经与 HLA 相合移植近似，移植后 5 年 OS 率＞50%。

（三）非 HSC 的治疗作用　在 HSCT 同时，非 HSC 如间充质干细胞、树突状细胞、基因修复工程细胞等，也可用于治疗。这些细胞具有组织修复、辅助免疫重建、修复基因缺陷等作用。已经成功地用于治疗心肌梗死、糖尿病、神经细胞发育缺陷、严重的皮肤病、肝脏病、神经肌肉退行性变、骨折不愈合、老年病等非造血免疫系统疾病等。MSCs 在 HSCT 领域具有促进植入、GVHD 防治以及治疗遗传代谢性疾病等作用。加之新近发现的 MSCs 潜在的肿瘤趋化作用，显著扩展了干细胞移植的适应证范围。近年来，针对于遗传性疾病治疗的宫腔内细胞移植也已经应用于临床并且获得良效。

三、造血干细胞移植的适应证和禁忌证

（一）移植的适应证

1. 具有高危预后因素的恶性血液病是最主要的移植适应证。对于那些非移植治疗难以获得长期生存的恶性血液病患者，应及早安排 HSCT 专科咨询，使患者的治疗具有连贯性，以期寻求最好的治疗效果。恶性血液病患者有如下情况者应积极安排 HSCT 事宜。

（1）难治或者复发性白血病。初治急性白血病患者标准化疗两个疗程后未缓解或缓解后复发者。

（2）初发急性白血病伴有高白细胞或者显著组织浸润，髓外病变。预计非移植治疗难以长期生存者。

（3）确诊为骨髓增生异常综合征（MDS），国际预后积分系统（International prognostic scoring system，IPSS）评估为中危Ⅱ或高危者。MDS 是多潜能 HSC 疾病，非移植治疗不能根治本病；Allo-HSCT 移植后可介导较显著的 GVL 作用。

（4）病初即具有不良预后的细胞遗传学/分子生物学异常的白血病。如：ALL 伴有 Ph′（＋），t(9；22)；白血病伴有 FLT3-ITD（FMS-related tyrosine kinase 3-internal tandem duplication），*CEBPA*（CCAAT/enhancer binding protein）、NPM1，*TET2*，*ASXL*，*AML1*/*RUNX1*，以及 *WT1*，*K-RAS* 基因突变 11q23/*MLL*-rearranged 等。

移植时机：移植前疾病病期对于预后至关重要。急性白血病缓解期和慢性粒细胞白血病慢性期（CML-CP）进行移植疗效最佳。诱导化疗 1～2 个疗程使白血病获得缓解后，加巩固化疗 1～2 个疗程是实施 Allo-HSCT 的最佳时机。

2. 具有移植适应证的疾病种类见表 20-11-1。

表 20-11-1　自体造血干细胞移植（Auto-HSCT）/异基因造血干细胞移植（Allo-HSCT）适应证

恶性疾病	非恶性疾病
急性髓细胞白血病	系统性红斑狼疮（SLE）
慢性淋巴细胞白血病	多发性硬化（MS）
多发性骨髓瘤和其他浆细胞瘤	糖尿病
	免疫性血小板减少症（ITP）
霍奇金淋巴瘤（HL）CR1	
非霍奇金淋巴瘤（NHL）	系统性硬化（SS）
实体肿瘤：肾细胞癌、乳癌、神经母细胞瘤、肉瘤、卵巢癌、小细胞肺癌、非小细胞癌、生殖细胞瘤、胶质瘤等	类风湿关节炎
	幼年特发性关节炎
	原发性自身炎症综合征（primary auto inflammatory syndrome）

有些疾病只能通过异基因移植根治（表 20-11-2）。

（二）移植的禁忌证　传统上认为，有下述进展性疾病者不适于移植。

1. 活动性感染　活动性艾滋病（HIV）、乙型肝炎（HBV）、丙型肝炎（HCV）等病毒感染；结核、麻风、梅毒等；严重的未控制的细菌、真菌、寄生虫感染。

2. 严重精神神经病。

3. 严重器质性病变　心、肝、肾、肺功能衰竭。

表 20-11-2　Allo-HSCT 移植适应证

恶性疾病	非恶性疾病
慢性髓细胞白血病(CML)	重型再生障碍性贫血(SAA)
骨髓增殖性肿瘤(MPN)	阵发性睡眠性血红蛋白尿(PNH)
急性髓细胞白血病(AML)	地中海贫血、镰状细胞病等
急性淋巴细胞白血病(ALL)	范可尼贫血
骨髓增生异常综合征(MDS)	性联重症联合免疫缺陷病(SCID)和无球蛋白血症
治疗相关性 AML/MDS	先天性角化不良
青少年(Juvenile)慢性髓细胞白血病	Shwachman-Diamond 综合征
慢性淋巴细胞白血病预后不良者	Wiskott-Aldrich 综合征(WAS)
继发性白血病	Chédiak-Higashi 综合征
霍奇金淋巴瘤/非霍奇金淋巴瘤(中、高恶性)	家族性噬血细胞综合征(HLH)、先天性红细胞生成异常性贫血、胰腺和骨髓功能不全综合征等
多发性骨髓瘤和其他浆细胞瘤	代谢病：Hurler 综合征、婴幼儿骨硬化症、X 连锁淋巴组织增生(XLP)、岩藻糖代谢病、糖原蓄积病、戈谢病、腱黄瘤、黏多糖病、肾上腺脑白质营养不良等
噬血细胞性淋巴组织细胞增生症	慢性肉芽肿
实体肿瘤：肾细胞癌、神经母细胞瘤、肉瘤、卵巢癌、小细胞肺癌等	严重自身免疫性疾病
	事故性急性放射病

4. 其他需要先行处理的病灶和疾病。

5. 高龄　高龄是移植的高危因素。具体的年龄限制应根据患者的具体情况由移植医师的经验决定。

四、供者选择和造血干细胞的采集、动员和纯化

（一）供者选择

1. 首选 HLA 相合同胞和 HLA 相合同卵双胞胎供者。

2. 在无上述供者可选的条件下，联系 URD 查询。①中华骨髓库和台湾慈济供者库是常用资源。②非血缘脐血：我国已经有 10 余家脐血库可用。

3. 亲缘 HLA 半相合(单倍型)供者　亲缘半相合移植疗效逐年提升，移植后生存率已经等同于同胞 HLA 相合移植疗效。由于无须耗时等待 URD 查询，移植后可以按需再次提供 HSC 满足治疗所需，所以适用于因病情需要尽快移植或者复发高危患者。移植后复发率较低。

4. 其他因素　除 HLA 配型之外，应优先选择：①无输血史的男性供者；②无输血史的未孕女性供者；③年轻供者；④ABO 血型相合供者；⑤在 CMV 血清学(-)患者，应尽可能选择 CMV 血清学(-)供者。

（二）造血干细胞的动员、采集和纯化、回输

1. 动员　是指将造血干细胞动员到外周血。在自体干细胞移植时，动员方案常用化疗加粒细胞刺激因子(G-CSF)；而在异基因移植供者，动员剂单用 G-CSF。常规剂量为 5～8μg/kg；疗程 3～5 天。剂量超过 10～16μg/kg 并不能提高动员效果。正常供者通常在动员后第 3 天 $CD34^+$ 细胞在外周血中增加，第 4、5 天达到最高值。采集日期常选择动员后第 3～5 天，近年在 Auto-HSCT，虽然 $CD34^+$ 细胞$(1\sim3)\times10^6$/kg，甚至$(5\sim6)\times10^6$/kg 均有报道，但是 $CD34^+$ 细胞$\geqslant2\times10^6$/kg 作为造血干细胞动员和采集标准已为大多数移植中心所接受。在 Auto-HSCT，动员方案：①单用 G-CSF 5～8μg/kg，疗程 3～5 天；②化疗＋G-CSF：方案中以环磷酰胺(CY)＋G-CSF 或者 CY＋鬼臼乙苷(VP16)＋G-CSF 较为常用。可根据疾病诊断、化疗效果，设计 Auto-HSCT 的动员方案。在 Allo-HSCT，供者是健康人，造血干细胞动员采用 G-CSF，常规剂量为 5～8μg/kg，疗程 3～5 天。

2. 采集　采用细胞分离机，循环血量 7～10L，采集时间 1～3 小时。采集细胞计数 $CD34^+$、$CD3^+$ 细胞含量。通常 $CD34^+$ 细胞量应$\geqslant2\times10^6$/kg。

3. 体外纯化　在 Auto-HSCT，为了减低移植物中的肿瘤细胞污染，达到减低移植后复发之目的。将化疗药物、抗肿瘤单抗等加入移植物，以清除移植物中混入的恶性细胞。美罗华体外纯化用于套细胞淋巴瘤，移植后 3 年生存率 50%。$CD34^+$ 细胞纯化富集，适用于 $CD34^-$ 的恶性疾病。尤其适用于实体肿瘤，如乳腺癌、肾癌、生殖系统癌症以及淋巴瘤等。

4. 回输　采集后的外周血和骨髓造血干细胞采用静脉输注。脐带血输注时，除采用静脉输注以外，也可采用经主动脉输注的途径。当输注肝素抗凝的骨髓液时，必须同步另开静脉通路输入适量的鱼精蛋白锌以中和肝素。由于骨髓血上层会有脂肪小粒，这些含有脂肪小粒的悬浮物在输注时应避免输入以防止脂肪栓。

如果供受者 ABO 血型不合属于主要不合者(major in-

compatible)，则须对供者骨髓血细胞进行去红细胞和去血浆处理，常规方法是：在骨髓液中加羟乙基淀粉液，使红细胞自然沉淀、去除、然后将位于细胞层顶部的富含造血干细胞、白细胞与血小板的部分悬浮后输给患者。如果供者是O型，而其血清抗A和抗B的滴度很高(1∶260以上)，则在输注骨髓液之前，须离心清除骨髓液中的大部分血浆。经细胞分离机采集的外周血中，由于每袋绝对红细胞含量少于10ml，因而供受者ABO血型不合时，无须去红细胞处理。

5. 移植后血制品输注　移植后至一年内，为防止输血相关性GVHD，保护受者免疫系统功能免受外源性抗原干扰，Allo-HSCT受者所接受的血液成分应经过照射剂量≥15Gy的辐照以及高效滤器(进口血小板滤器、红细胞滤器)滤过，以防止输血后GVHD。经过高效滤器滤过，使血制品输注前达到少白细胞血制品标准：残留白细胞计数＜10^5/U。自体移植患者的血制品可以仅使用高效滤器滤过。

五、移植前受者的准备和预处理

(一)移植前需要考虑的问题　需要了解和考虑下述移植相关性问题，并建议患者进一步咨询移植专科医师。表20-11-3中所列移植相关问题供参考。

表20-11-3　移植前需要评估和考虑的问题

一、移植前	4. 急性移植物抗宿主病(GVHD)
1. HSCT适应证有无	5. 慢性GVHD
2. HSCT禁忌证有无	6. 肠道血栓性微血管病(TMA)
3. 移植类型：自体、异体	7. 感染合并症：细菌、病毒、真菌、结核等
4. 异体：供者选择	8. 原发病复发风险评估
5. 预处理方案强度：清髓性还是非清髓性？减低强度预处理？	9. 营养不良，骨质疏松症
6. 疾病病期：早期、中期、进展期	10. 抗体相关性器官特异性自身免疫性疾病：甲状腺炎、免疫性血小板减少症(ITP)、自身免疫性溶血性贫血(AIHA)、重症肌无力等
7. 移植时机：急性白血病以2～4个疗程化疗后移植为最佳	四、全身状态/伴随疾病评估
二、预处理相关性风险	1. 年龄
1. 恶心、呕吐、腹泻	2. 伴随疾病
2. 黏膜炎、口咽疼痛	3. 器官功能
3. 水钠潴留	4. 移植前放化疗
4. 静脉阻塞综合征	5. 是否是二次移植
5. 肝肾器官毒性	6. 营养状态
6. 骨髓抑制、全血细胞减少并发感染	7. 有无活动性感染
7. 化疗相关性出血性膀胱炎	8. 输血史
8. 需要输血支持	9. 药物过敏史
9. 脱发和皮肤色素沉着	五、其他相关事宜
10. 影响生育	1. 治疗费用是否充足
11. 白内障可能	2. 生殖细胞冷冻
12. 继发性肿瘤	3. 移植受者自身护理及饮食指导
三、移植相关性风险及合并症	4. 不良嗜好纠正：戒烟、戒毒、不能嗜酒
1. 输注反应	5. 出院随访计划书
2. 植入失败或者移植排斥	6. 移植后生存质量
3. 免疫抑制剂的使用，副作用	7. 临床研究分组设计

(二)移植预处理方案　移植预处理的目的主要有两个方面，即最大限度地降低肿瘤负荷以及介导足够的免疫抑制，使供者细胞顺利植入。20世纪70年代后期对于Allo-HSCT后伴随的GVL/GVT作用逐渐引起人们关注。移植后供者细胞输注(DLI)更可以加强这种GVL/GVT作用；介导移植物对于肿瘤微小残留病(MRD)的清除作用，降低复发风险，从而使那些因高龄或者伴随疾病而无法接受经典预处理的患者受益，扩大了Allo-HSCT的适用范围。预处理方案可以分为清髓性(经典)方案和非清髓性方案。

移植以HSCT的细胞输注日定为0天，移植前天数计为负天数，移植后天数计为正天数。

(1) 清髓性(经典)方案：方案设计原则是采用主要器官可耐受的最大剂量，以最大限度地降低肿瘤负荷。预处理的毒性根据除造血系统之外的九项主要器官功能进行评估，这九项主要器官包括：心、膀胱、肾、肺、肝、黏膜、中枢神经系

统、消化系统以及皮肤。器官毒性分为0～4度。清髓性方案可以引起3度以上器官毒性。而在造血免疫系统则产生致死性毒性，如果没有外源性HSC补充，清髓强度使受者的造血系统功能3个月之内无法自身恢复。清髓性（经典）方案举例如下：环磷酰胺（cyclophosphamide，Cy）＋全身照射（TBI）、白消安（busulfan，Bu）＋Cy（BuCy）；阿糖胞苷（Ara-C）＋BuCy、阿糖胞苷＋Bu氟达拉滨（Ara-C＋BuFlu）等。

具体方案有：①TBI＋CY：全身分次照射12Gy（multi-fractionated TBI 12Gy）＋Cy 120mg/kg，分两天给药；②BuCy：Bu 16mg/kg，分4天＋Cy 200mg/kg，分4天；③其他还有以TBI、BU、亚硝基脲（nitrosoureas）、美法仑（Mel）、塞替派（thiotepa，TT）、依托泊苷（足叶乙苷，etoposide）等为主的移植预处理方案。在非恶性疾病，例如再生障碍性贫血（AA），常用以免疫抑制剂为主的预处理方案。如：Cy＋ATG。北京-上海道培医院常用的预处理方案如表20-11-4所示。

表20-11-4　北京-上海道培医院常用的预处理方案

1. 同胞HLA相合

   方案A：Ara-C＋Bu＋Cy＋司莫司汀（semustine，MeC-CNU）

   Ara-C 2g/（m^2·d）×2d，－11d，－10d

   Bu 1mg/kg，po q6h×3d，－9d～－7d

   Cy 1.8g/（m^2·d）×2d，－5d，－4d

   MeCCNU 200mg/m^2（或BCNU 250mg/m^2）×1次，－3d

   方案B：Ara-C＋Bu＋Flu＋MeCCNU

   Ara-C 2g/（m^2·d）×2d，－11d，－10d

   BU 1mg/kg，po q6h×3d，－9d～－7d

   Flu 30mg/（m^2·d）×4d，－5d～－2d

   MeCCNU 200mg/m^2（或BCNU 250mg/m^2）×1次，－3d

2. URD/亲缘半相合

   方案C：Ara-C＋BuCy＋ATG＋MeCCNU

   在方案A基础上加用ATG（即复宁2.5mg/（kg·d），或者费森尤斯5mg/（kg·d）×3d或×4d，－5d～－2d

   方案D：Ara-C＋BuFlu＋ATG＋MeCCNU

   在方案B基础上加用ATG（即复宁2.5mg/（kg·d），或者费森尤斯5mg/（kg·d）×3d或×4d，－5d～－2d

注：Cy：环磷酰胺；Flu：氟达拉滨；MeCCNU：洛莫司汀（环己亚硝脲）；Ara-C：阿糖胞苷；Bu：白消安（马利兰）；ATG：抗胸腺细胞球蛋白；URD：非亲缘移植

（2）非清髓性方案：其清髓强度低于经典方案；如果没有外源性HSC补充，方案强度容许受者血细胞3个月之内自身恢复。有些预处理方案使用后，患者甚至不伴有可见的器官毒性，造血系统受抑十分轻微。典型方案例如：Flu＋美法仑（马法兰，melphalan，Mel）低剂量、Flu＋Bu低剂量、TBI 200cGy＋抗胸腺细胞球蛋白（ATG）低剂量、TBI 200cGy＋Bu低剂量、TBI 200cGy＋Flu低剂量以及单用TBI 200cGy等。该预处理方案并不摧毁骨髓，而是通过对受者进行一定强度的免疫抑制，以使供者细胞植入，从而发挥持久的、强大的GVL/GVH作用。其低或无预处理相关毒性的优越性可以使高龄或有医疗问题的患者也能从移植治疗中获益。通过GVT/GVL效应成功根治癌肿已在许多恶性血液病和实体肿瘤中得到证实。一些非恶性血液病，例如，在地中海贫血，采用非清髓的预处理方案可以显著降低移植相关性死亡率（TRM）。据国际骨髓/血液移植研究中心（CIBMTR）2011年统计，接受减低强度预处理的病例数已经占全部Allo-HSCT病例的40%，成为55岁以上病例的主要移植方案选择。

减低强度预处理方案：减低强度预处理方案具有多样化、个体化趋势。尚无公认定式。本文就已报道的较为常用的方案列举于表20-11-5。

（3）延长预处理天数、强度不减的预处理方案：预处理方案的设置需要考虑两个方面：强的预处理毒性可能增加TRM；而清髓性作用过弱会增加移植后复发风险。延长时间（预处理天数延长至15天）、强度不减的预处理方案适用于白血病未缓解/复发高危，同时又因高龄或伴随疾病无法耐受清髓性移植的患者。

（三）常用GVHD预防方案　环孢素（CsA）＋短疗程甲氨蝶呤（MTX），或者CsA＋短疗程MTX＋吗替麦考酚酯（霉酚酸酯，MMF）。

1. CsA＋短疗程MTX　适用于HLA同胞相合移植。CsA 3mg/（kg·d），静脉给药－5天开始给药，根据血药浓度调整给药量。待患者能够耐受口服，改为口服，口服剂量为静脉给药量的2～3倍。给药时间由医师根据GVHD、感染、免疫重建状况等决定减量和停药时间。MTX 15mg/（m^2·d），＋1天给药；10mg/（m^2·d），＋3天、＋6天各1次。

2. CsA＋短疗程MTX＋MMF　适用于URD或者亲缘半相合移植。CsA和短疗程MTX同上，MMF 15mg/（kg·d），分两次口服，－2天～＋14天给药。在接受含Flu＋ATG预处理方案者，短疗程MTX可以减低剂量或者不用。

六、造血干细胞移植并发症的识别和防治

（一）移植早期并发症　移植后100天内发生，常见有：①中心静脉插管意外。②ATG变态反应。③静脉导管感染。④植入失败，造血重建延迟或失败。⑤超急性移植物抗宿主病（GVHD）：移植后14天之内出现。⑥口腔溃疡以及黏膜炎。⑦肠道菌群失调。⑧CMV血症或CMV疾病；其他病毒感染：单纯疱疹病毒（HSV）、BK病毒（BKV）、腺病毒（ADV）、EB病毒（EBV）等。⑨中性粒细胞

表 20-11-5　减低强度、非清髓方案(reduced-intensity and nonmyeloablative conditioning)

方案	组　成	剂　量	总剂量
FluBuThy	氟达拉滨	30mg/(m²·d)×5d	150mg/m²
	马利兰	3.2mg/(kg·d)×4d	12.8mg/kg
	抗胸腺球蛋白(即复宁)		4.5mg/kg,
TBI+Flu	全身照射	200cGy×1d	200cGy
	氟达拉滨	30mg/(m²·d)×3d	90mg/m²
BuFluThy	马利兰	0.8mg/kg×1d,－7d;0.8mg/kg q6h×2d,－6d,－5d(目标浓度 900～1100μmol/min)	7.2mg/kg
	氟达拉滨	30mg/(m²·d)×6d	180mg/m²
	抗胸腺球蛋白(即复宁)	2.5mg/(kg·d)×4d	10mg/kg
Clo+Bu	白消安(马利兰)	3.2mg/(kg·d)×4d,－5d～－2d	12.8mg/kg
	氯法拉滨	20mg,30mg 或 40mg/(m²·d)×5d,－6d～－2d	100～200mg/(m²·d)
Cy fTBI	环磷酰胺	60mg/(kg·d)×2d,－7d,－6d	120mg/kg
	分次全身照射	330cGy/d×3d(剂量率 12cGy/min+肺部屏蔽),－3d,－2d,－1d	9.9Gy
TLI+ATG	分次全身淋巴区照射	80cGy/d,－11d～－7d,－4d～－1d(－1d,2 次照射)	8Gy
	抗胸腺球蛋白(即复宁)	1.5mg/(kg·d)×5d,－11d～－7d	7.5mg/kg

注:抗胸腺球蛋白(Thy):即复宁;fTBI:分次全身照射;Col:氯法拉滨;TLI:全身淋巴区照射

减少伴发热。⑩急性 GVHD。⑪急性肺部损伤。⑫肝静脉阻塞综合征。⑬出血性膀胱炎。⑭肠道感染、水电解质紊乱、营养不良。⑮器官功能损伤(心、肝、肾)。⑯早期复发。以下就造血重建与植入失败、急性 GVHD 以及感染并发症的防治作一简述。

1. 造血重建、植入失败与移植物功能不良

(1) 造血重建:移植后中性粒细胞(ANC)恢复达到 0.5×10^9/L 而且连续三次检查不低于该数值即 ANC 重建;正常情况下重建时间是第 9～15 天。血小板恢复达到 20×10^9/L 而且在一周以上不输血小板情况下连续 7 次检查不低于该数值即血小板重建。正常情况下所需时间是 28 天内。

(2) 植入失败:①原发性植入失败:移植后 28 天以上 ANC 仍未达标,移植后嵌合状态示受者型嵌合,表明由于移植排斥导致原发性植入失败。②继发性植入失败:指植入后出现至少两个细胞系植入失败或者被排斥。移植后嵌合状态示,原有供者型嵌合转为受者型嵌合。供者细胞被排斥。植入失败在 Allo-HSCT 较 Auto-HSCT 多见。常见原因:供受者之间基因差异性、药物副作用、原发病进展、所移植细胞数量不够或者质量问题(供者高龄或者造血免疫细胞功能低下)、药物、感染以及严重 GVHD。处理:移植前供者选择要慎重,移植细胞最好有多余部分冷冻保存有备无患,积极防治感染和 GVHD,移植 45 天后可以谨慎选择供者淋巴细胞输注(DLI)或择期二次移植。

(3) 移植物功能不良(造血免疫功能不良):表现为造血、免疫功能低下。与上述植入失败不同,移植物功能不良是在完全供者型嵌合状态下,供者细胞未能在受者体内重建适宜的造血、免疫功能。移植物功能不良同样可分为原发性和继发性。原因大体同上,但是感染因素和 GVHD 最为常见,如:CMV、EBV、HPV-B19、HHV-6 病毒感染,严重真菌感染等。治疗主要针对病因,控制感染和严重 GVHD。部分患者治疗后可以出现造血恢复。如果病因去除后仍未纠正造血不良,可以输注供者骨髓或外周血细胞,输注细胞前无须或者仅用轻微预处理即可,通过供者细胞补充以纠正造血不良。

2. 移植物抗宿主病　移植排斥(rejection)与移植物抗宿主反应(graft versus host reaction,GVHR)是供者与受者之间主要组织相容性抗原(MHC)和次要组织相容性抗原(miHA)不合所引起的排异反应的两个方面(两个矢量):移植物抗宿主(GVH)以及宿主抗移植物(HVG)。Billinghan 等最早提出了移植后发生移植物抗宿主病(GVHD)的三个必要条件:①移植物中必须含有免疫活性细胞;②宿主必须具有供者细胞所不具备的 MHC 抗原,导致供者移植物对于这些异体抗原发动攻击;③宿主处于免疫抑制状态,因而不能完全固定抗原,不能对供体移植物组织有效的免疫攻击,至少在时间上使移植物能够对宿主发

动有效的免疫攻击。急性移植物抗宿主病(acute graft-versus-host disease,aGVHD)在移植后100天内发病。受影响的组织与内脏主要为皮肤、胃肠道、肝脏等。一般采用的分类标准见表20-11-6、表20-11-7。

表20-11-6　改良Glucksberg aGVHD分级(Consensus标准)

严重度	皮肤(体表%)	肝(胆红素/dl)	肠
1+	皮疹<25%	2～3mg	腹泻>10ml/(kg·d)
2+	25%～50%	3～6mg	腹泻>20ml/(kg·d)
3+	>50%	6～15mg	腹泻>30ml/(kg·d)
4+	全身皮疹、大疱及大片脱屑	>15mg	严重腹泻,腹痛可伴肠梗阻
分级	**皮肤(体表%)**	**肝脏**	**肠**
Ⅰ	1～2度	–	–
Ⅱ	3度	1度	1度
Ⅲ	–	2～3度	2～3度
Ⅳ	4度	4度	–

表20-11-7　国际骨髓移植登记处急性GVHD分级指南

分级	器官受损严重程度		
	皮肤	肠	肝
A	1度	–	–
B	2度	1度或2度	1度或2度
C	3度	3度	3度
D	4度	4度	4度

注:表中1～4度评分依据参见表20-11-6

aGVHD的一线治疗是甲泼尼龙(MP)+CsA。考虑到伴随严重感染并发症高发,MP剂量建议按照0.5～1mg/(kg·d)。最大剂量2mg/(kg·d),不建议超剂量使用。达到预期疗效后,可根据病情,开始按每3～5天减量一次,每次减量10%,逐步剂量递减。二线药物:巴利昔单抗[舒莱,1mg/(kg·d),第1、4、7、14、21天分别给药1次]、达利珠单抗(赛尼哌,每次1mg/kg,每14天给药1次,5次为一疗程)。可以根据病情增减给药次数。在有活动性感染患者,不建议使用。

3. 移植后感染并发症　是移植相关性死亡率(TRM)的主要原因。主要防治措施:移植前清除受者体内感染病灶、全环境保护、入住洁净病房、移植后定期监测病毒活化以及其他病原学调研,及时发现和处理感染病原体等。①巨细胞病毒感染:移植预处理期间常规使用更昔洛韦(−9d～−2d)。−2d后停用;0d开始常规使用阿昔洛韦;如果检测病毒阳性,应在减停免疫抑制剂的同时,采用更昔洛韦或者可耐常规治疗两周;两周后根据病情改维持治疗1～3个月。在怀疑CMV间质性肺炎(CMV IP)患者,应加用人丙种球蛋白(IVIG)静脉给药,以提高救治成功率。②细菌感染:避免无指征使用抗生素,常规给予益生菌制剂以维系正常肠道菌群;在粒减(粒细胞减少)或者粒细胞缺乏(粒缺)期合理使用抑菌性或者杀菌性抗生素;注重病原体分离和鉴定、体外药敏试验。在高度怀疑中心静脉导管感染的情况下,及时控制G^-细菌感染,必要时及时拔管。③抗真菌:在移植前未感染真菌的患者,在预处理和移植后低细胞期,常规采用氟康唑或者棘白菌素类药物;移植前已经感染真菌的患者,需要根据情况采用两性霉素B或者伏立康唑等杀菌性抗真菌药物。预处理期间药物和剂量选择需要考虑药物相互作用以及器官毒性。

(二)移植晚期并发症　①慢性GVHD,是指发生在移植100天后的GVHD。可分为局限性和广泛性(全身性、严重性),慢性阻塞性肺疾病和硬皮病就是较为常见的严重慢性GVHD类型。②免疫功能低下伴感染。③不孕不育。④白内障。⑤生长障碍与内分泌紊乱。⑥甲状腺功能低下。⑦疾病复发。⑧继发肿瘤等。

慢性GVHD(cGVHD):是最为严重的影响移植后患者生存质量的并发症。发生率20%～70%。主要受累器官是皮肤、肝、肺。cGVHD可分为局限性和广泛性。典型的治疗过程需要经历1～3年。慢性GVHD尽管减低了疾病复发率,但是可引起较高的非复发死亡率,所以是移植后期的一个主要死因。此外,继发性肿瘤,尤其是口腔和皮肤肿瘤在cGVHD更为多见。慢性炎症、长期使用免疫抑制剂、免疫功能紊乱可能诱发新的恶性疾病。cGVHD的主要后果是受累器官和组织损伤,以及功能障碍所引起的生存质量下降。防治措施:①在女供男的供受者对中,避免高龄经产女性作为供者。②预处理方案中含ATG可降低严重cGVHD的发生率。③治疗上注意感染并发症的防治和营养支持。④在cGVHD慢性阻塞性肺疾病和硬皮病,应注意真菌防治、肺功能训练、体能训练以及免疫抑制剂的合理应用。⑤长期服用大环内酯类药物以及改善微循环药

物。⑥免疫抑制剂：一线治疗：MP+小剂量CsA。耐药病例可选择二线药物：MMF、西罗莫司(雷帕霉素)、沙利度胺(反应停)等。

七、HSCT的疗效

(一) 资料来源和总体结果

1. 移植例数　据国际骨髓及外周血移植研究中心(Center of International Blood and Marrow Transplant Research，CIBMTR)，欧洲骨髓及外周血移植组(European Blood and Marrow Transplant Group，EBMT)，骨髓及外周血移植世界网(Worldwide Network for Blood and Marrow Transplantation，WBMT)以及亚太地区骨髓及外周血移植组(Asia Pacific Blood and Marrow Transplant Group，APBMT)2009年统计，Auto-HSCT和Allo-HSCT的年度移植例数分别为33 000例和27 000例。由于统计区域的限制，实际病例数可能更多。

2. 移植物来源　动员后PB是主要移植物来源，在儿童和成人分别占到91%和98%。

3. 移植患者的年龄限制上调。在Auto-HSCT和Allo-HSCT，50岁以上病例分别占到65%和34%。而60岁以上病例分别占到34%和12%。最近20年，越来越多的高龄患者接受了移植治疗，这与减低强度的预处理方案使用以及支持治疗技术的改进有关。

4. 疾病诊断与移植类型　Auto-HSCT组：乳癌病例在1990年前多有报道。1999年后淋巴系统恶性疾病成为Auto-HSCT的主要病种。加之预处理方案的不断改进和移植年龄的拓宽(≥60岁)，移植例数有逐年增加趋势。淋巴系统恶性疾病、多发性骨髓瘤(MM)、实体肿瘤是Auto-HSCT的主要病种。Allo-HSCT组：主要病种仍是白血病。由于2000年早期CML移植例数的减少，减缓了移植总例数增加的速度。随后的较快增速源自URD病例数的增加以及由于减低强度预处理容许更多高龄患者接受Allo-HSCT治疗。

5. URD　由于只有25%的患者可以找到同胞HLA相合供者。可用的供者来源短缺成为世界难题。近十年URD移植发展迅速。URD的主要病种是白血病、MDS以及非恶性疾病。美国20岁以下病例中，URD移植已占Allo-HSCT移植总例数的51%。其中URD-CBT占到URD病例的46%。在20岁以上病例，CBT病例数也呈现逐年缓慢递增的趋势。非血缘脐血移植(URD-CBT)适应证的拓展，向更大体重和更高年龄发展，使Allo-HSCT总例数略有增加。采用经典移植方案，白血病接受亲缘HLA相合供者和URD移植后一年总体生存(OS)率分别为74%和65%。

(二) 不同病种移植后生存率

国内尚缺相关数据的权威报道；CIBMTR每年统计来自全球近半数移植中心的临床HSCT数据。移植数据来自世界54个国家的500余所医疗中心。2009年临床移植结果如下：

1. 急性髓细胞白血病(AML)　AML移植疗效与患者年龄、病期、移植前伴随疾病等因素有关。1998—2008年移植总例数17 991例，其中同胞相合移植病例11 714例，非亲缘移植9674例。

(1) 病期：同胞相合病例移植后3年总体生存率在AML疾病早期、中期、进展期分别为59%±1%，49%±1%和25%±1%。AML接受URD移植后3年总体生存率在AML疾病早期、中期、进展期分别为45%±1%，43%±1%和20%±1%。

(2) 年龄：1978例年龄≤20岁的同胞相合病例，移植后3年预计生存率疾病早期、中期、进展期分别为66%±1%，56%±3%和38%±3%。

(3) 减低强度预处理：同胞相合移植病例(2077例)在AML疾病早期、中期、进展期的移植后生存率分别为49%±2%，43%±3%和21%±2%；URD则分别为40%±2%，35%±2%和21%±2%。

(4) Auto-HSCT：CIBMTR的3309例AML患者在1998—2008年间接受自体移植的病例统计。3年预计OS率在疾病早期、中期、进展期分别为50%±1%，50%±2%和21%±3%。值得注意的是，选择Allo-HSCT的大多是具有预后不良因素和复发高危的患者。而选择自体移植的AML为标危患者。

2. 急性淋巴细胞白血病(ALL)　在儿童ALL，化疗成功率很高。移植适用于病初高白细胞和具有预后不良遗传学标记、未缓解或者缓解后复发病例。

年龄是ALL治疗预后的危险因素。在2471例年龄≤20岁，HLA相合同胞移植的患者，移植后3年预计OS率在疾病早期、中期、进展期病例分别为63%±2%，54%±2%和26%±3%。URD组(3212例)则分别为55%±2%，44%±1%和24%±2%。ALL年龄≥20岁的3409例接受同胞相合移植病例，3年OS率在疾病早期、中期、进展期分别为49%±1%，34%±2%和20%±2%。URD组(3081例)分别为43%±2%，32%±2%和15%±2%。

3. 慢性粒细胞白血病(CML)　1998—2008年统计同胞相合移植5329例，其中CML-CP期4714例，加速期(AP)615例。1998—2000年移植组的3年OS率在CP期和AP期分别为69%和45%。在2001—2007年移植组：3年总体生存率在CP期和AP期分别为72%和57%。据1998—2000年统计，3年OS率在CP期病例为69%±1%；2001—2008年为71%±1%。同期的AP期移植病例，3年OS率分别为45%±3%和56%±3%。慢粒急变期病例的移植疗效极差。

4. 骨髓增生异常综合征(MDS)

(1) 年龄：508例年龄≤20岁MDS患者。其中177例同胞相合移植，3年OS率在疾病早期、进展期分别为65%

±6%和63%±5%。同期接受URD的331例患者，3年OS率在疾病早期、进展期分别为63%±4%和47%±4%。在1836例年龄≥20岁的同胞相合移植患者，3年OS率在疾病早期、进展期分别为50%±2%和41%±2%；在1651例年龄≥20岁，接受URD移植患者，3年OS率分别为44%±2%和32%±2%。

（2）减低强度预处理：由于MDS确诊病例的中位年龄是70岁，所以限制了经典预处理方案的使用。近年来，减低预处理方案在MDS被越来越多地采用。1998—2008年，有1168例MDS患者接受减低强度预处理移植。在同胞相合移植病例（N=583），移植后3年预计OS率在疾病早期和进展期分别为45%±4%和41%±3%；而URD（N=585）则分别为42%±4%和28%±3%。

5. 慢性淋巴细胞白血病（CLL）　CLL标准化疗疗效不佳或者具有预后不良的遗传学标志者，可选择减低强度的预处理。1536例减低强度预处理移植患者3年预计OS率：自体移植为77%±2%；HLA相合同胞异基因移植采用经典方案为51%±3%；HLA相合同胞异基因移植采用减低强度的预处理组为58%±2%。由于Auto-HSCT组与Allo-HSCT组患者病情有差异，两组间没有可比性。

6. 霍奇金淋巴瘤（HD）　HD病例初期放化疗失败，可选择自体移植。移植疗效取决于化疗药物的敏感性。1998—2008年，6373例接受Auto-HSCT的患者，3年总体生存率在完全缓解期、部分缓解期和化疗耐药移植病例分别为82%±1%，70%±1%和51%±2%。

疾病复发难治的HD患者，可以选择HLA相合亲缘或者URD。常规选择减低强度预处理方案，植入后的GVT作用使患者得以长期生存。1998—2008年间343例接受HLA相合同胞供者移植患者，3年预计生存率在经典移植预处理方案组为38%±4%；在减低强度预处理方案组为43%±5%。URD组181例患者OS率分别为32%±6%和41%±6%。

7. 滤泡型淋巴瘤（FL）　Auto-HSCT适用于复发进展期FL。2000—2008年，2155例接受Auto-HSCT的患者，多数病例是化疗敏感患者，3年OS率在化疗敏感性和化疗耐药病例分别为74%±1%和56%±4%。1998—2008年，731例化疗敏感的FL患者接受Allo-HSCT后，3年总体生存率在清髓性方案组和减低强度预处理组分别为67%±3%和71%±2%。而在化疗耐药组也取得良好疗效，149例化疗耐药病例移植后OS率则分别是64%±6%和60%±7%。

8. 重型再生障碍性贫血（SAA）　同胞相合移植是重型再障的首选治疗，并且具有很高的治疗成功率。1998—2008年共计2796例患者接受异基因同胞相合移植，3年预计OS率在年龄<20岁者为86%±1%，≥20岁患者是74%±1%。URD组（1094例）分别为65%±2%和56%±2%。

9. 弥漫大B细胞淋巴瘤（DLBCL）　DLBCL接受Auto-HSCT可取得较好疗效。在2000—2008年间接受Auto-HSCT的6650例患者，3年预计OS率在化疗敏感组和化疗耐药组分别是62%±1%和36%±3%。Allo-HSCT适用于进展期疾病或者原发耐药的患者，其中包括自体移植失败者，1998—2008年，578例接受同胞HLA相合移植病例，3年预计OS率在化疗敏感组（N=437）为39%±3%（经典移植预处理）和46%±5%（减低强度预处理）。化疗耐药组（141例）则分别为21%±5%和20%±7%。

10. 套细胞淋巴瘤（MCL）　MCL移植最佳时间并未确定。类似其他成熟B淋巴细胞增生性疾病，Auto-HSCT是最为常见的移植形式。1998—2008年共计2390例接受自体移植的患者，3年OS率为69%±1%。同期接受Allo-HSCT的791例患者中，同胞HLA相合移植（N=513），接受经典移植预处理方案和减低强度预处理组，移植后3年OS率分别为53%±3%，和55%±4%。URD（N=278）为42%±6%和43%±4%。

11. 多发性骨髓瘤（MM）　MM是Auto-HSCT的主要病种。据CIBMTR 1998—2008年统计，总计22 254例的患者，自体移植后3年预计OS率为68%±1%。

Allo-HSCT适用于高危MM患者，有些是在Auto-HSCT后给予。常用减低强度或者非清髓移植。同期接受Allo-HSCT的1021例患者中，移植后3年OS率在同胞HLA相合移植为47%±2%（878例患者）；在URD为28%±4%（N=143）。

参考文献

1. 余立权，董陆佳. 造血干细胞移植标准实验手册. 北京：人民卫生出版社，2007：20-22.

2. Sun XY, Nong J, Qin K, et al. Mesenchymal stem cell-mediated cancer therapy: A dual-targeted strategy of personalized medicine. World J Stem Cells, 2011, 26(3): 96-103.

3. Bao Q, Zhao Y, Niess H, et al. Mesenchymal stem cell-based tumor-targeted gene therapy in gastrointestinal cancer. Stem Cells Dev, 2012, 21(13): 2355-2363.

4. Flynn CM, Verfaillie CM. Cellular Biology of Hematopoiesis//Appelbaum FR, Forman SJ, Negrin RS, et al. Thomas' Hematopoietic Cell Transplantation. 4th ed. Chichester, UK: Wiley-Blackwell, 2009: 72.

5. Vose JM. Hematopoietic stem cell transplantation//Goldman L, Schafer AI. Goldman's Cecil medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders, 2012: 1158-1162.

6. van Rood JJ, Eernisse JG, van Leeuwen A. Leukocyte antibodies in sera from pregnant women. Nature, 1958, 181: 1735-1736.

7. Sica S, Salutari P, Di Mario A, et al. Autologous transplantation of peripheral blood progenitor cells mobilized by chemothera-

py with or without G-CSF (filgrastim) in resistant lymphoproliferative diseases: enhanced hemopoietic recovery with filgrastim primed progenitors. Haematologica, 1993, 78: 383-388.

8. Chou WC, Chou SC, Liu CY, et al. TET2 mutation is an unfavorable prognostic factor in acute myeloid leukemia patients with intermediate-risk cytogenetics. Blood, 2011, 118: 3803-3810.

9. Chou WC, Huang HH, Hou HA, et al. Distinct clinical and biological features of de novo acute myeloid leukemia with additional sex comb-like 1 (ASXL1) mutations. Blood, 2010, 18(116): 4086-4094.

10. Ji SQ, Chen HR, Wang HX, et al. G-CSF-primed haploidentical marrow transplantation withoutex vivo T cell depletion: an excellent alternative for high-risk leukemia. Bone Marrow Transplant, 2002, 30: 861-866.

11. Lu DP, Dong L, Wu T, et al. Conditioning including antithymocyte globulin followed by unmanipulated HLA-mismatched/haploidentical blood and marrow transplantation can achieve comparable outcomes with HLA-identical sibling transplantation. Blood, 2006, 107: 3065-3073.

12. Pulsipher MA, Boucher KM, Wall D, et al. Reduced-intensity allogeneic transplantation in pediatric patients ineligible for myeloablative therapy: results of the Pediatric Blood and Marrow Transplant Consortium Study ONC0313. Blood, 2009, 13(114): 1429-1436.

第十二章 输 血

夏 荣

输血(blood transfusion)指给患者输注供血者的血液成分或全血，以挽救患者生命，并为其他治疗方法提供支持保证的一种重要的临床治疗手段。在治疗内科系统疾病及其相关危重并发症的治疗中，输血应用甚为广泛。需要输血支持治疗的内科疾病主要包括血液系统疾病、消化系统疾病、肾脏疾病、感染性疾病，以及呼吸和循环系统的疾病。传统的输血方法是全血输注，但因其存在严重的缺点和弊端，其适应证已越来越少。20 世纪 70 年代发展起来的成分输血技术，不但使输注的血液成分更有针对性，而且明显地提高了输血疗效，减少了输血不良反应的发生。当今，世界卫生组织把将不必要的输血减少到最低限度列为全球血液安全战略目标之一，因此，安全、合理、有效的输血给内科输血治疗提出了更高的要求和目标。

一、人类血型系统

长期以来“血型”只是描述红细胞表面的抗原特异性。自 20 世纪 50 年代起，又陆续发现了白细胞抗原，血小板抗原和血清蛋白多态性。因此，“血型”一词广义而言包括血液各成分的遗传多态性；狭义而言特指红细胞血型。

红细胞血型，自 1900 年奥地利科学家 Landsteiner 发现了 ABO 血型系统后，至今已命名了 30 个红细胞血型系统，发现 300 多个抗原。除熟知的临床上最重要的两种血型系统 ABO 及 Rh 血型外，还有 MN、Lewis、K、MNS、Fy 等血型系统。ABO 血型由染色体 9p 上的基因决定，为显性遗传。ABO 血型根据红细胞膜表达的抗原来命名。红细胞表达 A 抗原的为 A 型，血浆中含有抗 B；表达 B 抗原的为 B 型，血浆中含有抗 A；同时表达 A 和 B 抗原的为 AB 型，血浆中无抗 A 和抗 B；不表达 A 抗原和 B 抗原的为 O 型，血浆中有抗 A 和抗 B。抗 A 和抗 B 是 IgM 抗体。各人种中 O 型均多见，约 40%～56%；A 型白种人高达 44%，黑种人和东方人约为 28%；B 型白种人少见为 9%，而东方人高达 27%；AB 型均少见，占 4%～5%。ABO 血型除红细胞表面表达外，在血管内皮细胞和一些组织细胞上也有 ABO 血型抗原分布。ABO 异型输血可致严重溶血，甚至死亡。ABO 异型器官移植可致严重的排斥反应，以至移植失败。故 ABO 血型配型在输血和器官移植中起着重要的作用。Rh 血型系统的抗原至今已发现了 49 个抗原，具有临床意义的主要是五个抗原，即 D、C、E、c、e 抗原，D 和两对等位基因 E/e、C/c 排列在 1 号染色体上。人们将红细胞上有 D 抗原的人的血型称为 Rh 阳性血型，缺乏 D 抗原的人的血型为 Rh 阴性血型。汉族 Rh 阴性者仅 0.3%，西方人为 15%。Rh 系统的免疫原性的强度仅次于 ABO 系统。Rh 系统血型抗原在临床输血及新生儿溶血病中具有十分重要的意义。Rh 系统中，以 D 抗原的抗原性为最强，50%～75%的 Rh 阴性的个体，通过输血或妊娠，受到 D 抗

原阳性红细胞的免疫，可以产生抗-D抗体。在免疫反应的早期，最早出现的是IgM抗体，然后是IgG抗体，大部分抗体属于IgG。接受过Rh阳性血免疫的Rh阴性个人，当再次输注Rh阳性血可致严重溶血或死亡，再次怀Rh阳性胎儿可致严重的新生儿溶血。

人类白细胞抗原（human leukocyte antigen，HLA）是指第6条染色体短臂上一段基因和由其编码的抗原总称。Dausset于1954年首次报道，HLA不仅表达于白细胞，人体的各种细胞几乎均有表达，为抗原最强的同种抗原。HLA主要包括HLA-Ⅰ类抗原、HLA-Ⅱ类抗原和HLA-Ⅲ类抗原，其中前两种抗原为膜结合糖蛋白，可分离和纯化，而后一种则以可溶性形式存在于血浆中。HLA-Ⅰ类抗原包括HLA-A、HLA-B、HLA-C；HLA-Ⅱ类抗原包括HLA-DR、HLA-DQ、HLA-DP。HLA及其抗体与输血引起的不良反应有关，包括：非溶血性发热性输血反应，输血相关性移植物抗宿主病，输血相关性急性肺损伤等。

血小板抗原，泛指存在于血小板膜上，能刺激机体产生抗体，并与之结合的血小板膜蛋白质和糖分子。血小板上的抗原种类较多，主要有ABO血型系统、HLA-Ⅰ类抗原、血小板特异性同种抗原（human platelet-specific alloantigen，HPA）等。至今被国际输血协会组织确认的血小板特异性抗原已有27个，其中12个抗原被列入6个遗传系统，分别命名为HPA-1～HPA-5和HPA-15。其余抗原尚未达到系统标准。HPA-1～HPA-5对人类影响最大，这5个系统与新生儿同种免疫血小板减少性紫癜（NAITP）、输血后紫癜（PTP）以及血小板输注无效（PTR）等疾病密切相关。

血液免疫原性复杂，除了血细胞抗原的多样性外，人类血清中的蛋白质也具有"型"的差别，被称为血清型（serum group）。血清型是指该蛋白质所具有的遗传多态性，按蛋白的性质，可将血清型分为免疫球蛋白、血清酶、血清蛋白、补体血清型等几大类。在血清型领域中研究较为深入的是免疫球蛋白型。开展人群Ig同种异型的研究，检出人血清中的抗Ig，对疾病及输血反应的诊断、预防和治疗具有积极意义。

血型是人类血液的主要特征之一，表达了血液各种成分抗原的遗传性状。除了同卵双生的个体外，不同个体的血液抗原性都互不相同。

二、输血前相容性检查

人类血型众多复杂，由于血型不合导致的免疫性输血反应是困扰输血安全的一大问题。输血前相容性检查的目的是选择与患者血型配合的各种血液成分，使之能在患者体内有效地存活，无不良反应，也就是供者与患者的血液在免疫血液学方面"相容"，从而达到安全、有效输血的目的。

红细胞输注前相容性检查，主要包括：①受血者和供血者ABO和Rh定型：当受血者接受了所缺少的A、B抗原后，几乎每个人都产生特异性的同种抗体反应。而大约占2/3的D抗原阴性的人，接受了D抗原阳性血液后可产生抗D抗体。常规红细胞血型定型法需要包括红细胞与血清学试验两部分，即正定型与反定型。用标准的抗A、抗B和抗D血清测定红细胞表面有无A、B或D抗原，称为正定型（forward grouping test）。用A型、B型红细胞来测定血清中抗体的类型，称为反定型（reserve grouping test）。②不规则抗体筛检和鉴定：输血前对受血者的血清/血浆进行不规则抗体筛查，以发现有临床意义的不规则抗体。所谓不规则抗体是指抗A和抗B以外的血型抗体，此类抗体能引起各类免疫性输血反应、新生儿溶血病或使输入的红细胞存活时间缩短。不规则抗体筛检和鉴定试验可在交叉配血试验之前进行或同时进行，这样有利于早期确认有临床意义的抗体，避免延误输血。③交叉配血试验：交叉配血试验包括3类，一是"主测"试验，即将供者红细胞与受者血清反应；二是"次测"试验，即将受血者红细胞与供血者血清反应；三是"自身对照"试验，即采用受血者血清及自身红细胞进行反应，此试验有助于解释交叉配血试验中出现的阳性结果。交叉配血的目的是检测献血者与受血者血液之间是否有不相合的抗原、抗体成分，此试验是保障输血安全的一道屏障。配血型时为了排除非特异性冷凝集反应干扰结果的判断，须注意保持反应的环境温度。如怀疑抗D的IgG同种抗体存在，可用Rh阳性的O型红细胞来测定，凝集试验阳性者，可做抗人球蛋白试验（Coombs test）进一步明确。除非紧急情况，不得将O型血输给非O型受血者，因为O型血中A、B抗体滴度较高或输血量较大，会有溶血发生；同样，AB型受血者接受非AB型血时，如输血量较大或抗体滴度比较高也会引起溶血，所以非紧急情况AB型受血者不宜接受非AB型血液。

血小板输血前相容性检查是指临床为受血者输注血小板前进行的一系列检测血小板抗原、抗体及交叉配血的试验，以选择相合性供者血小板。血小板抗原检测包括血小板相关抗原检测如HLA抗原分型、ABO血型鉴定及血小板特异性抗原检测即HPA分型。血小板抗体的检查，即通过试验方法检出患者血清中的血小板抗体及其特异性，包括：血小板表面和自身抗体、血小板同种抗体的检查以及血小板交叉配血。同种免疫是导致血小板输注无效的主要原因，为避免临床发生血小板输注无效，可以选择HLA、HPA相合的供者血小板，或采取血小板交叉配合试验选择合适的血小板进行输注。

三、血液成分与合理输血

血液成分包括血细胞、血浆、血浆蛋白成分等。血细胞成分有红细胞、白细胞和血小板。红细胞制剂现已随着临床的需要可制备成浓缩红细胞、悬浮红细胞、少白细胞红细

胞、洗涤红细胞、冰冻红细胞、辐照红细胞和年轻红细胞。血浆成分有新鲜冰冻血浆、普通冰冻血浆等。血浆蛋白成分有白蛋白、血浆蛋白溶液、正常人免疫球蛋白、特异性免疫球蛋白、静脉注射用丙种球蛋白、冷沉淀、各种凝血因子制剂(包括浓缩第Ⅶ因子、浓缩第Ⅷ因子、浓缩凝血酶原复合物等)和抗凝血酶Ⅲ浓缩剂等。

合理输血就是严格掌握输血指征，补充患者血液中缺乏的某些成分，减少不必要的输血，同时积极开展成分输血和自身输血，确保输血安全及有效。目前的临床输血已经由输全血时代进入了成分输血时代，从补充性输血过渡到治疗性输血。成分输血就是用物理方法将血液中有效成分分离出来，分别制成高浓度的血液成分，按照患者"缺什么补什么"的原则输注相应的血液制剂，达到输血治疗的目的。成分输血与输全血相比具有以下优点：①节约用血，一份全血可以分成几种血液成分，供应临床输血；②针对性地补充患者需要的血液成分，提高了临床输血的治疗效果；③减少和降低输血反应，对患者来说，血液是一种异体物质，不需要的血液成分输入患者体内会引起更多的输血不良反应；④减少了输血量，降低了患者的经济负担等。

(一) 红细胞输注(red cell transfusion) 用于补充患者缺少的红细胞，纠正缺氧状态，是治疗贫血的有效措施。但要认识到红细胞输注是替代疗法，应该积极寻找贫血的原因，予以彻底治疗。内科患者红细胞输注主要用于红细胞破坏过多、丢失或生成障碍引起的慢性贫血并伴缺氧症状。血红蛋白<60g/L或血细胞比容<0.2时可考虑输注。输血应个体化，如慢性贫血患者，血红蛋白虽只有60g/L，由于生理性代偿机制，患者常可以适应，症状并不明显，不输血仍可以维持一般的生活状态。但老年人及伴有心肺功能异常者，虽仅轻度贫血，亦不能耐受。因此，红细胞的输注指征除了血红蛋白水平，还需要结合患者的临床情况，包括贫血程度、心肺代偿功能、有无代谢率增高以及年龄等因素来决定。红细胞制品有：

1. 悬浮红细胞(suspended red blood cells) 从全血中尽量移除血浆并添加保存液悬浮后制成，具有与全血相同的携氧能力而容量较小，用于心、肾和肝功能不全患者时较安全。它是红细胞制剂中最常用的制剂之一。

2. 少白细胞红细胞(leukocyte-reduced red blood cells) 在血液采集后，患者输注前，用滤器去除白细胞而制备的红细胞制剂，能预防HLA同种免疫、亲白细胞病毒(CMV、HTLV等)感染和因白细胞抗体引起的非溶血性发热反应。

3. 洗涤红细胞(washed red blood cells) 是全血去除血浆后，用生理盐水反复洗涤过的红细胞。适用于：①自身免疫性溶血性贫血和阵发性睡眠性血红蛋白尿患者；②输入全血或血浆后发生过敏反应的患者；③高钾血症及肝肾功能障碍需要输血者；④IgA缺乏有抗IgA抗体者。

4. 冰冻红细胞(frozen red blood cells) 用高浓度甘油作为冷冻保护剂，在-80℃以下可保存红细胞10年，适用于稀有血型红细胞的长期贮存和军事需要。

5. 辐照红细胞(irradiated red blood cells) 以25～30Gy的γ射线照射红细胞，以破坏有免疫活性淋巴细胞的有丝分裂能力，预防输血相关移植物抗宿主病(TA-GVHD)。供免疫缺陷、骨髓或器官移植后患者输血用。

6. 年轻红细胞(young red blood cells) 是用血细胞分离机制备的成熟程度在网织红细胞与成熟红细胞之间的红细胞，因其存活期明显延长，故可延长输血间隔时间，减少铁负荷过多的发生。适用于需长期输血的患者。

(二) 粒细胞输注(granulocyte transfusion) 近年来，临床上粒细胞输注已经明显减少，原因主要是可以采用更有效的广谱抗生素治疗感染，而且输注粒细胞可能会发生各种严重的不良反应，例如肺部并发症和非溶血性发热性输血反应等。目前，就粒细胞输注指征已达成的共识为：①白细胞计数<1.0×10^9/L，中性粒细胞绝对计数<0.5×10^9/L；②有明确的细菌或真菌感染；③经强有力的抗生素治疗48小时无效；④骨髓造血功能短期内能够恢复。以上四个条件须同时具备，并在充分权衡利弊的基础上，方可进行治疗性粒细胞输注。还有学者提出粒细胞输血的指征应更严格掌握，中性粒细胞绝对计数必须<0.2×10^9/L，且有明显的细菌或真菌感染，经强有力的抗生素治疗72小时无效者才考虑输注。

(三) 血小板输注(platelet transfusion) 是指针对血小板数量或功能异常的患者进行血小板输注，以达到止血或预防出血的目的。根据血小板输注的目的不同，临床上将血小板输注分为治疗性血小板输注和预防性血小板输注。

治疗性血小板输注(therapeutic platelet transfusion)是指因血小板数量减少或功能异常引起出血时，输注血小板制品以达到迅速止血的目的。其适应证主要有三种临床情况：①血小板生成障碍引起血小板减少，这是血小板输注的主要适应证，常见于各种原因引起的骨髓抑制或骨髓衰竭。血小板计数和出血程度是决定是否输注血小板的主要依据。当血小板计数<$(5\sim20)\times10^9$/L，常有自发性出血，多需要进行治疗性血小板输注。②稀释性血小板减少，因库存血或红细胞中有无功能的血小板，大量输注时会引起稀释性血小板减少。一般来说，输注一个循环血量的血液，患者自体血小板约剩余35%～40%。虽然稀释性血小板减少可能导致微血管出血，但接受1～2个循环血量的输血很少发生这种情况，只有当继续输血，血小板进一步被稀释而致血小板计数更低时，有出血倾向或伴有出血时才进行血小板输注。③血小板功能异常引起的出血，有些患者虽然血小板计数正常，但功能异常，如巨大血小板综合征、血小板病等，当这类患者出现威胁生命的大出血时，需要输注血小板以及时控制出血。

预防性血小板输注(prophylactic platelet transfusion)

是指通过输注血小板使各种血小板生成障碍的患者（如恶性血液病、再生障碍性贫血、骨髓移植等）的血小板计数提高到某一水平，防止出血。临床上大部分血小板输注是预防性的，目前欧美国家超过70%的血小板输注为预防性输注。但血小板究竟低到什么程度才需要预防性输注血小板，目前尚无统一的标准。一般认为：①PLT＜20×10^9/L，并伴有导致血小板消耗或破坏增加的因素时，如感染、发热、脾大、DIC等；②病情稳定、无发热、出血、血管异常，PLT＜10×10^9/L者；③PLT＜5×10^9/L，无论有无出血症状，均必须输注血小板，因这种患者很容易发生内脏出血，特别是严重的颅内出血，一旦发生出血，后果严重。除以上三种临床情况，通常认为：再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征等慢性血小板减少不伴发热，无出血倾向，血小板＜10×10^9/L时也不一定需要预防性输注；化疗时预防性血小板输注的指征是血小板＜20×10^9/L；老年、感染或有影响血小板功能的药物存在时，指征是血小板＜30×10^9/L；若给血小板减少的患者实施手术或执行侵入性检查时，PLT＜50×10^9/L者须预防性血小板输注，同时应考虑手术部位和手术的大小。脑部或眼部手术须提高血小板计数＞100×10^9/L。血小板输注的禁忌证为血栓性血小板减少性紫癜（thrombotic thrombocytopenic purpura，TTP）、溶血尿毒综合征（HUS）、输血后紫癜、肝素诱导性血小板减少症（heparin-induced thrombocytopenia，HIT）。降低预防性输注血小板的标准，不但会使血小板的使用量增加，而且会使同种免疫反应和病毒传播的风险增加。

血小板制品有：①浓缩血小板（platelet concentrates），1个单位为200ml全血沉降后血浆和血细胞交界处的富含血小板血浆，所含血小板数≥2.0×10^{10}个；②单采血小板（apheresis platelets），用血细胞分离机采集的单个供者血小板，1个单位即为1个治疗量，所含血小板数≥2.5×10^{11}个，相当于浓缩血小板10～12单位；③少白细胞血小板（leukocyte-reduced platelets），是使用专用血小板滤白器制备的少白细胞血小板制品，其主要目的是为了预防非溶血性发热反应、HLA同种免疫和噬白细胞病毒（如CMV、HTLV）的感染。④辐照血小板（irradiated platelets）和洗涤血小板（washed platelets）是在单采血小板的基础上分别进行辐照、洗涤等处理制备而成，辐照血小板主要是为了预防TA-GVHD，洗涤血小板主要用于对血浆蛋白过敏的患者。

（四）血浆及血浆蛋白制品输注　血浆是血液中的液体成分，输血医学主要关注的是其中的蛋白质，特别是凝血因子、白蛋白和免疫球蛋白。我国临床使用的血浆主要有新鲜冰冻血浆（fresh frozen plasma，FFP）、普通冰冻血浆（frozen plasma，FP）和从FFP中制备出的冷沉淀（cryoprecipitate，Cryo）。血浆输注原则上要求ABO同型输注，在缺乏同型血浆时，也可以考虑进行ABO不同型相容性输注。一些特殊情况值得临床引起重视。尽管A型患者输注了A型血浆，但少数A亚型的供者血浆中可能存在高滴度的抗A1抗体，可能导致A1型患者红细胞被破坏溶血。RhD阳性供者的血浆中没有抗D抗体，可用于RhD阴性患者，但不能排除RhD阳性供者血浆中残留的少量红细胞RhD抗原，可能导致RhD阴性患者免疫。RhD阴性供者的血浆，可能存在抗D抗体可导致RhD阳性患者红细胞溶血，因此不能盲目将RhD阴性供者的血浆用于RhD阳性患者，除非已检测供者血浆中不存在抗D抗体。血浆输注可能引起患者红细胞溶血的原因，除常见的ABO、Rh血型不合外，还可能在供者血浆中存在其他红细胞血型不相合的血型抗体，这些不规则抗体也可能引起某些患者的红细胞溶血。

1. 新鲜冰冻血浆（FFP）　采血后6小时内分离血浆，在-30℃以下速冻成块并储存在-20℃以下即为FFP。FFP含全部凝血因子，在-20℃以下可保存1年，本品溶解后不能再次冷冻保存。目前认为FFP的适应证非常有限，我国2000年制定的《临床输血技术规范》规定FFP适用于：①补充凝血因子；②大面积创伤、烧伤。临床上主要用于多种凝血因子缺乏伴有严重出血的患者，也用于大量出血，需要输血或凝血试验异常且需要施行侵入性操作的患者。输注10～15ml/kg的FFP能使凝血因子水平提高30%，重复输注应根据临床情况和凝血功能检查的结果。

2. 普通冰冻血浆（frozen plasma，FP）　是从保存超过6～8小时的全血中分离的血浆，或保存期满1年的FFP。在-20℃以下可保存5年，与FFP相比缺少不稳定的凝血因子Ⅴ和Ⅷ，用于因子Ⅴ和Ⅷ以外凝血因子缺乏患者的替代治疗。

3. 冷沉淀（cryoprecipitate，Cryo）　是FFP在4℃解冻除去上清液后沉淀的白色絮状物，在-20℃以下可保存1年，含有凝血因子Ⅷ、vWF、纤维蛋白原和纤维结合蛋白等，适用于血友病A、血管性血友病、纤维蛋白原缺乏症、手术后出血、重症创伤、DIC等患者。

4. 白蛋白（albumin）　是从乙型肝炎疫苗全程免疫后的健康人血浆中制备，有维持胶体渗透压和结合运输血液中小分子物质的功能。用于：①脱水治疗和扩充血容量；②补充白蛋白；③用做体外循环的泵底液；④5%白蛋白进行血浆置换治疗冷凝集素综合征。白蛋白的营养支持作用有限，不应当做营养药来使用。

5. 静脉注射用人免疫球蛋白（human immunoglobulin for intravenous injection，IVIG）　血浆免疫球蛋白纯化后，经特殊技术处理后制成。其中无IgG多聚体，注射后不引起补体激活而导致严重的过敏反应。IVIG有广谱抗病毒、细菌或其他病原体的IgG抗体，另外免疫球蛋白的独特型和独特型抗体能形成复杂的免疫网络，具有免疫替代和免疫调节的双重治疗作用。IVIG 100～200mg/(kg·d)对先天性γ球蛋白缺乏症的继发感染有效。IVIG 0.4～1.0g/kg连用5天，能够暂时封闭单核巨噬细胞的Fc受体，治疗自

身免疫性血细胞减少症，如输血后紫癜、原发免疫性血小板减少症、自身免疫性溶血性贫血和免疫性中性粒细胞减少等，疗效持续时间较短。对于泼尼松治疗无效的免疫性血小板减少，在手术前输注可提供切脾的机会。

6. 特异性免疫球蛋白　是用相应的抗原免疫后从含有高效价的特异性抗体的血浆中提纯制备而成，如抗牛痘、抗风疹、抗破伤风、抗狂犬病、抗乙型肝炎和抗 Rh(D)免疫球蛋白等。抗乙肝免疫球蛋白可预防乙型肝炎；抗 Rh(D)免疫球蛋白用于 Rh 阴性妇女首次分娩 Rh 阳性胎儿后或流产 12 小时内，或再次妊娠 28 周时，抗 Rh(D)免疫球蛋白能中和进入孕妇体内的胎儿红细胞 D 抗原，终止同种抗体的产生，预防新生儿溶血性贫血。

7. 各种凝血因子制品

(1) 凝血因子Ⅷ浓缩剂(coagulation factor Ⅷ concentrate)：凝血因子的剂量通常以单位(IU)计算，1IU 相当于 1ml 正常人新鲜血浆中凝血因子的含量。主要适用于Ⅷ因子缺乏症(血友病 A)的替代治疗，在体内的半衰期为 8～12 小时。此外，基因重组Ⅷ因子制剂已进入临床使用。

(2) 凝血因子Ⅸ浓缩剂(coagulation factor Ⅸ concentrate)：适用于有出血表现或需要进行创伤性手术的血友病 B、肝功能不全Ⅸ因子合成障碍等患者。

(3) 凝血酶原复合物浓缩剂(prothrombin complex concentrate，PCC)：主要组成成分为含有维生素 K 依赖性凝血因子Ⅱ、Ⅶ、Ⅸ、Ⅹ的混合制品，适用于上述有关因子缺乏所致的出血性疾病。注射用重组人凝血因子Ⅶa(诺其)是基因重组人激活因子Ⅶ(rhFⅦa)制剂，可加强外凝或直接激活Ⅹa，0.1mg/kg 加入 10ml 生理盐水中静脉注射，止血效果明显。

(4) 纤维蛋白原制品(fibrinogen)：主要组成成分为人纤维蛋白，适用于：①先天性无或低纤维蛋白原血症；②继发性纤维蛋白原缺乏；③DIC；④原发性纤维蛋白溶解症等。

(5) 其他血浆蛋白制品：抗凝血酶(AT)、α_2-巨球蛋白(α_2-M)、蛋白 C 制剂等已在临床应用，治疗有血栓形成或有高度血栓形成风险的患者。

8. 血浆替代品　常用低分子右旋糖酐 40 及中分子右旋糖酐 70，前者改善微循环，但维持血容量的时间较短，后者有扩充血容量作用。其他如羟乙基淀粉、明胶类代血浆等。

四、输血不良反应与处理

输血不良反应(adverse reactions of blood transfusion)是指受血者在输血过程中，或输血后一段时间内，出现的一组新的无法用原有疾病解释的症状和体征。根据输血不良反应起病缓急和时间先后不同，可以将其分为急性不良反应与迟发性不良反应；根据发病机制是否涉及抗原-抗体反应的不同，又可将其分为免疫性输血不良反应与非免疫性输血不良反应，分类见表 20-12-1。尽管目前输血治疗的安全性已有大幅度的提高，但仍有 2%～10%的患者会出现各种各样的输血不良反应。输血不良反应的发生率各国、各家报道均有不同，但总体来说呈下降趋势。尽管输血不良反应总的发生率在不断下降，严重的致死性输血不良反应还是时有发生。例如，美国食品和药品管理局(FDA)报道 1999—2001 年间，导致输血相关性死亡的 3 个主要原因是细菌污染性输血反应、急性溶血性输血反应以及输血相关性急性肺损伤(transfusion-related acute lung injury，TRALI)。由于这 3 个原因导致的死亡，占 3 年间 189 例输血相关性死亡的 42.4%。

表 20-12-1　输血不良反应分类

	急性不良反应(24 小时之内)	迟发性不良反应(24 小时之后)
免疫反应	急性溶血性输血反应	迟发性溶血性输血反应
	非溶血性发热性输血反应	输血相关性移植物抗宿主病
	过敏性输血反应	血小板输注无效
	输血相关性急性肺损伤	输血后紫癜
	血小板无效性输注	输血诱导的免疫功能抑制
非免疫反应	细菌污染性输血反应	含铁血黄素沉着症
	输血相关性循环负荷过重	血栓性静脉炎
	空气栓塞	输血相关感染性疾病(如各种肝炎、HIV、CMV 等病毒，细菌、梅毒和寄生虫等感染)
	非免疫性溶血反应	
	凝血功能障碍与出血倾向	
	枸橼酸盐中毒	
	酸碱平衡失调与电解质紊乱	
	低体温反应	
	微聚体引起的输血反应	

（一）溶血性输血反应　溶血性输血反应是指由于输注血液与受血者的免疫学不相容，导致输入的红细胞在受血者体内加速清除或溶解。按照溶血反应起病时间的缓急，以24小时为界，可以将溶血反应分为急性溶血性输血反应和迟发性溶血性输血反应。根据病理生理学机制，也可以将溶血反应分为血管内溶血和血管外溶血。血管内溶血是由补体介导的溶血反应，多见于ABO血型不合的输血，主要表现为血红蛋白血症和血红蛋白尿。而血管外溶血是指单核-巨噬细胞系统吞噬被IgG和（或）补体致敏的细胞后，移至肝脏与脾进行破坏从而出现的一系列临床表现。血管外溶血往往没有血管内溶血那么严重，一般仅表现为发热和逐渐加重的贫血。

1. 急性溶血性输血反应（acute hemolytic transfusion reactions，AHTRs）　是指在输血过程中或输血结束后24小时内发生的溶血反应，是最严重的输血反应，多为血管内溶血，但抗体效价较高时也可合并血管外溶血。常主要由于ABO血型不合，其次还可由A亚型、Rh血型、Duffy血型、Kidd血型、Kell血型抗体引起。引起AHTRs的抗体大多为IgM，少数为补体结合性IgG。IgM类抗体诱发的血管内溶血是临床上最危险的输血反应，大多于输血后立即发生。轻者仅有一过性的发热、血红蛋白尿、轻度黄疸或显示输血疗效不佳。重者输血后数分钟至数小时出现烦躁、发热、呼吸困难以至血压降低等休克表现和急性肾衰竭。严重溶血反应时，因大量红细胞破坏激活凝血系统，导致弥散性血管内凝血（DIC）甚至死亡。全麻状态下出现不能解释的手术区严重出血及低血压，可为溶血反应的唯一表现。一旦疑有AHTRs时，应核对患者及供血者的各种记录，将输血前、后标本重做ABO、Rh血型鉴定和交叉配合试验。用受血者红细胞做直接抗人球蛋白试验，如阳性，说明已被抗体致敏。如受者血浆游离血红蛋白和血清胆红素升高、结合珠蛋白降低，反应后第一次尿标本呈浓茶色或酱油色提示血管内溶血，确定其为血红蛋白尿有助于AHTRs诊断。

无论患者症状轻重与否，一旦怀疑发生AHTRs，应立即停止输血。更换输液器，保持静脉通道，严密观察生命体征和水电解质、肝肾功能和DIC的实验室检查结果。抢救重点在于抗休克，保持肾血流量，防止急性肾衰竭。可适当补液维持血容量，使用氢化可的松、多巴胺、间羟胺等血管活性药，以治疗低血压及改善肾脏灌注。纠正血容量后适当用20%甘露醇、呋塞米或依他尼酸促进利尿，保持尿量在100ml/h。严重的氮质血症、高血钾等应按急性肾衰竭处理。DIC时可用肝素治疗，具体治疗参见本篇第七章第十三节“弥散性血管内凝血”相关内容。

2. 迟发性溶血性输血反应（delayed hemolytic transfusion reactions，DHTRs）　一般发生于输血后24小时～1周，以血管外溶血为主，多由Rh、Kidd、Duffy、Kell、Lutheran、Diego等系统抗体引起，抗体性质多为IgG，不需要结合补体。Rh阴性人通过输血或妊娠产生抗D，抗体往往持续多年，甚至终生。DHTRs是回忆性抗体反应，机体第一次接触红细胞抗原时，初次抗体形成较迟，此时大多数输入的红细胞已不存在，一般不会发生溶血，再次输血后，机体对先前致敏的抗原产生回忆反应，在几天内产生大量抗体，使供者红细胞溶解。最常见的临床表现为输血后血红蛋白下降，并由此而诊断。其他临床表现有发热、黄疸，比AHTRs轻得多，偶见血红蛋白血症及血红蛋白尿、肾衰竭、DIC。DHTRs大多无须治疗。值得注意的是，由于DHTRs表现不典型，医生想不到该诊断而再次输入不相合的血液，则能引起急性溶血反应。为预防DHTRs，不能使用配血时有弱凝或有冷凝集发生的血制品。DHTRs患者如需输血要用抗原阴性的红细胞或输血前用血浆置换去除同种抗体。

3. 非免疫性溶血（non-immune hemolysis）　除免疫因素外的许多其他因素，如物理、化学因素，都可以引起溶血反应。这些因素包括：储存、运输不当（过冷、过热、震荡或储存时间过长）；操作不当（如冰冻红细胞没有正确去除甘油）；机械性溶血，如机械瓣膜、体外循环功能异常，用小孔径输液针头快速输血；血袋中误加非等渗溶液、不适当加温、冷冻等可能引起输入的红细胞破坏。输入大量G6PD缺乏的红细胞亦可发生急性溶血。发生非免疫性溶血时会出现高钾血症、血红蛋白尿及一过性肾脏损害，但很少出现AHTRs的其他表现。

（二）非溶血性发热性输血反应（febrile nonhemolytic transfusion reactions，FNHTRs）　是指患者在输血过程中或输血结束后1小时内体温升高1℃以上，常伴畏寒或寒战，持续1～2小时后缓解，个别有高热，且排除溶血、细菌污染及其他可能引起发热的输血不良反应。FNHTRs是一种常见的输血不良反应，几乎占输血不良反应的一半，其发生率与输注血制品的种类有关。输注红细胞时FNHTRs的发生率为约0.5%～6%，而在输注血小板时高达30%。血液中存在白细胞抗体和IL-1、IL-6、IL-8、TNF等细胞因子与发热反应有关，多见于反复输血的患者。预防FNHTRs应严格无菌操作，应强调采血、输血器具无外源性致热源输注；采血后立即滤除白细胞的血液可减少发热反应；选用储存期短的血小板制品。应注意鉴别是否合并溶血反应，是否是细菌污染或基础疾病的进展。高热症状严重者中止输血，明确为FNHTRs可用解热药，异丙嗪或肾上腺皮质激素，哌替啶能缓解严重的寒战。

（三）过敏性输血反应（allergic transfusion reactions）　过敏反应的程度与输入的血浆量相关。其发生机制可能与抗IgA抗体以及受者抗体与供者血浆蛋白相互作用有关。轻者表现为皮肤瘙痒、荨麻疹、红斑、血管神经性水肿，重者出现支气管痉挛、喉头水肿、呼吸困难、发绀、过敏性休克。如出现反应，应停止输血。重度反应者立即皮下注射肾上腺素0.5～1mg，必要时气管切开、抗休克。有过敏反应史的受血者，应在输血前预防性使用抗组胺药，选用洗涤红细

胞输注。多次输血会使 IgG 缺乏患者产生 IgA 抗体，当再次输入血液中的 IgA 可与抗体结合而过敏。原发性胆汁性肝硬化往往伴 IgA 缺乏，应引起注意。为预防严重的过敏反应，有抗 IgA 抗体者宜用无 IgA 的血浆或洗涤红细胞。

（四）输血相关性急性肺损伤（transfusion-related acute lung injury，TRALI） TRALI 指输血中或输血后 6 小时内新出现的急性肺损伤，是目前输血相关疾病发病和死亡的首要原因。通常认为由抗体介导，提出"两次打击（two hit）"模型。"第一次打击"是患者原有的基础疾病，如严重感染、手术、创伤或大量输血等，使中性粒细胞大量黏附到肺血管内皮上。"第二次打击"是供者的白细胞抗体使黏附的中性粒细胞活化，释放氧化酶和蛋白酶，造成内皮损伤，引起毛细血管渗漏和急性肺损伤。国外还有学者提出"多重打击/阈值理论"（multiple hit/threshold theory），该理论认为：中性粒细胞是 TRALI 发生的中心环节，中性粒细胞活化需要有足够的刺激，当刺激总量达到某一阈值将会充分激活中性粒细胞，进而引起急性肺损伤。这种刺激可能仅仅来源于外源性输血相关因素，也可能是外源性输血相关因素和患者的个体易感性共同作用的结果。TRALI 的临床表现类似急性呼吸窘迫综合征（ARDS），表现为输血后突然发生呼吸困难，泡沫痰，严重肺水肿，心慌，可伴发热。体征包括：发绀，心动过速，呼吸急促，低血压（偶见高血压），肺部听诊可闻及弥漫性啰音。但患者没有颈静脉扩张或奔马律的循环负荷过重表现，胸部 X 射线检查示双肺弥漫性水肿征象，严重低氧血症（PaO_2 常降至 4.0～6.7kPa），中心静脉压和肺动脉楔压正常。TRALI 应与严重过敏反应、循环负荷过重、细菌污染反应等相鉴别。治疗以支持为主，立即停止输血，给氧，必要时行气管插管、机械通气，如果低血压持续性存在，可给予升压药物，肾上腺皮质激素可能有效，不必利尿。如能及时诊断与有效治疗，24～96 小时内临床症状和病理生理学改变都将明显改善，肺功能完全恢复。

（五）输血相关性移植物抗宿主病（transfusion-associated graft versus host disease，TA-GVHD） 总发生率为输血次数的 0.1%（美国）。由输入的供者淋巴细胞在受者体内植活并扩增引起，需要三个条件：①供者与宿主 HLA 不相容；②供者血液中存在免疫活性细胞；③宿主免疫功能低下，不能排斥供者细胞。易发人群包括免疫缺陷的患者，接受放化疗和移植后的患者等。如供者 HLA 恰为受者某个 HLA 单倍型的纯合子或接受近亲新鲜血，则 TA-GVHD 可发生于免疫正常的宿主。临床表现为发热、皮疹、黄疸、腹泻、肝功能异常及全血细胞减少，出现于输血后 3～30 天。受者淋巴细胞的 HLA 表型或基因型为供者型，皮疹活检可以确诊。TA-GVHD 无特效治疗，可选用肾上腺皮质激素、抗淋巴细胞球蛋白（ALG）或其他免疫抑制剂，死亡率高达 90%以上。避免近亲输血，免疫低下人群用经 γ 射线辐照（25～30Gy）的成分血可以预防 TA-GVHD 发生。

（六）血小板输注无效（platelet transfusion refractoriness，PTR） 血小板输注后 1 小时校正的血小板计数增加校正指数（corrected count increment，CCI）＜7.5×10^9/L 或 18～24 小时 CCI＜4.5×10^9/L，则判断为血小板输注无效。CCI＝输后血小板增加数×体表面积（m^2）/输注血小板总数（$\times10^{11}$）。导致 PTR 的免疫性因素包括 HLA-Ⅰ类抗体、HPA 抗体、ABO 血型抗原不合、自身抗体、药物免疫所致的抗体以及血浆蛋白同种免疫等；反复输注血小板的急性白血病患者约有 25%～35%出现同种抗体介导的 PTR。非免疫性因素包括脾大、DIC、发热感染、骨髓移植和某些抗生素等。非免疫因素引起的 PTR 以治疗原发病为主，并增加血小板的输入量；免疫因素引起的 PTR 以预防为主：①建立 HLA、HPA 已知型供者档案；②选择 ABO 血型、HLA、HPA 均配合的血小板；③去除血小板中的白细胞。

（七）输血后紫癜（post-transfusion purpura，PTP） 输全血或输血小板后 1 周出现全身紫癜和严重血小板减少，女性多见。发生机制是受者产生针对血小板特异性抗原的同种抗体，多为抗 HPA-1a 抗体。泼尼松疗效较差，血浆置换或大剂量丙种球蛋白疗效好。发生 PTP 者应尽量避免再次输血，如确实需要，应给予 HPA-1a 阴性的血小板。

（八）细菌污染性输血反应 在采血、运输、保存、输血过程中，如无菌操作不当均可引起细菌污染。室温储存的血液制品发生细菌污染的可能性较冷藏保存的为高。轻者可误认为一般发热反应，重者于输入少量血液（10～20ml）后立即引起寒战、高热、烦躁、休克、尿闭等，严重者可发生休克，急性肾衰竭和 DIC。应立即停止输注，应将血袋剩血涂片染色找细菌并做培养。抢救以抗感染和抗休克为主，在菌种未明确前，可使用广谱抗生素。

（九）免疫抑制作用（immunosuppression） 近年来的研究表明，输血会干扰受血者的免疫系统功能的正常发挥，可激活患者的免疫效应细胞和免疫抑制细胞，引起特异性及非特异性免疫抑制作用。因输血免疫抑制引起的术后感染与血液制品的储存时间、血液中的白细胞含量和活性、血浆中的生物活性物质、输血量等因素均有关。同种异体输血可导致免疫抑制，可导致术后感染率和肿瘤复发率增加。因此，临床医师在给恶性肿瘤患者或免疫功能低下患者使用输血疗法时，应权衡利弊，合理输血，尽量避免不必要的输血，应输注去除白细胞的血液成分。

（十）输血相关性循环负荷过重（circulatory overload） 短时间内输入大量血液，或输血速度过快，超过患者血液循环或心脏的负荷能力，导致心力衰竭或急性肺水肿，重者可死亡。表现为在输血过程中突然发生呼吸困难、发绀、泡沫样血痰等肺水肿征象。一旦出现上述症状，立即停止输血，按肺水肿和充血性心力衰竭紧急处理，如半卧吸氧，给予强心、利尿和扩血管药物。常规输血速度是每小时 2～4ml

kg，年老或有心肺功能不全的患者应减慢至每小时 1ml/kg。

（十一）含铁血黄素沉着症（hemosiderosis） 铁在心、肝、内分泌腺等器官沉积，成为含铁血黄素沉积症。若引起受累器官功能障碍，称为继发性血色病。由于多种贫血性疾病如地中海贫血、镰状细胞病、骨髓增生异常综合征等疾病尚缺乏有效的治疗手段，因而需要长期反复输血治疗。长期输血会引起铁超负荷（iron overload），1L 血液中约含 500mg 铁，而由于人体缺乏有效的排泄铁的机制（人体每天排泄铁约 1mg），故在没有活动性出血的情况下，输注红细胞总量达 100ml/kg 就会导致铁超负荷。患者可因铁超负荷而出现皮肤色素沉着、糖尿病、肝大和肝硬化、心脏扩大和心律失常等。因此，对于再生障碍性贫血、骨髓增生异常综合征和重型珠蛋白生成障碍性贫血等需要长期输血的患者，在诊断之初就应该进行铁负荷的评估，并定期复查。应严格控制输血量，使用年轻红细胞也可以减少输血量，延长输血间隔时间。使用换血疗法治疗地中海贫血和镰状细胞病，也可以预防铁超负荷。此外，长期或大量输血的患者应在输血同时使用铁螯合剂去铁胺排除体内超负荷的铁。

（十二）肺微血管栓塞 血液在贮存过程中，血液中的血小板、白细胞、细胞碎片、变形蛋白及纤维蛋白等成分聚集可形成大小不等，直径为 20～80μm 的微聚物。在大量输血时，这些微聚体可以通过孔径为 170μm 标准输血滤器而进入体内，可广泛阻塞肺毛细血管。如进行体外循环，血液不经肺处理，微聚物可直接引起脑微血管栓塞。如血液中含有高效价冷凝集素，输入大量低温血液也可造成肺微血管栓塞。肺微血管栓塞的重在预防：①采用微孔滤器（20～40μm 孔径）除去微聚物；②选用保存期短（7 天内）含微聚物少的血液；③选用成分输血，如洗涤红细胞；④患者血中如有高效价冷凝集素时，先将血液及液体自然复温后方可输注。

（十三）输血传播性疾病 是指受血者由于输入含有病原微生物的血液或血制品而引起的传染病。可经输血传播的病原体，包括乙型和丙型肝炎病毒、艾滋病毒、巨细胞病毒、EB 病毒、成人 T 淋巴细胞白血病病毒、微小病毒 B19、朊病毒、西尼罗病毒、梅毒螺旋体以及疟疾、弓形虫等。输血是 HIV 传播的主要途径，由于窗口期无法检出 HIV，须严格对血源检查和控制，杜绝有偿献血，注重采血后 HIV 复查。血浆最好保存 60 天，窗口期后复查供血者，确定无 HIV 感染后再使用。提倡成分输血、自身输血，使用一次性注射器、输血器等，以防止疾病的传播。严格筛选献血者，严格进行血液病毒标志物的检测，用适当的方法对血液制品进行病毒灭活，避免不必要的输血以及提倡自身输血，可以预防和控制输血传播的疾病。

参考文献

1. 陈小伍，于新发，田兆嵩. 输血治疗学. 北京：科学出版社，2012：5，722-740.

2. 刘景汉，汪德清. 临床输血学. 北京：人民卫生出版社，2011：12-40，400-417.

3. Murphy MF, Pamphilon DH. Practical Transfusion Medicine. 3rd ed. Chichester: Wiley-Blackwell, 2009: 19-59, 285-307, 327-346.

4. DL Kasper, E Braunwald, AS Fauci, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 16th ed. New York: McGraw-Hill, 2005: 662-667.

5. Karen E Kind. Blood Transfusion Therapy 10th ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2011: 6～61, 145-172.

6. Carson TH, ed. Standards for blood banks and transfusion service. 27th ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2011: 21-65.

7. Davenport RD. Hemolytic transfusion reactions//Popovsky MA. Transfusion reactions. 3rd ed. Bethesda, MD: AABB Press, 2007: 1-55.

第十三章　治疗性血液成分单采

谢　毅

单采是希腊词汇 Apheresis 的意译，意思是分离、采集或去除。治疗性血液成分单采（therapeutic hemapheresis）指为满足不同的治疗目的，将供者或患者的血液分离成各种成分，采集或去除其中一种成分。治疗性血液成分单采通常可分为：

1. 血液成分置换（blood component exchange） 指从

患者去除某一容量较大的血液成分时，为保持血容量恒定，需要回输等容量的置换液。如血浆置换、红细胞置换。

2. **血细胞单采(cell apheresis)或去除(removal)**　如用血小板去除术治疗原发性血小板增多症或单采健康供者的血小板输给血小板缺乏的患者，进行替代治疗。单采血小板数量大，一次可单采血小板(3～7)×10^{11}；纯度高，血小板中的红细胞<1%，白细胞<10^6(参阅输血相关的内容)。

3. **血液成分修饰(blood component modification)**　对单采的血液成分进行某种处理，发生某种变化后回输治疗疾病，如光化学治疗、血浆成分 IgG 的吸附清除和淋巴细胞用于过继免疫治疗等。

4. **特殊细胞采集**　如单采造血干细胞用于移植。

实施治疗性血液成分单采常用血细胞分离机(cell separators)，有间断流(discontinuous flow)和持续流(continuous flow)两种运行方式。前者如 Haemonetics/V50 Plus，后者有 Baxter Fenwel/CS-3000 Plus、Amics、Cobe/SPECTRA、Trima 和 Fresenius Hemocare/COM. TEC 等多种机型，均为电脑控制，运行参数监护，可编程，操作方便。血液成分单采过程使用一次性密闭式管道，防止了污染和交叉感染的可能。低体外循环量和连续流运行方式减少了对心血管系统的影响，使治疗性血液成分单采更为安全。

第一节　血液成分置换

一、血浆置换

血浆置换(plasma exchange，PE)指通过单采除去患者体内血浆的同时，以单采速率回输等量正常血浆或置换液。PE 能够在保持恒定血容量的前提下，除去含有异常物质的血浆，恢复正常血浆的生理功能。PE 能迅速改变患者血浆的组分，可治疗与血浆质量相关疾病。由于没有随机对照临床试验来证实其疗效，仅有病例报告认为有临床效果，所以应在常规治疗无效时，才用于控制症状。

(一)置换量的确定　假定置换液进入患者血液后立即均匀混合，并以连续流方式 PE，则异常物质在时间 t 的终浓度(X_t)与异常物质的初浓度(X_0)以及置换的血浆量之间函数式为 $X_t = X_0 e^{-b/v \cdot t}$。e 是自然对数的底数，为 2.718。设 X_0=1，X_t是相对于 X_0 的百分数。B 是置换的血浆量，v 是患者血浆容量，b/v·t 是在 t 时间以患者血浆容量为单位的置换量。患者血浆容量(v)=患者体重(kg)×70ml/kg×(1－血细胞比容)。按公式计算，置换一个血浆容量血浆后可使循环血浆所含的原始血浆降到 38%，即降低了 62%，置换效率比较高。如再继续置换一个血浆容量的血浆，所含的原始血浆降到 15%，仅再下降 23%，第二个血浆置换量的效率相对较低。据此建议每次置换量为 1～1.5 个血浆容量，约 3000～4500ml。在 PE 进行时因为：①异常物质本身不断产生；②血管内外异常物质的不断平衡；③血容量的缩小，所以异常物质下降往往低于理论计算。通常一次 PE 是不够的，一个疗程需要 3～5 次，每天或隔一天置换一次。

(二)置换液的选择　置换液有很多种类。晶体液如生理盐水、平衡液等，缺乏胶渗压，使用量应小于置换总量的 30%，成人应小于 1000ml。仅用于置换量比较小的病例和巨球蛋白血症。6%羟乙基淀粉、右旋糖酐 70 等血浆增容剂有暂时胶渗压，但使用时要注意可能的过敏反应，大剂量使用会影响凝血机制。5%白蛋白具有不传播疾病，不必考虑血型的优点，但价格昂贵，不含凝血因子和免疫球蛋白。因为 PE 后 APTT 需要 24 小时，纤维蛋白原要 72 小时才能回复正常，所以 PE 间隔时间较短会发生出血倾向。进行一个血容量的置换，术后 IgG、IgA 和 IgM 下降了 50%。IgA 和 IgM 1 周以后恢复原有水平，IgG 要 2 周才能恢复。所以仅以白蛋白作为置换液时，间隔时间延长为妥。新鲜冰冻血浆(FFP)含凝血因子、白蛋白和免疫球蛋白。因使用的血浆量较大，要使用与受者同型的血浆。FFP 和红细胞含枸橼酸钠，大量快速使用有引起代谢性碱中毒和低钙的可能，还有引起过敏反应和传播肝炎病毒、HIV 的危险。

PE 液处方时应考虑上述各方面。如一自身免疫性溶血性贫血的患者，体重 50kg，血红蛋白 40g/L，血细胞比容 20%。其一个血浆容量为 50×7%×(1－20%)，即 2800ml。置换前管道中充满的生理盐水 200ml，置换时首先换入体内。患者重度贫血，其次宜换入悬浮红细胞 600ml，以减少体外循环对身体的影响。然后换入 6%羟乙基淀粉 500ml，最后换入 FFP 1000ml。PE 过程中要用 ACD-A 液 500ml 抗凝。以上已构成一个血浆容量 2800ml 的置换。为防止晶体液离开血管后血容量减少太多，FFP 可增加到 1500ml。这样换入量为 3300ml，略高于采出量。为达到疗效最好隔天 PE 一次，共 3～5 次。

(三)不良反应及预防　正确操作可减少 PE 副作用。保持单采血浆量与置换液回输量之间的平衡，可防止心衰与休克的出现。保持置换液 37℃，可防止低温所致的心律失常。控制 FFP 回输速度，可预防代谢性碱中毒和低钙。延长 PE 间隔时间和补充 FFP 可防止凝血异常。控制含钠溶液进入总量可防止高钠状态。及时发现过敏性荨麻疹，给予葡萄糖酸钙静脉注射。荨麻疹增加时应停止 PE，给予皮质激素、肾上腺素等防止向过敏性休克和喉头水肿发展。置换过程中保持与患者对话，如有声嘶，提示有喉头水肿。如停止 PE 和药物治疗无效，应及时抗休克和气管切开。PE 后体内血药浓度下降，要及时补充以维持必要药物血浓度。PE 是一种安全的治疗措施，其相对禁忌证为肝肾严重损害和不能接受抗凝剂 ACD-A 的患者。PE 时和 PE 后死亡率为万分之三。死亡原因大多为心肺衰竭，个别为严重

的过敏反应。由于接受PE的患者病情较危重，情况差，死亡往往由疾病本身而非PE引起，所以要严格控制适应证。PE后须针对病因或发病机制开展治疗以维持疗效。

(四) 适应证　PE取得疗效的机制包括在不减少血容量的前提下：①去除患者血浆中致病的抗体、抗原或免疫复合物、毒素、代谢产物以及异常物质等。②大量补充治疗所需要的血浆成分。③改变抗原、抗体之间的比例，或封闭单核-巨噬系统。故可用于治疗血栓性血小板减少性紫癜、自身免疫性疾病、同种免疫性疾病、单克隆免疫球蛋白病伴高黏滞血症以及去除异常物质。

1. 血液系统疾病

(1) 血栓性血小板减少性紫癜(TTP)：vWF金属蛋白裂解酶ADAMTS13限制循环vWF多聚物的大小。TTP患者体内有裂解酶的IgG自身抗体，抑制该酶的活性(<5%正常活性)，使vWF多聚物增大，形成血小板血栓，引起血栓性微血管病。1970年前TTP病死率高达80%以上，采用PE治疗后大部分患者可治愈。PE选用新鲜血浆或FFP作为置换液，去除含裂解酶的抑制物和异常大分子量vWF多聚物的患者血浆，输入ADAMTS13和低分子量vWF多聚物。应多次PE治疗，直到病情缓解。PE对溶血尿毒综合征(HUS)也有疗效。在其他血栓性微血管病中，ADAMTS13活性下降不明显，PE的疗效也不肯定。快速检测ADAMTS13可指导是否采用PE。

(2) 输血相关的免疫性疾病：输血后紫癜发生在输血后1周，系输血诱导产生同种抗血小板抗体，引起免疫性血小板减少。PE疗效甚佳，静脉输注免疫球蛋白也有疗效。反复接受Ⅷ因子输注的血友病患者，可产生抗Ⅷ因子的抑制物(同种抗体)，老年人也会产生Ⅷ因子自身抑制物(自身抗体)，抑制物使凝血因子治疗无效。PE选用FFP为置换液可以降低Ⅷ因子抑制物浓度，治疗自身或同种凝血因子抑制物所致的出血。置换回路中连接蛋白A琼脂亲和柱免疫吸附IgG除去抗体可提高疗效。反复多次输血后，同种抗体可能引起严重的输血反应，PE后可减轻这些反应。

(3) 自身免疫性血液疾病：PE用于自身免疫性溶血性贫血难治病例，必要时可将静注用免疫球蛋白作为置换液的一部分。冷凝集素病和冷球蛋白血症患者进行PE时要注意纠正贫血，置换液和体外循环血液的温度保持在37℃，偏低将导致体内红细胞凝集，发生溶血。为防止激活的补体破坏红细胞，置换液最好用5%的白蛋白溶液。冷抗体型自身免疫性溶贫的PE效果较好，温抗体型较差。PE去除抗红细胞抗体对纯红再障，特别是急性期有效。有人报告应用淋巴血浆置换曾成功治疗再生障碍性贫血。

(4) 新生儿溶血性贫血：Rh阴性的母亲再次怀孕，如母婴Rh不合将引起胎儿溶血。妊娠早期应用Rh阴性的ABO同型血浆PE去除母亲的抗D抗体。18~20周后胎儿较大，在PE同时宫内输注相容的红细胞治疗胎儿溶血性贫血

(5) 产生副蛋白的疾病：巨球蛋白血症是最早应用PE治疗有效的疾病，伴肾功能损害的骨髓瘤也有很好的效果。需要多次PE，以去除影响肾功能的轻链。由于去除IgM和其他单株免疫球蛋白后血黏度下降，血流灌输增加，骨髓瘤出血和栓塞症状可获改善。

(6) 造血干细胞移植：PE和免疫吸附可降低患者体内抗A或抗B的滴度，已用于ABO血型不相合的造血干细胞移植前准备、移植后治疗溶血性贫血或单纯红细胞再生障碍性贫血。此外，单采技术还可以作为一种加工手段，用来去除移植物中的红细胞。

2. 神经系统疾病

(1) 重症肌无力：PE可减少神经肌接头处肌细胞上乙酰胆碱受体的抗体，对急性重症肌无力危象和Lambert-Eaton肌无力综合征有较好的疗效。但对肌肉已萎缩的慢性患者无效。

(2) 吉兰-巴雷综合征(Guillain-Barré syndrome，GBS)：吉兰-巴雷综合征时，空肠弯曲菌(*Campylobacter jejuni*)感染产生抗髓鞘抗体引起脱髓鞘多发性神经病变。PE可减少抗体，改善症状。

(3) 僵人综合征(stiff person syndrome，SPS)：谷氨酸脱羧酶抑制具有神经传导功能的氨基丁酸的合成，患者体内有抗谷氨酸脱羧酶的自身抗体，PE可控制中枢神经系统神经传导功能受到的干扰。

(4) Rasmussen脑炎：抗Glu R3受体的自身抗体使神经传导相关的谷氨酸盐不能发挥作用，有PE对此病有效的病例报告。

(5) Refsum病：PE降低血和组织中的植烷酸(phytanic acid)的堆积，改善多神经炎引起的运动失调。

3. 肾病和风湿性疾病

(1) 肺出血肾炎综合征(Good-pasture综合征)：属自身免疫性肾病，PE后其抗肺泡基底膜和肾小球基底膜的抗Ⅳ型胶原α3链自身抗体减少。

(2) 肾移植：多中心研究表明PE不能逆转肾移植后的急性排斥。移植前PE有助于ABO不合的移植获得成功。

(3) 伴肾功能不全的ANCA相关的血管炎：系原因不明的迅速发展的肾小球肾炎，伴有血管炎的全身症状。80%的患者有循环抗中性粒细胞胞质抗体(ANCAs)，故又称为ANCA相关的血管炎。临床试验表明伴有肾功能不全的ANCA相关的血管炎PE的效果比甲泼尼龙(甲强龙)来得好。

(4) 其他：如天疱疮、Raynaud病、红斑狼疮、类风湿关节炎、结节性多动脉炎等也可选用PE作为治疗措施。

4. 去除血浆中其他异常物质

(1) 家族性高胆固醇血症：PE有效减低LDL和胆固醇的血浓度，促使黄瘤和动脉粥样硬化的吸收，对饮食和药物治疗无效的高胆固醇血症有效。

(2) 急性肝功能衰竭：PE去除致病的活性因子、补充

白蛋白、各种凝血因子和血浆成分等，有利肝功能恢复或等待肝脏移植。

（3）药物中毒，蘑菇中毒以及甲亢危象：PE可以去除与白蛋白结合的小分子药物、蘑菇毒素或甲状腺素。

二、红细胞置换

（一）正常红细胞置换异常红细胞

1. 血红蛋白S病　对处于脑卒中、胸痛综合征、黄疸和阴茎异常勃起等危象状态的患者实施红细胞置换（red cell exchange）术，去除含血红蛋白S的红细胞，换入等容量含正常血红蛋白A的红细胞，以打断低氧镰变、血管淤滞阻塞和梗死的恶性循环以缓解危象。红细胞置换术也用于血红蛋白S病合并妊娠或全身麻醉前。多次置换后可维持HbA/（HbA+HbS）>50%～70%达数周。儿童出现脑卒中或影像学检查有脑梗死证据者，需要长期保持HbA在70%以上。红细胞置换产生铁负荷过重的风险比多次输血来得小。有的患者在红细胞置换术后1～11天会出现神经系统症状，包括癫痫、颅内高压等。

2. 其他　亚甲蓝治疗无效的急性高铁血红蛋白血症（methemoglobinemia）、阵发性睡眠性血红蛋白尿（PNH）和珠蛋白生成障碍性贫血也可用红细胞置换治疗。暴发性恶性疟疾和巴贝虫病（babesiosis）通过红细胞置换可减少寄生虫负荷，为药物治疗创造条件。

（二）用血浆等置换液置换红细胞

1. 血色病　用血浆等置换液置换等容量的红细胞，可以迅速降低铁负荷，不伴有静脉放血引发的低血容量和血栓合并症。

2. 真性红细胞增多症（真红）　在红细胞单采同时，等速输入与采出浓缩红细胞等容量的6%羟乙基淀粉。单次采出浓缩红细胞可达1800ml，血红蛋白下降90g/L，无低血容量合并症。约单采200ml浓缩红细胞可使血红蛋白下降10g/L，通常只需单采一次即可使血红蛋白回复正常。无血栓并发症发生，比传统的静脉放血来得安全有效和方便，术后用少量羟基脲即可长期维持血红蛋白在正常范围。也可治疗伴妊娠、伴血小板或白细胞减少真红患者。多次红细胞单采后如出现小红细胞增多和缺铁，此时应补充铁剂。

（三）用红细胞置换血浆　严重贫血时用红细胞置换等容量的血浆，可以迅速提高血红蛋白含量，但不会引发高血容量合并症。

第二节　血细胞去除或单采

一、白细胞去除

治疗性白细胞单采的体外循环血液总量每次约为1.5～2个血容量。单采前血细胞计数越高，去除的细胞比例也越大。通常一次单采可以使白细胞下降25%～50%。单采后白细胞计数下降幅度往往少于据采集细胞量估算的结果，这与单采后的血容量减少，白细胞的增生和白细胞从组织中动员有关。单采所得的细胞不能输给白细胞缺乏的患者，因为有核白细胞可能在受者骨髓中植活。

（一）白血病的白细胞淤滞（leukostasis）状态　急性白血病白细胞计数大于100×10^9/L，慢性白血病大于200×10^9/L时，病理检查可见到白细胞淤滞与血栓形成，引起血管损害，造成梗死和出血。临床有气急，呼吸窘迫，冠状动脉梗死、脾梗死，阴茎异常勃起，脑血管坏死或脑出血，也可以引起患者死亡。单采可迅速消除白细胞淤滞状态，不仅降白细胞的速度比化疗快，同时可避免化疗杀伤大量细胞后引起的肿瘤溶解综合征（tumor lysis syndrome）。不会引起高尿酸血症、高磷酸盐血症、高钾血症、低钙血症、氮质血症和肾衰竭等。单采治疗高白细胞急性白血病比较安全，但有单采后白细胞碎片引起DIC发生的报告。白细胞降低后应及时化疗。化疗前白细胞偏高预示急性白血病预后不良，化疗前通过单采降低白细胞计数可改善预后。

（二）白血病合并肝功能异常或妊娠　白细胞单采适用急需降低白细胞但合并肝功能异常或妊娠不能化疗的病例，应反复单采直至肝功能恢复正常或分娩。因为单采是唯一的治疗，通常每周至少需要3次单采。当白细胞去除率超过增生率和动员率时，白细胞计数才会下降。多次单采后需给患者补充红细胞或血小板。

二、淋巴细胞去除

（一）慢性淋巴细胞白血病和毛细胞白血病　反复淋巴细胞单采，每周2～3次，以使淋巴细胞清除率超过淋巴细胞增生率和动员率。可使慢淋和毛白的皮损消失，淋巴结肿大、肝脾大、贫血或血小板减少获得改善。单采不能推迟或防止Richter变的发生，价格较贵，治疗时间长影响患者的活动，故反复淋巴细胞单采仅适用妊娠期的患者，通常单采应与化疗配合。

（二）类风湿关节炎、移植器官排斥、DLI　淋巴细胞去除可能减轻类风湿关节炎的症状，减少器官移植的排斥反应。同种异基因造血干细胞移植一个月后可回输供者淋巴细胞（DLI），诱导移植物抗白血病作用（GVL）。DLI可使混合型嵌合体转成完全供者型嵌合体，同时有预防和治疗白血病复发的作用。DLI对移植后复发的慢性粒细胞白血病效果最好，70% Ph染色体消失，细胞遗传学缓解。急性淋巴细胞白血病最差。DLI对肾癌也有一定的疗效。但DLI会引起移植物抗宿主病（GVHD），故应从小剂量开始。

三、血小板去除

原发性血小板增多症有心肌梗死、脑梗死、胃肠道出血

或肺血栓形成危险时，或血小板增多伴妊娠的患者需预防胎盘梗死和胎儿死亡时，或血小板增多伴白细胞减少时，因急需降低血小板计数或患者不能耐受化疗，可考虑使用血小板单采进行治疗。每次单采约可减少血小板计数 50%。脾是血小板主要储存器官，如患者有脾大疗效会打折扣。因长期血小板单采治疗太过昂贵，除了不能耐受化疗者，通常在单采的同时即开始羟基脲或阿那格雷（anagrelide）的治疗，用药物维持疗效。

第三节　血细胞修饰

一、皮肤 T 淋巴细胞淋巴瘤，慢性 GVHD

皮肤 T 淋巴细胞淋巴瘤、Sézary 综合征可用体外光化学治疗（extracorporeal photochemotherapy），这是皮肤 T 细胞淋巴瘤的标准治疗。口服甲氧基补骨脂（8-methoxypsoralen）2 小时后做淋巴细胞单采，采集的细胞用紫外线 A 照射，然后回输患者。由于紫外线激活药物，损伤了细胞的 DNA，回输引起免疫修饰，刺激抗肿瘤免疫的发生，获得长时间的缓解。

也有使用体外光化学治疗处理慢性 GVHD 获得疗效的临床病例报告。

二、难治性 ITP

VP160.1g 与 5×10^{11} 个单采血小板 37℃ 孵育数小时后输注患者，每周 1 次，共 4 次，对治难治 ITP 有效。VP16 或长春碱类生物碱极易与血小板膜的微管亚单位及微管蛋白结合，当此种偶联药物的血小板被单核巨噬细胞吞噬后能抑制吞噬功能，达到封闭单核巨噬系统的靶向免疫治疗作用。

三、过继免疫治疗

通过淋巴细胞单采可一次采集 10^{11} 以上的淋巴细胞。用细胞因子等激活淋巴细胞，或使淋巴细胞具有识别和攻击肿瘤的能力，可用于过继免疫治疗（adoptive immunotherapy）。

（一）LAK 和 TIL　1982 年 Grimm 等给予腹腔转移瘤小鼠 10^6 个人淋巴细胞，在白介素 2 存在条件下可使转移瘤消失，此即淋巴因子激活的杀伤细胞（lymphokine activated killers，LAK），但临床效果不肯定。TIL（tumor infiltrating lymphocytes）细胞来源于手术切除的肿瘤组织中浸润的淋巴细胞，TIL 细胞有向肿瘤归巢的能力。体外扩增后，在大剂量的 IL-2 支持下，回输患者的有效率为10%～25%。

（二）DC-CTL 和 DC-CIK　树突状细胞（dendritic cell，DC）是一种抗原提呈细胞（APC），具有激活 T 细胞或 B 细胞的功能。造血干/祖细胞、单核细胞在含一定浓度的 GM-CSF、IL-4 和 TNF-α 的培养基中可被诱导成 DC。用肿瘤基因或病毒基因转染 DC，可在 DC 的细胞膜表达，在黏附分子和共刺激分子协助下，在体外可将抗原信息传递给采自患者的 T 细胞，使激活成为对肿瘤或病毒细胞有攻击力的 CTL，回输这样的 CTL 对肿瘤或病毒感染的有一定的疗效。

细胞因子诱导的杀伤细胞（cytokine-induced killer，CIK），即用 IFN-γ、IL-2、IL-1 以及抗 CD3 单抗诱导采集的淋巴细胞所形成的 $CD3^+/CD56^+$ 细胞为主的混合细胞，此种细胞有抗肿瘤作用。如用转染肿瘤基因并表达肿瘤抗原的 DC 激活此种细胞，即成为 DC-CIK，静脉输注此种细胞对白血病有效。

（三）抑制 GVHD 的过继免疫治疗　进入临床研究的包括具有过继免疫抑制能力的供者或第三方来源（如脐血）的经过体外扩增的自然杀伤 T 细胞（NKT）、T 调节细胞（Treg）、间充质干细胞（MSC）、耐受性 DC（tDC）等的体内输注。

第四节　特殊血细胞采集

一、单采新生红细胞

单采新生红细胞（young red cell，neocyte）适用于长期输血的地中海贫血、骨髓增生异常综合征（MDS）和慢性再生障碍性贫血。可在血细胞分离机上设置特殊的程序，约经过 2～3 小时的单采可以从供者采集到 200ml 新生红细胞。实验室检查表明新生红细胞的网织红细胞比例明显高于通常采集的鲜血，其内酮酸激酶的活力也明显增高。其用 ^{51}Cr 标记红细胞在体内半寿期为 46.7 天，明显长于通常采集新鲜血的 34.6 天。长期输血的患者输注新生红细胞可减少输血的频率，减轻血色病发生。

二、外周血造血干细胞的采集

（一）造血干细胞移植　外周血造血干细胞含量约为骨髓的 1%。随着造血干细胞动员技术的完善，可用血细胞分离机实施干细胞单采，采集到足以重建造血和免疫系统的周围造血干细胞，可以满足造血干细胞移植对干细胞数量的需要。与采集骨髓不同，供者不需要麻醉；而且外周造血干细胞植入受者的速度也比骨髓来源的干细胞快。但是干细胞采集物中有大量 T 细胞，同种异体移植时较易引起移植物抗宿主病（GVHD）。用于动员的粒细胞集落刺激因子偶尔会引起供者脾破裂，如供者有轻度镰状细胞病，还

会诱发致死性的危象（详见本篇第十一章"造血干细胞移植"相关内容）。

（二）人造血　2011年，法国实验室对造血干细胞（HSCs）进行体外培养并诱导生成形态正常的红细胞，将2ml血液约100亿个红细胞（10^{11}）回输供者，26天后输入红细胞的41%～63%还在体内存活，与体内正常生成的红细胞存活率相同。然而造血干细胞目前不能在体外大量扩增，利用造血干细胞体外大量制造红细胞或血小板供临床需要还任重道远。

（三）间充质干细胞（mesenchymal stem cell，MSC）的临床运用　外周血造血干细胞采集（apheresis of peripheral blood stem cell）物中含间充质干细胞，已试用于心梗、脑梗、骨不连、下肢缺血坏死、股骨头坏死等组织修复治疗。造血干细胞移植后输注MSC，不仅有促进造血干细胞植入的作用，而且具有诱导免疫耐受，抑制GVHD的效果。MSC还可供组织器官工程学研究之用，探讨诱导形成临床需要的组织或器官的可能。

参考文献

1. Greer JP，Foerster J，Rodgers GM，et al. Wintrobe's Clinical Hematology. 12th ed. Philadelphia：Lippincott Williams & Wilkins，2009.

2. Kanshansky K，Lichtman MA，Coller BS，et al. Williams Hematology. 8th ed. New York：McGraw-Hill，Inc.，2010.

第二十一篇　免疫性疾病

第一章　食 物 过 敏

王晓川

21

食物过敏(food allergy)是过敏性疾病按过敏原种类进行分类中的一类，是指免疫介导的机体针对食物过敏原(allergen)成分产生的超敏反应。食物过敏的发病率从1%～3%不等，因地域差异和确诊方法而有所不同。儿童食物过敏的比例高，过敏原种类相对单一；成人食物过敏比例少于儿童，但食物过敏原种类比儿童复杂。

【病因和发病机制】

食物过敏的病因还不完全清楚，食物中含有的蛋白组分都可能成为过敏原，人体免疫系统的特殊反应性是发生食物过敏的免疫学基础。一般来说，食物过敏多由IgE介导。IgE介导的过敏反应(如：荨麻疹、哮喘和过敏性休克)均急性起病，常自婴儿期起病，有家族史者易发。发病机制主要是机体产生针对食物过敏原的特异性IgE，导致靶器官部位的肥大细胞、嗜碱性粒细胞脱颗粒释放组胺等生物活性物质，引起过敏性炎症。其他免疫机制介导的称为非IgE介导的食物过敏反应。T细胞释放促炎症细胞因子引起的炎症反应(如：食物蛋白引起的胃肠病，腹腔疾病)是逐渐表现出来的，呈慢性化。以嗜酸性粒细胞介导的食物过敏，如嗜酸性粒细胞性胃肠炎。少数情况下，IgG介导的牛奶过敏会引起婴儿的肺出血。许多食物过敏往往同时存在多种免疫机制介导，如食物过敏引起的哮喘、湿疹等。

【病理】

食物过敏的组织病理改变与其他过敏原引起的过敏相似。主要包括部分患者外周血嗜酸性粒细胞比例和绝对计数增高，部分患者可检测到血清总IgE增高、过敏原特异性IgE增高。因免疫机制不同，受累组织器官病理有所不同，一般都有皮肤或黏膜下组织免疫细胞浸润，包括嗜酸性细胞、淋巴细胞及中性粒细胞浸润，组织水肿、出血、渗出等表现。

【临床表现】

食物过敏症的临床表现以皮肤、消化和呼吸系统多见(表21-1-1)。一般IgE介导的食物过敏主要累及皮肤和黏膜相关的组织器官，非IgE介导的食物过敏则可累及其他组织器官。症状和体征因过敏原、发病机制和患者年龄的不同而异。婴儿最常见的是特应性皮炎或者同时伴有胃肠道症状(恶心、呕吐、腹泻)。一般情况上述症状在儿童期消失，进而可能出现对吸入性过敏原的过敏反应增多，表现为哮喘和鼻炎。至10岁左右，即使皮肤试验持续阳性，食物过敏原很少引起呼吸道症状。如果至年长儿或成人期，特

表21-1-1　食物过敏常见症状

受累组织器官	症　状
胃肠道	呕吐、腹泻、胃食管反流、便秘(伴或不伴肛周皮疹)、血便、缺铁性贫血严重者可出现：生长落后、缺铁性贫血、低蛋白血症，肠病或严重结肠炎
皮肤	特应性皮炎，面部、口唇、眼睑水肿(血管神经性水肿)，进食后荨麻疹，皮肤瘙痒严重者可出现：低蛋白血症，生长落后或缺铁性贫血
呼吸道(非感染性)	鼻痒、流涕、中耳炎、慢性咳嗽、喘息严重者可出现：急性喉水肿或气道阻塞
眼部	眼痒、流泪、瞬目、球结膜充血
全身	持续的腹痛，儿童期生长发育落后严重者可出现：过敏性休克

应性皮炎仍持续存在或发病，此时皮炎的活动性似乎与IgE介导的过敏反应关系不大，尽管这些患者血清中IgE浓度远高于无皮炎者。持续存在食物过敏的年长儿和成人少数也会有较严重的反应，如严重荨麻疹、血管性水肿，甚至全身过敏反应，这些往往是由IgE介导。一些患者，特别是对小麦和芹菜过敏的患者，只有在进食相关食物后不久进行运动，才发生全身过敏反应，其机制不明。双盲口服激发试验证实少数患者可因食物诱发或加重偏头痛。少数情况下，口唇炎、口疮、幽门痉挛、痉挛性便秘、肛周瘙痒和肛周湿疹与食物过敏有关。

【诊断】

食物过敏的诊断首先需进行临床评估，根据病史和临床表现结合实验室检查明确诊断。成年患者中严重的食物过敏，一般容易发现原因。当过敏原不明时，或对于多数儿童患者而言，诊断可能比较困难。IgE介导的过敏反应比较容易观察到食物和症状之间的关系，临床怀疑某种食物过敏后可采用皮肤试验或血清过敏原特异性IgE测定来评估食物与症状间的相互关系。非IgE介导的食物过敏症状与饮食之间的时间关系有时比较难确定。以下试验和方法可用于食物过敏的诊断。

（一）非特异性试验 对诊断具有提示和参考价值。

1. **IgE** 血清总IgE水平升高。

2. **外周血嗜酸性粒细胞比例和绝对计数增高** 白细胞总数可正常。当嗜酸性粒细胞占白细胞总数的5%～15%时，提示过敏反应；占16%～40%时，提示存在过敏反应或其他情况（如：药物超敏反应、肿瘤、自身免疫病、寄生虫感染）。

3. **分泌物嗜酸性粒细胞检查** 眼结膜或鼻黏膜的分泌物（鼻拭子检查）、痰液中存在嗜酸性粒细胞。

（二）特异性试验 主要指确定过敏原的种类。须注意的是，过敏原检测（皮肤试验、血清特异性IgE）的阳性结果必须结合临床表现才能确定引起过敏的过敏原种类。

1. **皮肤试验** 皮肤试验对诊断吸入物过敏，如过敏性鼻炎和结膜炎有较高的阳性预测值；对食物过敏的阴性预测值高。有2种皮试方法，皮肤点刺试验（skin prick test）或皮内试验。点刺试验可检测大多数过敏原。皮内试验更敏感，但是特异性不高，可用于评估点刺试验阴性或可疑阳性的患儿对过敏原的敏感性，婴儿不适用。

每次皮肤试验均应设阴性对照（单独稀释液）和阳性对照（组胺，点刺试验为10mg/ml，皮内试验1∶1000稀释）。假阳性见于皮肤划痕征阳性者，风团和红斑是由擦拭或搔刮皮肤引起。假阴性见于过敏原提取液保存不当、过期或使用药物（如抗组胺药）。

机体曾经对某种过敏原发生过严重过敏反应者（全身过敏反应、严重哮喘发作）应禁忌使用此种过敏原进行皮肤点刺试验。过敏反应的急性期也应避免进行皮肤试验。皮肤点刺试验无年龄限制。过敏原点-点刺（prick to prick）试验主要用于对新鲜蔬菜或水果及少见物质过敏患者（如口过敏症）。

2. **血清过敏原特异性IgE(sIgE)测定** 过敏原sIgE的浓度高低有利于帮助判断过敏原种类与临床表现之间的关系，当过敏原浓度较高时发生临床症状和体征的可能性增高。由于食物过敏可能为T细胞、嗜酸性细胞介导的免疫反应，因此，食物过敏原sIgE检测阴性也不能排除过敏的可能，尤其是胃肠道相关的食物过敏症。

3. **斑贴试验** 用于存在迟发型过敏反应的患者，皮肤试验及血清特异性IgE检测不能确定过敏原者可采用，但诊断价值还需进一步研究证实。

（三）回避试验 食物过敏者无论是否检测到相应的过敏原都可使用。主要是通过短期回避日常食用的可疑食物，观察临床症状和体征变化帮助明确过敏原的种类。一般每次严格回避一种食物2周，如果考虑是非IgE介导的过敏反应最少4周（包括复合成品食品中含有相关食物成分）。观察临床症状和体征的改善情况。如临床表现明显改善，提示过敏可能与此种食物有关。进一步再添加此种食物，如临床表现加重，证实上述食物的过敏原性质（后者属于激发试验）。此程序可逐一筛选可疑食物。

（四）食物日记 在怀疑有食物过敏或进行回避试验时应记食物日记。食物日记是对病史的补充。在一段特定的时间里详细地记录患者每天所吃的食物（包括只放在嘴里的东西）。并详细记录患者出现的症状和时间。有时会从日记中发现食物与症状的因果关系，发现一些隐藏的食物过敏原。

（五）双盲、对照-安慰剂食物激发试验 因大部分食物过敏可以通过上述方法诊断，虽然是食物过敏诊断的金标准，但由于存在一定的严重过敏反应的风险性及程序复杂、要求严格，一般只应用于少数条件完备的过敏诊断中心。

【治疗】

（一）饮食管理 食物过敏的治疗主要依赖于回避过敏食物。

1. **存在持续和(或)严重过敏症状者** 完全回避含有过敏原的食物。如发生过全身严重过敏反应（如过敏性休克）、血管性水肿等危及生命表现者应持续回避任何含有过敏原的食物。一些患者甚至需要终身回避过敏食物。

2. **轻症过敏(主要指轻症湿疹)** 也应回避过敏食物，但一些患者可能自发症状改善或消失，因此经过一段时间可能对过敏食物耐受。婴幼儿这种情况尤其常见。

3. 除了回避过敏食物，也应注意膳食的营养均衡，尤其是对多种食物过敏的患者应定期进行营养评价避免因食物回避造成的营养不良和失衡。

（二）药物治疗及其他

1. **抗组胺药物** 目前临床上使用的主要是第一代抗

组胺药物和第二代抗组胺药物。应尽量避免多种抗组胺药物的联合使用，应注意当组胺药物效果不佳时可能存在的非 IgE 介导的过敏反应存在。

2. 肥大细胞稳定剂　代表药物是色甘酸钠和奈多罗米，它们能阻断肥大细胞释放介质，主要用于其他药物（如：抗组胺药、局部用皮质激素）无效或不耐受。主要是呼吸道和眼过敏症局部用药。

3. 白三烯受体拮抗剂　主要用于 1 岁以上儿童和成人，婴儿期的用药研究较少。少数国家和地区也用于＞6 月龄婴儿。对于＞6 月龄婴儿出现呼吸道过敏症者，根据临床表现可酌情短期使用。

4. 激素类药物　对严重湿疹患者、严重喘息发作、血管性水肿及全身过敏反应可短期使用全身糖皮质激素。减轻非 IgE 介导的食物过敏的免疫炎症反应的药物主要为糖皮质激素。

5. 湿疹治疗

（1）局部类皮质醇霜和膏：应每日使用 1～2 次润肤剂，可 3～4 周更换以防止耐受。避免使用过于频繁。沐浴后勿使皮肤过于干燥，使用肥皂或洗涤液可能引起继发感染。

（2）1%氢化可的松霜：可使用 1～3 周；皮质类固醇治疗过程中润肤剂至少使用 10 天。每天沐浴。

（3）其他治疗：类固醇软膏每周可使用 2 天，紫外线与微波治疗对于局部使用激素无效的部分严重病例可能减轻症状。γ-亚麻油酸、维生素、微量元素、中药可能对部分患者有效。

6. 1∶1000 肾上腺素的应用　IgE 介导的食物过敏引起休克和严重血管性水肿时，应首选肾上腺素，可减少严重过敏的死亡和缩短病程。剂量为 0.3～0.5ml 皮下注射。

参考文献

1. 中华医学会儿科分会免疫学组，中华儿科杂志编辑委员会. 婴儿过敏性疾病预防、诊断和治疗专家共识. 中华儿科杂志，2009，47：835-838.

2. Robison RG，Pongracic JA. Food allergy. Allergy Asthma Proc，2012，33（1）：S77-S79.

3. Scarpellini E，Tack J. Food Allergy：From Diagnosis to Treatment. Dig Dis，2012，30：224-231.

4. Kumar S，Verma AK，Das M，et al. Molecular mechanisms of IgE mediated food allergy. Int Immunopharmacol，2012，13（4）：432-439.

第二章　过敏性鼻炎

王立波

过敏性鼻炎（allergic rhinitis）是一种由 IgE 介导的，针对环境过敏原的鼻黏膜炎症反应；临床上主要表现为流涕、鼻塞、鼻痒、喷嚏等。过敏性鼻炎是一个全球性的健康问题，在世界各地均很常见，其全球发病率达 10%～25%，并且患病人数仍在逐渐增加。

【病因】

本病起因于两个基本因素：①遗传性过敏体质；②反复吸入环境过敏原。过敏性鼻炎患者多具有过敏体质，即对外界抗原较易产生比正常人多的 IgE，这种体质有一定的遗传性和家族性，故本病患者易同时或先后患湿疹、支气管哮喘等疾病；患者家族中也较易发生这类过敏性疾病。

引起本病的吸入性过敏原有尘螨、屋尘、动物皮屑、各种树木和草类的风媒花粉等，这些过敏原的颗粒大都较大（5～25 μm），能在鼻部被阻挡下来而在鼻腔内发生 IgE 介导的变态反应。其中花粉和真菌孢子等室外过敏原是引起季节性过敏性鼻炎的主要原因，而尘螨、宠物皮毛、真菌、蟑螂等室内过敏原易导致常年性过敏性鼻炎。

【病理】

鼻黏膜明显肿胀，黏液分泌极度旺盛；显微镜下可见杯状细胞数量增加，上皮与基底膜明显水肿并有大量嗜酸性粒细胞的浸润。有的患者在眼结膜、咽后壁等处也有类似的病理变化。这些病理改变在缓解期有所减轻。

【临床表现】

（一）症状和体征

主要表现为流涕、鼻塞、鼻痒、喷嚏等；喷嚏是最具有特征性的症状，多于刚睡醒时发作，常为阵发性，通过鼻泪反射可伴随有流泪症状。鼻涕典型呈稀薄的清水样分泌物，

发作后期黏稠度可以增加，但出现浓稠分泌物，可能继发细菌感染。鼻塞是最常见的临床症状，多呈间隙性，在晚上比较明显，常随体位而改变，由于鼻黏膜的肿胀，患者常有味觉和嗅觉减退现象，如果长期严重鼻塞可以阻碍鼻旁窦和咽鼓管，随着鼻旁窦和中耳内空气逐渐吸收，负压增加，出现头痛和听力下降，久而久之会导致慢性鼻窦炎和反复不愈的中耳炎。鼻痒使得患者反复捏擦鼻部，在儿童尤为明显，同时可伴有眼结膜、上腭部甚至外耳道部的奇痒。有时由于咽喉部不适或鼻分泌物流入咽喉部，常伴有干咳或清喉动作。上述这些症状通常早、晚症状加重，日间及运动后好转。一些患者可有一些全身症状如乏力、纳滞、不适等。

患者常伴有鼻黏膜的高敏状态，刺激性气味、污浊空气，甚至气温变化都能引起症状的反复。在发作期患者常呈一种张口呼吸的面容(儿童尤其明显)，由于经常由鼻痒而搓揉可见鼻梁部皮肤的横纹，鼻翼部分肥大。在儿童由于鼻甲肥大压迫蝶腭静脉丛，引起眼部和眼角静脉淤血，在眼眶下形成青蓝色影印。伴过敏性眼结膜炎者尚可见结膜的轻度充血与水肿。

鼻腔检查可见鼻黏膜苍白水肿，分泌物甚多，大都呈水样，咽后壁由于淋巴滤泡增生而呈鹅卵石样改变。

(二) 临床分类

根据临床症状是否随季节而变化，可以分为季节性过敏性鼻炎和常年性过敏性鼻炎；过敏原在环境中的浓度随季节变动是导致这一现象的主要原因。

根据病程可分为间歇性和持续性：①间歇性是指症状发生的天数小于每周 4 天或病程小于 4 周；②持续性是指症状发生的天数大于每周 4 天或病程大于 4 周。

根据病情的严重程度，即症状和它对生活质量的影响进一步分为轻度和中、重度：①轻度患儿睡眠正常，日常活动、体育和娱乐正常，工作和学习正常，无令人烦恼的症状；②中、重度有以下一项或多项表现：不能正常睡眠，日常活动、体育和娱乐受影响，不能正常工作和学习，有令人烦恼的症状。

根据症状可分为喷嚏及流涕型和鼻塞型：见表 21-2-1。

表 21-2-1 过敏性鼻炎的临床分类

症 状	喷嚏及流涕型	鼻 塞 型
喷嚏	特别是阵发性	很少或无
流涕	水性，经前鼻或后鼻孔	黏稠，后鼻孔较多
鼻痒	有	无
鼻塞	不定	常严重
昼夜节律	白天重，夜间轻	持续，白天夜间均有，但夜间较重
结膜炎	经常有	较少

【诊断与鉴别诊断】

本病的诊断主要依据典型的临床表现，对疑似病例进行过敏原方面检查，有助于明确诊断；过敏原检查主要包括皮肤点刺试验(skin prick test)、血清特异性 IgE 测定和鼻黏膜激发试验；皮肤试验和血清特异性 IgE 测定临床应用广泛，但对这些测试结果可疑患者需要进行鼻黏膜激发试验。由于过敏性鼻炎的一些临床表现并非特异，在其他疾病中也极为常见，因此必须与以下疾病进行鉴别：

(一) 鼻中隔偏曲或鼻甲肥大 患者常终年鼻塞，鼻镜检查可以明确诊断。

(二) 药物性鼻炎(rhinitis medicamentosa) 是由于鼻塞时应用鼻减充血剂用量太大或时间太久，因其扩血管的反跳作用，使得鼻塞症状更加严重，停用这些药物后鼻塞症状可以减轻。其他一些药物抗高血压(如药普萘洛尔、可乐定)、α 阻断药(特拉唑嗪、哌唑嗪)、α 甲基多巴、利血平、胍那苄、肼苯达嗪和口服避孕药有明显鼻塞和分泌物增多的副作用，停用这些药物后症状可以完全消失。

(三) 症状性耳塞 除常见的感冒外，较易忽视的尚有妇女经前期的鼻塞症，怀孕期的鼻塞症以及甲状腺功能低下时的鼻塞等。

(四) 血管运动性鼻炎(vasomotor rhinitis) 是一种原因不明的"发作性"鼻炎，患者鼻部症状常因气温改变。进食辛辣或吸入刺激性气味而突然发生，易与本病混淆，其鉴别要点为缺少喷嚏、鼻痒、咽痛等症状，抗组胺及脱敏治疗无效。

(五) 慢性鼻炎 又称嗜酸性粒细胞性非过敏性慢性鼻炎(eosinophilic perennial nonallergic rhinitis)，其鼻分泌物也有多量嗜酸性粒细胞，常终年有症状，但过敏原往往无法找到，因此病因不明。此类鼻炎患者常伴发鼻息肉，有的还伴有感染型哮喘(构成"阿司匹林过敏-哮喘-鼻炎鼻息肉三联征")，其与过敏性鼻炎不同的是鼻充血及鼻甲肿胀明显，分泌物呈黏液样，抗组胺药疗效差，色甘酸钠及脱敏治疗无效。

【治疗】

本病的治疗包括：①避免吸入过敏原；②药物治疗；③免疫疗法。

(一) 避免吸入过敏原 如果患者仅对一种过敏原过敏，那么完全避免这一过敏原可以使疾病痊愈，尽管一些过敏原不可能完全避免，但尽可能减少接触已致敏的过敏原是治疗不可缺少的一个环节，例如对花粉过敏者在发病季

节宜避免去园林或野外，有条件的家庭在发病季节卧室内使用空气滤清器并紧闭窗门等；屋尘螨过敏者扫地时应戴口罩，应清除室内地毯、绒线织品及毛绒玩具，床上用品应用50℃以上的热水清洗。

（二）药物治疗

1. 抗组胺药物　主要用于缓解过敏性鼻炎患者流涕、鼻痒、喷嚏症状，然而对鼻塞和眼部症状效果不佳。第一代抗组胺药如苯海拉明、异丙嗪、去氯羟嗪（克敏嗪）、赛庚啶、苯噻啶等，它们有一定的镇静和抗胆碱能作用，易出现黏膜干燥、嗜睡等不良反应，临床应用受到了一定的限制。新一代的抗组胺药物，如西替利嗪（cetirizine）、氯雷他定（loratadine）、氮草斯汀（azelastine）、左卡巴斯汀（levocabastine）、咪唑斯汀（mizolastine）等有更强的效用，且无抑制中枢神经的副作用。但一些药物，如特非那定和阿司咪唑在高浓度情况下，可以通过阻断钾离子通道引起心脏QT间期延长，易造成尖端扭转型心动过速和室颤，目前已较少应用。

2. 减充血药物　为减轻发病时的鼻黏膜肿胀与阻塞，常需应用拟交感神经兴奋药局部滴入以收缩血管。如0.5%呋喃西林麻黄碱、0.1%赛洛唑啉、0.1%羟甲唑啉等，最常用的为1%麻黄碱，每个鼻孔2～4滴/次，每日1～4次。本类药物只能用3～5天，不能长期使用，以免造成药物性鼻炎。

3. 抗炎症药物

（1）色甘酸钠（disodium cromoglycate）和酮替芬（ketotifen）：色甘酸钠能阻止鼻黏膜表面的肥大细胞脱颗粒而达到防治效果，2%滴鼻剂，每个鼻孔3～4滴/次，每6小时1次。酮替芬具有抗组胺H_1受体作用和抗变态反应效果，口服每日2次，每次1mg。此类药物常在用药2～3周后才有明显疗效，因此若在发作期前开始服用或（和）至少使用1个月以上，效果更好。

（2）白三烯受体拮抗剂：如孟鲁司特钠（montelukast sodium）和扎鲁司特（zafirlukast），能特异性抑制半胱氨酰白三烯（CysLT1）受体，阻断白三烯引起的鼻部炎症；鼻腔局部用糖皮质激素不能抑制白三烯的释放，因而白三烯受体拮抗剂与糖皮质激素有协同作用，可减少激素用量。

（3）糖皮质激素：口服强的松每日10～20mg足可控制大多数症状，由于其不良反应，仅适用于少数重症患者。局部应用的糖皮质激素有二丙酸倍氯米松（beclomethasone）、布地奈德（budesonide）、氟替卡松（fluticasone propionate）及糠酸莫米松（mometasone）等。对大多数患者有良效而无全身性激素副作用。在局部应用激素之前，如患者鼻塞严重，宜先用1%麻黄碱滴鼻收缩血管，以使药物能达鼻腔深部。不同药物对鼻炎症状的效果见表21-2-2。

表21-2-2　药物治疗对鼻炎症状的效果

	喷嚏	流涕	鼻塞	鼻痒	眼症状
抗组胺药					
口服	++	++	+	+++	++
鼻内	++	++	+	++	0
眼内	0	0	0	0	+++
糖皮质激素					
鼻内	+++	+++	+++	++	++
色甘酸钠和酮替芬					
鼻内	+	+	+	+	0
眼内	0	0	0	0	++
减充血剂					
鼻内	0	0	++++	0	0
口服	0	0	+	0	0
抗胆碱能药	0	++	0	0	0
抗白三烯药	0	+	++	0	++

（三）免疫疗法　又称脱敏治疗。和过敏性哮喘一样，对找到明确吸入性过敏原的患者，可以进行特异性免疫疗法，以减轻症状，防止哮喘的发生。

参考文献

1. van Cauwenberge P, Bachert C, Passalacqua G, et al. Consensus statement on the treatment of allergic rhinitis. European Academy of Allergology and Clinical Immunology. Allergy, 2000, 55(2): 116-134.

2. Terr AI. The atopic diseases. In: Stites DP, Terr AI, Parslow TG. (eds) Basic and Chinical Immunology. 8th ed. USA: International Inc, 1994.

3. Deshazo RD. Allergic rhinitis, Anahylaxis. In: Bennett JC and Plum F. (eds). Cecol Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia: Saunders, 1996.

第三章 血 清 病

王立波

血清病(serum sickness)是指使用动物血清制剂后所并发的一种免疫复合物性疾病,其临床上主要表现为发热、多种形态的皮疹、关节肿痛、淋巴结肿大等;严重时可发生过敏性休克。药物也可以引起类似血清病样表现,且随着血清制剂应用的减少,已是引起血清病的主要病原。

【病因和发病机制】

血清病是一种典型的免疫复合物型变态反应,大分子异种蛋白或小分子药物分子与血中的抗体结合成免疫复合物沉积在血管壁,并激活补体系统引起血管活性物质释放,导致血管扩张、通透性增加、血管内凝血和中性粒细胞浸润等变化。激活的补体可以通过调理作用,一方面促进吞噬细胞清除免疫复合物;另一方面吞噬细胞在清理免疫复合物过程中产生的溶酶体酶,造成组织的损伤。构成血清病免疫复合物的抗体主要是IgG,但现在认为还有IgE参与,血清病的荨麻疹表现与IgE抗体有关,IgE可以促进血管通透性的增加,出现喉头水肿、低血压甚至过敏性休克表现,同时也促进免疫复合物在血管中的沉积。凡抗原刺激下较易产生IgG与IgE这两类抗体者,较易发生血清病。关节症状是IgG和IgM类抗体与抗原形成的复合物沉积造成。

目前临床上引起血清病的血清制剂主要有破伤风抗毒素、白喉抗毒素、各种蛇毒抗毒素以及抗淋巴细胞球蛋白(ATG)等;引起血清病的药物主要为青霉素、链霉素、磺胺类、水杨酸盐、保泰松、苯妥英钠以及右旋糖酐等巨分子药物。

【病理】

本病的病理表现常与风湿热、结节性多动脉炎等变态反应疾病相似;但程度较轻。主要有小血管的扩张、粒细胞浸润和水肿等。有人曾对3例因接受大量马抗癌血清而致命的病例进行了尸解,发现肾脏的病变甚重,有缺血、纤维素沉着以及淋巴细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞的浸润。

【临床表现】

本病多在一次注射较大剂量异种血清或球蛋白后1~3周内发生(常在7~10天);少数患者,尤其是过去有过同样血清接种史者,可在接种后48小时以内发病,大多数数小时即可发病。症状的发生和程度与接种途径(静脉注射的发病机会多)和注射血清剂量等因素有关。

发热、全身不适和皮疹是最常见的表现,皮疹常在注射部位首先发生,随着手掌和足底出现有匍行边缘的红斑,继而在全身出现荨麻疹样皮疹并有明显的瘙痒;发热多渐起,最高至38~39℃,全身淋巴结程度不一的肿大,质软而稍有压痛。部分患者还可有面部、眼睑及手足末端水肿(儿童多见),极少数患者可有喉头水肿表现。有的患者在发热的同时尚有腹痛、恶心、呕吐等表现。由血清、球蛋白(如ATG)或其他巨分子药物所致者在出现皮疹后2天左右可有关节疼痛、肿胀等关节炎症状,常累及多关节,呈对称性。少有多发性神经炎、肾小球炎或(和)心肌炎等严重并发症。疾病呈自限性,在7~10天逐渐恢复。血清病最严重的并发症是吉兰-巴雷综合征和外周神经炎。

【诊断】

本病的诊断依据,最重要的是注射血清或ATG史和上述特征性的临床表现。小分子药物极少引起神经炎、肾小球肾炎或(和)全身淋巴结肿大。

实验室检查对本病的帮助不大,通常可有白细胞总数中等度升高,但嗜酸性粒细胞增多少见。血清总补体与C3均可下降,有时血内并可找到免疫复合物,这些虽可帮助本病诊断,但特异性不强。

【治疗】

首先应立即停用致病的血清制剂或可疑药物;本病具有自限性,治疗以对症给药为主。发热或关节痛者可用水杨酸制剂。有皮疹和瘙痒者可用抗组胺药,如苯海拉明、赛庚啶和羟嗪,并可同时加用葡萄糖酸钙静脉注射。0.1%肾上腺素每次0.1~0.3ml皮下注射,对血管神经性水肿、气急喘息或严重荨麻疹甚为有效,必要时可隔半小时重复一次。累及神经系统、肾脏或其他内脏的重症患者,应使用糖

皮质激素治疗。成人开始可应用氢化可的松 200～300mg 静脉注射（或相当剂量的泼尼松口服），2～3 日后视病情而逐步减量。

【预防和脱敏】

严格掌握药品和血清免疫制品的使用指征，尽量少采取静脉给药的途径。如必须应用异种血清制品时，应先仔细询问有无过敏病史及既往血清应用史，然后必须作皮肤敏感试验，方法如下：①先以未稀释的血清一滴，置于前臂屈侧，再以消毒针尖在血清滴内作划痕数条（以不出血为度）；②观察半小时如无反应，再以 1∶10 稀释的血清 0.1ml 作皮内试验；③再观察 20 分钟，注射处未出现直径超过 1cm 的红斑或硬结者，或周围亦无伪足样丘疹者属阴性，此时方可把血清注入肌肉。

若皮肤试验为阳性，则应尽量不用，必须应用血清者，可依下法脱敏：①先口服抗组胺药物 25～50mg；②半小时后以稀释 20 倍的血清 0.1ml 皮下注射；③待 20 分钟后再以稀释 10 倍的血清 0.1ml 皮下注射；④20 分钟后如仍无反应，则以不稀释的血清 0.1ml 皮下注射；⑤再观察 15 分钟，确认无反应后即依次每 15 分钟皮下注射 0.2ml、0.5ml、1.0ml 和 2.0ml，最后以剩余量皮下或肌内注射。

在脱敏及注射血清时，必须准备好肾上腺素及肾上腺皮质激素等，以防诱发过敏性休克。在脱敏过程中，随时可酌情应用 0.1%肾上腺素 0.1～0.3ml 皮下注射，以对抗可能发生的反应。脱敏完成一次注入余量后，仍应严密观察 1～3 小时，以防迟发反应的出现。

第四章　荨麻疹和血管性水肿

王侠生

荨麻疹（urticaria）俗称“风疹块”，系发生于皮肤浅层的速发速消的非凹陷性水肿性隆起（风团）；血管性水肿（angioedema）指发生于皮肤深层的局限性水肿性隆起。两者具有相同的病理生理变化，可分别发生，亦可同时出现。除皮肤表现外少数患者还可累及上呼吸道或胃肠道黏膜。据统计，有 15%～25%的人在一生中曾患过本病。荨麻疹根据病期长短又可分为急性（病程<6 周）和慢性，前者好发于儿童和青少年，后者则多见于中、老年，女性略多于男性。

【病因与发病机制】

本病的病因复杂，不同患者可完全不同，即使同一患者在每次发病中也不尽相同。通常情况下，在急性荨麻疹常可发现一些致病诱因，而在慢性病例则几乎很难找到。常见的致病因素有：①食品类如鱼、虾、蟹、蛋、奶制品、食品添加剂等；②药物类如青霉素、疫苗、血清制品等（因药物引起的常称药疹）；③感染如细菌、病毒、寄生虫等；④吸入物如花粉、尘螨、动物皮屑、羽毛、空气中废气、化学污染物等；⑤物理因素如光线照射、气温变化、摩擦、压力等；⑥心理因素如情绪紧张、兴奋等；⑦遗传因素如家族性寒冷性荨麻疹、遗传性血管性水肿。

在发病机制方面，肥大细胞脱颗粒，释放组胺及多种炎症介质引起血管扩张、通透性增加，导致皮肤黏膜水肿，是发生本病病理生理变化的基本环节。肥大细胞活化由不同的酶通道引发三类代谢产物：①细胞脱颗粒迅即释出组胺，还可有 TNF-α、5-羟色胺等，在几分钟内使真皮血管扩张及血浆外渗，引起风团反应；②肥大细胞在活化后 6～24 小时内产生 IL-3、IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-9、IL-13、粒细胞巨噬细胞集落刺激因子、巨噬细胞炎性蛋白-1α 及单核细胞化学趋化蛋白-1 等细胞因子和化学趋化因子参与炎症的维持，产生迟发相反应；③在肥大细胞活化几小时内通过脂氧合酶及环氧合酶从花生四烯酸合成白三烯和前列腺素。

引起肥大细胞活化可通过免疫性和非免疫性两种机制：

（一）免疫性机制　以 IgE 介导的Ⅰ型荨麻疹最常见，患者产生特异性 IgE 与肥大细胞表面 FcεRⅠ受体结合，引起脱颗粒；有些荨麻疹则可能是通过 IgG 介导，患者有对 FcεRⅠ受体 α 亚单位的 IgG 自身抗体，这些抗体在补体参与下活化肥大细胞释出组胺等炎症介质；少数荨麻疹通过免疫复合物（CIC）介导，CIC 与肥大细胞上的 IgFc 受体结合，导致肥大细胞活化脱颗粒，如感染性疾病及红斑狼疮中发生的荨麻疹可能是由 CIC 引起肥大细胞

活化所致；一些研究提示T细胞亦可介导荨麻疹的发生，通过患区组织中CD_4^+的Th1及Th2类细胞直接激活肥大细胞。

（二）非免疫性机制　肥大细胞的活化不通过获得性免疫机制，而是由某些药物（如吗啡、可待因、阿托品）、食品消化中简单化学组分（如蛋白胨）、物理因子（如冷、热、紫外线）、生物体毒素（如蛇毒、昆虫毒液、细菌毒素）等直接作用于肥大细胞，导致细胞活化、脱颗粒。

获得性血管性水肿的病因及发生机制与荨麻疹大多一致，而遗传性血管性水肿（hereditary angioedema）则系常染色体显性遗传病，由于C_1酯酶抑制物（complement/esterase inhibitor，C1INH）缺乏或功能异常所致。

【病理】

荨麻疹的病理变化主要表现为真皮水肿，毛细血管及小血管扩张充血，浆液渗出，胶原束及纤维间因浆液渗出而分离。急性期血管周围偶见少量炎性细胞浸润，慢性期则可见浸润细胞增多，主要为淋巴细胞、组织细胞、肥大细胞和嗜酸性粒细胞。血管性水肿主要在真皮及皮下组织显示上述病理改变。

【临床表现】

急性荨麻疹多突然起病，迅即出现大小不等形态各异的风团，呈淡红色、鲜红色或苍白色，常有伺行边缘。伴剧痒或灼热感。风团可泛发全身或局限于某些部位。单个风团在皮面上存在时间通常不超过24小时，消退后不留痕迹，但常此起彼伏。如累及胃肠道，可有恶心、呕吐、腹痛及腹泻等；累及上呼吸道，可致胸闷、气急、呼吸困难等。少数患者可伴低热。一般历时数天至数周发作即趋平息。10%左右急性病例发作可迁延时日，经久不愈。如反复发作历时6周以上则属慢性荨麻疹，这些患者的病因往往难以发现，因此常称之为特发性荨麻疹，病程可迁延达数月或数年之久，其间或可呈间歇性发作。

血管性水肿主要表现为突发性局限性水肿，常单发，隆起的水肿呈微红色或正常肤色，边界不清。可伴轻微胀紧或瘙痒感。皮损常在1～3天内消退，可在同一部位反复发作。常好发于眼睑、口唇、外生殖器等皮下组织疏松部位，亦可发于舌、咽喉黏膜，后者可能引起呼吸困难甚至窒息，危及生命。

除上述两种常见的类型外，再简要介绍以下几种特殊类型：

1. **皮肤划痕症**　又称人工性荨麻疹，系因搔抓等机械性刺激诱发的条状水肿性隆起，历时几分钟即可消退。

2. **寒冷性荨麻疹**　常于接触冷水、冷风或进冷食后发生，常始于青少年。好发于暴露部位。极少数有家族史，可持续终生。

3. **胆碱能性荨麻疹**　因运动、情绪激动、摄热的饮食等使胆碱能性神经释放乙酰胆碱，使肥大细胞内的cGMP增高致组胺释放。皮疹常为1～2mm大小风团，伴刺痒，历时1～2小时可消退。少数可伴头晕、腹痛等。

4. **光线性荨麻疹**　发生于遭日光或紫外线照射后，以对UVB敏感性最高。风团主要发生于外露部位。

5. **遗传性血管性水肿**　有称C_1酯酶抑制物缺乏症，临床上较少见，约80%患者有家族史。皮损常反复发作，终生难愈，其临床表现与普通变应性血管性水肿相同。

【实验室检查】

血液嗜酸性粒细胞计数、血清IgE及CRP测定在部分病例可增高。寒冷性荨麻疹如伴发于冷球蛋白血症、冷纤维蛋白原血症、冷凝集素血症等则可在血清中显示这些相应的异常血液组分。胆碱能性荨麻疹作醋甲胆碱皮内试验常呈阳性反应；运动或热激发试验可诱发皮疹。光线性荨麻疹作皮肤光照试验常显示MED-UVB、MED-UVA降低。遗传性血管性水肿作补体测定显示除C_1INH水平降低外，C_1q、C_2和C_4水平亦均下降。

【诊断】

根据各型荨麻疹和血管性水肿的临床特点不难诊断，但要确定致病因素则较为困难，必须详询病史及仔细体检以及必要的实验室检查。荨麻疹若伴有明显发热，需考虑是否有感染性情况存在或药源性因素；若同时伴有腹痛，需考虑是否并发某种外科急腹症。这些对拟定准确的治疗方案非常重要。

【治疗】

鉴于本病的病因在大多数病例中均难以判定，故在一般情况下除了尽可能去除一切可疑致病因素外仍以对症治疗为主。及时的治疗常能使病情得到控制或治愈。

（一）抗组胺类药　属本病的一线治疗药物，在第一代抗组胺药中常选用赛庚啶（2mg/片）、马来酸氯苯那敏（扑尔敏，4mg/片）、盐酸苯海拉明（可他敏，25mg/片）、盐酸羟嗪（安太乐，25mg/片）或酮替芬（1mg/片）等口服，每日1～3次，每次1片，但因这类药物均易透过血脑屏障，常引起头昏、嗜睡等不良反应，宜于晚间睡前服用。在第二代抗组胺药中常选用氯雷他定（开瑞坦，10mg/片）、西替利嗪（仙特明，10mg/片）、地氯雷他定（恩理思，5mg/片）、左西替利嗪（优泽，5mg/片）、依巴斯汀（开思亭，10mg/片）或咪唑斯汀（皿治林，10mg/片）等。由于这类药物对组胺H_1受体具高度选择性，极少透过血脑屏障，因此很少引起中枢神经系统不良反应，又因其在体内作用持续时间较长，每日服用1

次即可达到控制病情的效果。对一些慢性复发性久治未效的病例，有时可以第一代及第二代抗组胺药联合应用，必要时还可选用一些组胺 H_2受体拮抗剂如西咪替丁、雷尼替丁或法莫替丁等同时服用。为防止抗组胺药长期应用可能产生耐药性，当发现某药疗效不佳时，可更换不同种类的药物。对病情已控制的患者宜采取逐步减量以至停药的用法，以减少复发机会。

（二）降低血管通透性的药物　如维生素 C、维生素 P（芦丁）、葡萄糖酸钙等，常作为辅助药物与抗组胺药同用。

（三）糖皮质激素　常用于比较严重的急性荨麻疹/血管性水肿或伴有胃肠道或上呼吸道症状者，一般采用静脉滴注，待症状控制即停用或改口服再维持数天即停。

（四）免疫调节剂　对一些久治不愈的慢性病例或存在自身免疫性反应的患者，可酌情选用羟氯喹、组胺球蛋白、卡介菌多糖核酸或复方甘草酸苷等。

21

（五）中草药　可依病情进行辨证施治或选用中成药防风通圣丸、玉屏风丸（颗粒、口服液）或乌蛇止痒丸等。

（六）急救及特殊疗法

1. 如出现明显的呼吸道阻塞症状应立即注射肾上腺素（1∶1000）0.3～0.5ml，吸氧，有喉部水肿者可同时于局部置冰袋，出现窒息危及生命时，可做气管切开。

2. 因感染因素诱发的患者可同时加用适当抗生素。

3. 遗传性血管性水肿可选用 6-氨基己酸、达那唑、司坦唑醇、大剂量维生素 C，必要时还可试用环磷酰胺、输血及骨髓移植等。

（七）局部治疗　目的在于控制瘙痒，常用樟脑（薄荷）炉甘石悬垂剂或薄荷醋酸铝搽剂等。

参考文献

1. 柯冰，吴晓旻，涂亚庭. 慢性荨麻疹患者挥发性有机物暴露史分析及其与发病相关性. 中国皮肤性病学杂志，2009，23(9)：568.

2. 李钟洙，吴小莉，张召力，等. 咪唑斯汀联合赛庚啶递减疗法治疗慢性荨麻疹疗效观察. 临床皮肤科杂志，2010，39(3)：193.

3. Belsito DV. Second-generation antihistamines for the treatment of chronic idiopathic urticaria. J Drug Dermatol，2010，9(5)：503.

4. LeeHC，Hong JB，Chu CY. Chronic idiopathic urticaria in Taiwan：a clinical study of demographics，aggravating factors，laboratory findings，serum autoreactivity and treatment response. J Formos Med Assoc，2011，110(3)：175.

第五章　药物不良反应与药疹

王侠生

药物不良反应（adverse drug reaction，ADR）是指在疾病的预防、诊断、治疗或患者身体功能恢复期，所用药物在正常用量情况下引起的一种有害且非预期的反应。若这种 ADR 主要表现为皮肤和（或）黏膜上的急性炎症反应则称为药疹（drug eruption）或药物性皮炎（dermatitis medicamentosa）。

【发病情况】

由于新药品种不断增加，用药的机会也日益增多，因而，无论在国际或在国内 ADR 的发病率都有明显增高。在我国，北京协和医院的统计资料显示药物过敏患者在门诊就诊病员中的比率从 1930 年的 0.5%到 1980 年的 7.9%，在 50 年中增长 16 倍。上海华山医院皮肤科 1983—2010 年间 18 320 例住院患者中药疹所占比例如表 21-5-1 所示。

表 21-5-1　上海华山医院皮肤科 1983—2010 年住院患者中药疹比例

年份	住院人数	药疹病例	百分数(%)
1983—1990	2160	114	5.28
1991—1995	1158	151	13.04
1996—2000	3164	547	17.29
2001—2005	4131	687	16.63
2006—2010	7707	948	12.30

关于致病药物，与 20 世纪 60 年代统计结果不同，90 年代以抗生素类占首位（25%），而其中以头孢菌素占多数；抗痛风药（别嘌醇）与抗生素类并列（25%）；其余依次为解热镇痛药（19.2%）、镇静抗惊厥药（13.5%）及磺胺类药（11.5%），后者均为甲氧苄啶＋磺胺甲噁唑（SME＋TMP，

复方新诺明）。此外，报道较多的有呋喃唑酮（痢特灵）、非甾体类抗炎药、噻嗪类药、普鲁卡因、免疫抑制剂及血清生物制品等。中草药制剂诱发的药疹及其他不良反应相对较少。

由于近 20 余年来新药品种每年以约 100 种以上递增，其引起的 ADR 更是千变万化。实际上，几乎任何一种药物都可能在一定条件下诱发 ADR。疾病在不断地发展，药物的品种在不断地增加，而 ADR 的发生情况也在不断地变化，这个矛盾将永远存在。

【药物进入人体的途径】

药物可通过多种途径进入人体内引起反应。这些途径最常见的为口服，其次为注射，包括血管、肌内、皮下、皮内、黏膜下、关节内、椎管内、体腔内、损害局部注射等。其他尚有肛门或阴道内塞入、膀胱或阴道冲洗、灌肠、熏蒸、含服、皮试（划痕、皮内）甚至皮肤黏膜外用（如药膏、药水、滴眼药、滴鼻药、漱口药等），这些均可在药物吸收后引起反应（因外用药引起的皮肤局部炎症反应通称接触性皮炎）。还有以比较隐蔽的方式进入体内引起反应的，如孕妇服药传入胎儿的身体，于出生后发生反应，或因饮用注射过青霉素的奶牛之奶，发生青霉素反应，或因食用含有防腐剂、香料或着色剂的糕点、糖果、罐头食品及饮料等引起不良反应。

【发病类型和机制】

众所周知许多 ADR 属于变态反应（allergy），但也有不少是通过非变态反应机制而发生。前者属于真性变态或免疫反应，其发生为非剂量依赖性，与药理作用无关，且仅发生于少数特应性易感者，称之为不可预测性 ADR；后者的发生大多数与剂量相关，与所知的药理作用有关，并且在所有人中均有可能发生，称之为可预测性 ADR。

（一）变态反应　为了更好地理解药物引起的变态反应，关键是应当弄清致敏药物的化学特性及其代谢。据目前所知，绝大多数药物进入体内后必须经过"生物活化"（bioactivation）或代谢成化学反应产物，才可发挥它应有的药理作用。在大多数情况下，反应性代谢物通过解毒（生物灭活），致药物从非极性脂溶性化合物变为易于排出的极性水溶性化合物。然而，在药物代谢出现异常情况下，代谢物未能得到充分的解毒，则可导致直接的毒性作用（direct toxicity）或免疫介导过敏反应（immune-mediated hypersensitivity）。前者致反应性代谢物与蛋白质或核酸结合，引起细胞坏死或基因变异；后者则表现为反应性代谢物作为半抗原与细胞性巨分子共价结合引发免疫反应。这种免疫反应可以是直接针对半抗原、半抗原-载体复合物或药物与蛋白质结合形成的新的抗原决定簇。这种引发的反应可以是抗体介导的、T 细胞介导的或两者兼有。

通过反应性药物代谢物介导的 ADR 的发生和发展及其临床表现取决于多种因素，包括药物的化学性质、药物代谢的个体差异以及靶细胞巨分子特性等。一种反应性代谢物究竟将会引起直接毒性还是引发免疫介导过敏反应常不能预测。

皮肤作为人体的最大器官，在药物代谢中有着举足轻重的作用，一方面皮肤含有参与药物代谢酶的细胞，如中性粒细胞、单核细胞及角质形成细胞；另一方面皮肤也是一免疫活性器官，含有 Langerhans 细胞及树突状细胞，起到药物抗原决定簇的抗原提呈作用。可以设想药物的代谢活性与皮肤免疫应答反应的结合可能说明为何皮肤是 ADR 中最常受累的器官。

（二）非变态反应

1. 药理作用　如烟酸引起的面部潮红，米帕林（阿的平）引起的全身皮肤黄染，糖皮质激素引起的中枢性兴奋，抗组胺药、镇静安眠药引起的嗜睡等。这类反应主要是由于药物本身的一些药理特性所致。

2. 毒性作用　如甲氨蝶呤引起的肝脏损害和骨髓造血功能抑制，氯霉素引起的血液白细胞减少，链霉素引起的听力障碍，阿司匹林直接刺激胃黏膜引起的胃出血、胃溃疡等。这类反应主要是因为所用剂量过大所致，也有可能和患者的肝肾功能不全有关。

3. 特异质反应（idiosyncrasy）　如奎宁引起的耳鸣，磺胺类药引起的溶血性贫血等。这类反应仅发生于极少数在遗传上存在某些异常因素的人。

4. 累积性反应和沉积作用　如长期接触多环芳香烃类或三价砷化物引起皮肤角化及上皮癌，芳香胺药物、食品添加剂诱发膀胱或肝脏肿瘤，磺胺结晶阻塞肾小管引起血尿、尿少甚至尿闭等。

5. 光感作用　有些药物服用后，经曝光（主要是紫外线）后引起光化学反应（光毒性或光变应性），从而导致光敏性药疹的发生，如磺胺类药、四环素、氯丙嗪、异丙嗪、普鲁卡因、灰黄霉素、D860、氢氯噻嗪、长春碱、氯氮䓬和某些中草药等。

6. 生态失衡（ecologic imbalance）或菌群失调　如长期单独或联合应用大量抗生素、糖皮质激素、免疫抑制剂等，可产生下列情况：①抗生素特别是广谱抗生素的大量应用，可使肠内菌群之间失去平衡，以致平常存在的条件致病菌，如白念珠菌繁殖，产生皮肤或内脏白念珠菌病；②当产生维生素 K 的菌群被毁灭后，可引起紫癜；③有些浅部真菌被刺激后，活力增强，即使在冬季也可发生平常难以见到的大面积体癣。这类因生态失衡所引起的现象又称为药物的继发反应或间接反应。此外，药物的耐药反应和成瘾反应亦常归属于药物的继发反应。

7. 酶系统的紊乱　很多药物的作用强度和持久性，受肝微粒体（microsomes）中药物代谢酶活性的影响。某些人由于肝乙酰化缺陷，虽应用正常剂量的异烟肼，亦因乙酰化缓慢使其在体内积蓄中毒而引起周围神经病变。

8. 耐受不良（intolerance）　在用药过程中出现的一种

患者体质上的个体差异。少数人在使用少量洋地黄时即可出现洋地黄化的表现。

9. 生物向性　某些药物对某些组织和器官有特殊的亲和力即生物向性，因而发挥其伤害作用如砷剂易伤肝，汞剂易伤肾，大量锑剂易伤心脏，大量抗癌药物易损伤造血系统，奎宁、链霉素特别是双氢链霉素、卡那霉素等易损伤听觉器官等。

10. 诱发某些皮肤病　如肼屈嗪、普鲁卡因胺、异烟肼、苯妥英钠等可诱发系统性红斑狼疮样症候群，D-青霉胺、卡托普利等可诱发天疱疮症候群。

（三）影响因素

1. 遗传及体质因素　个人有过敏性疾患史者，其药物过敏发生率较无过敏史者高4～10倍；亲代有过敏史者，药物过敏发生率较亲代无过敏史者高1倍；有特应性体质家族史者，其青霉素过敏性休克发生率比无特应性体质家族史人群高2～3倍。

21

近年研究资料显示遗传因素是一些重症药物反应的预测标志，如对抗HIV药物阿巴卡韦（abacavir）过敏与HLA-B＊5701高度相关；在中国汉族人中因卡马西平引起的SJS或TEN与HLA-B＊1502密切关联。在抗结核药物诱发的药疹中亦显示遗传的多态性。

此外，营养不良或贫血者应用一些免疫抑制剂或抗癌药易发生ADR；精神紧张、情绪不佳者用药也易发生ADR。

2. 药物化学特性　药物的化学结构不同，其致敏性不同。一般而论，高分子量生物制品较低分子量化学药物容易致敏；有机性化学药物较无机性化学药物容易致敏；人工合成药物较天然药物容易致敏；重金属盐类药物较轻金属盐类药物容易致敏；在卤素化学药物中，碘化物较溴化物容易致敏，而氯化物极少致敏。

此外，一种药物导致过敏，并非决定于该药物的全部组成部分，而往往只决定于该药中某一特定的化学结构，即抗原决定簇（antigenic determinant）。因此，在一些不同药物之间由于具有相同的抗原决定簇，即可发生交叉敏感（cross-sensitivity），如磺胺与普鲁卡因，均具有苯胺结构，氯丙嗪与异丙嗪，均具有吩噻嗪结构。青霉素与第一代头孢菌素发生交叉过敏率可高达50%以上，而与第二代、第三代发生交叉过敏的几率则明显减少。

3. 制剂　如油剂青霉素较水剂青霉素容易致敏，非结晶型胰岛素较结晶型容易致敏，据分析这种情况可能与其赋形剂有关。事实上，几乎所有药物制剂多含有多种不同的赋形剂或添加剂，其中诸如某些高分子油脂、溶媒等都有可能成为致敏因素。药物制剂中因制作工艺问题可能混入某些杂质，亦可能成为引发ADR的潜在因素。

4. 给药途径　一般而论，药物外用比内服比较容易引起反应，如磺胺类、抗组胺类药物即有此情况；注射比口服较易引起反应，如抗生素类。皮肤试验（划痕、皮内）、眼结膜滴药偶可引起过敏性休克等严重反应。

5. 用量与疗程　用药剂量过大可能引起ADR甚至致死。一些药物即使毒性较低，但若需长期用药者，如一些癌症患者接受化疗药物，因长期应用而引起各种ADR亦相当多见。此外，对于有过敏体质的人，同一种药物的反复频繁应用，或几种药物的联合应用，引发药物不良反应的可能性势必增加，出现交叉过敏或多元性过敏。

6. 药物的错用、滥用和误用　这些当属意外的不正常情况。

7. 外界环境　如病毒感染可导致患者对氨苄西林发生过敏反应；部分药物用后经日光、紫外线照射后可诱发光毒性或光敏性药疹。

【变应性ADR的基本特性】

1. 药物过敏与患者的过敏性体质有一定联系　药物过敏者有比正常人更高的本人或家庭过敏史发生率。

2. 药物过敏为后天获得的特异性免疫应答　需经过与同种药物多次接触的致敏过程，即首次或再次发生过敏反应常需一定的潜伏期。一般而论首次用药，其过敏反应常发生在连续用药4～20天，平均8～9天之后；若为再次用药且先前已经致敏者，其过敏反应常在用药后1～2天，多在24小时内发生，且仅微量药物即可使过敏症状再发，如青霉素皮试（含几个至几十个单位青霉素）可致过敏性休克。

3. 发病均具较典型的Ⅰ～Ⅳ型的过敏性症状和体征　药物过敏与其他过敏性疾患相似，所出现的症状与体征往往具有过敏的特征，可以表现为Ⅰ～Ⅳ型反应的任何一型，也可以一种类型反应为主兼有其他类型表现。

4. 采用抗过敏药物治疗有效　对轻型过敏反应患者，应用抗组胺药物即可治愈，重型患者及时采用糖皮质激素常可获得良效。

【临床类型及表现】

药物不良反应的复杂性在于一种药物可以引起多种不同类型的临床表现。反之，许多不同药物可以引起相同或相似的不良反应。本章仅就比较常见的与免疫应答相关的类型及其表现介绍如下：

（一）固定性红斑（fixed drug eruption）　又称固定疹。这是药疹中常见且最易诊断的一种，在笔者诊治的药疹中占34.98%。致病药物较多，常见者主要为磺胺类药、解热镇痛药和镇静安眠药。磺胺类药中以SMZ＋TMP为多见。镇静安眠药中以巴比妥类为多见。

典型的皮疹常为圆形或椭圆形水肿性紫色红斑，严重的斑上有大疱，边缘鲜明，直径一般为1～2cm。常为一个，间或数个，分布不对称。可发生于任何部位，亦可局限于黏膜。唇黏膜和外生殖器可单独发生或同时累及。发生于此处时容易糜烂，产生痛感。复发时常在原发疹处复发，但损

害可扩大，并可增发新疹。除瘙痒外，间伴或高或低的发热。愈后留下黑褐色色素沉着斑，可经久不退。

大多数病例可根据病史找出致病药物。目前最可靠的寻因方法还是口服激发试验，通常以可疑药物单一用量的1/10～1/4即可。

（二）麻疹样疹（morbilliform eruption）/猩红热样疹（scarlatiniform eruption） 在药疹中是最常见的一型，几乎任何药物均可引起。常于用药后1～2周内发生，偶于停药后几天发疹。发病突然，常伴以畏寒、发热、头痛、全身不适等。皮疹开始为小片红斑及斑丘疹，从面、颈、上肢、躯干向下发展，快的24小时，慢的3～4天可以遍布全身，呈水肿性鲜红色，广泛而对称。以后皮疹增多扩大，相互融合。在达到高潮时，可以从面部到足部，酷似猩红热或麻疹的皮疹。但患者一般情况较好，虽发高热，并无其他显著不适，且无猩红热或麻疹的其他症状和体征。此后，病情开始好转，体温逐渐下降，皮疹从鲜红色变为淡红色，继而大片脱屑，重者头发亦可脱落。鳞屑逐渐变小变细，皮肤缓慢恢复正常。全程一般不超过1个月。内脏一般不累及。如未能及时停用致敏药物可发展为剥脱性皮炎等重型药疹。

最常见的致敏药物有青霉素类、非甾体类抗炎药、磺胺类药、抗惊厥药及别嘌醇等。

本型药疹的发生机制尚不十分清楚，药物特异性T淋巴细胞介导的迟发型变态反应可能起主要作用。

到目前为止，尚无可靠的检测本型致敏药物的试验方法，皮肤划痕、挑刺试验几无诊断价值。

（三）荨麻疹（urticaria）/血管性水肿（angioedema） 是药疹中常见的类型之一。皮疹以突发瘙痒性红斑性风团样损害为特征，常呈泛发性分布，大小、形状不一，可持续几小时，少数可存在24小时以上，但常此起彼伏。血管性水肿，常局限于眼睑、上唇、咽喉黏膜处，持续时间常达1至数日，局部痒感不明显。

本型药疹的发生机制有变应性及非变应性两种。以青霉素、β-内酰胺类抗生素及呋喃唑酮诱发的为最常见的变应性荨麻疹，通过药物或其代谢物特异性IgE抗体介导。除Ⅰ型机制，荨麻疹亦可见于药物诱发的Ⅲ型反应（血管炎及血清病型），阿司匹林及非甾体类抗炎药是诱发非变应性荨麻疹最常见的原因，是通过改变前列腺素代谢、促进肥大细胞脱颗粒的结果。其他如放射显影剂、阿片制剂、筒箭毒碱及多黏菌素B等亦可诱发非变应性荨麻疹。血管紧张素转换酶抑制剂可诱发血管性水肿。

点刺或划痕试验对某些变应性荨麻疹诊断有一定价值。目前，已有可供皮试的青霉素及其降解产物变应原试剂制成，可用于患者特异性IgE抗体检测。

（四）多形红斑（erythema multiforme，EM）/重症多形红斑（EM major）/Stevens-Johnson综合征（Stevens-Johnson syndrome，SJS） EM以常具有多形性损害为特点，可有水肿性斑疹、丘疹及疱疹，出现虹膜样损害为其典型表现。皮疹好发于四肢远端，较重者可累及面颈及躯干部，常对称分布。EM中约80%为轻型患者。如有大疱、坏死，并有眼、口腔及外生殖器累及，伴发热等全身症状，则属重症多形红斑。SJS的表现与EM major近似，病情更严重，可出现紫癜、成片表皮剥脱（≤10%体表面积），露出鲜红糜烂面，但少有典型虹膜样损害。致病药物中常见的为磺胺类、青霉素类、非甾体类抗炎药、抗惊厥药及别嘌醇等。

研究提示本型药疹发生与药物代谢的解毒过程异常改变有关，有的则属直接细胞毒作用，也有些研究资料显示免疫性机制参与发病，在患者已可检测出药物特异性T淋巴细胞。

本型主要依靠临床表现作出诊断，皮损活检及直接免疫荧光检测可有助于排除其他免疫性大疱病。

（五）大疱性表皮坏死松解型（bullous epidermo-necrolysis，BENL） 是上海华山医院皮肤科在1958年首次遇见的一种重型药疹，20世纪60年代和90年代我科分别报道4例和43例，后者占同期住院药疹患者的16.4%。据笔者对这类病例的观察及资料分析，国内外文献所报道的中毒性表皮坏死松解症（TEN）与笔者所报道的BENL实为同一性质的病症，笔者认为采用BENL似更能确切地反映出该型药疹的属性和特点。

本型药疹的特点为：①起病急，皮疹多于起病后1～4天累及全身；②皮疹开始为弥漫性鲜红色或紫红色斑片，迅即出现松弛性大疱，Nikolsky征阳性，表皮剥脱范围超过体表面积30%，重者几乎全身表皮似腐肉外观，稍擦之即破；③眼、口腔、鼻及外生殖器等黏膜常受累（90%）；④均伴发热，常在39～40℃左右，肝、肾、心、脑、胃肠等脏器常有不同程度损害；⑤如无并发症，历时4周左右（30.6±13.7天）可痊愈；⑥预后较差，如未及时抢救，多于10～14天左右死亡，病死率为25.6%。

常见致敏药物为青霉素、头孢菌素、SMZ+TMP、别嘌醇、苯巴比妥、解热镇痛药等。

本型药疹的发生机制与上述SJS一样，既有细胞毒作用，又有免疫性机制参与。Paul等（1996年）研究发现在TEN患者皮损内出现较多凋亡的角质形成细胞，提出细胞凋亡作为角质形成细胞坏死机制的设想。免疫组化研究发现在患者表皮中CD8^{+}及巨噬细胞占明显优势，TNF增加。已知TNF及细胞毒T细胞可诱发细胞凋亡。

（六）剥脱性皮炎（exfoliative dermatitis） 是重症药疹之一。据上海华山医院皮肤科资料统计，本型占门诊药疹就诊者的2.5%，占住院药疹病例的9.6%。

本型药疹的特点为：①潜伏期长，常在1个月以上；②病程长，常达1～3个月左右；③预后严重；④全病程可分为四期：前驱期：出现皮肤红斑、瘙痒或畏寒、发热等；发疹期：皮疹多从面颈部开始，逐渐向下发展，于1～2天遍布全身，皮疹表现为大片水肿性红斑，面颈部肿胀显著，常伴渗液、结痂；恢复期：皮肤红色消退，脱屑逐渐减少，并呈糠秕

样，最后恢复正常；⑤病程中常伴发热、淋巴结肿大及内脏损害（以肝炎为多见）；⑥外周血常见嗜酸性粒细胞增高及非典型性淋巴细胞出现。

常见致敏药物有青霉素、链霉素、头孢菌素、别嘌醇、氯丙嗪、苯巴比妥、氨苯砜、保泰松、对氨基水杨酸等。

（七）血清病型反应（serum sickness-like reaction） 这是血液循环中抗原-抗体复合物引起的Ⅲ型变态反应。它的临床特点是发热、荨麻疹、关节痛和淋巴结肿大，一般在注射异种血清 6～12 天后发病。非蛋白质药物如青霉素、呋喃唑酮亦为致病的常见原因。这种反应与一般药物反应的不同之处在于第一次给药后，经过 6～12 天的潜伏期，形成的抗体与仍存留于血液中的抗原起反应，形成中等大小抗原-抗体复合物，沉积于全身滤过性器官（如肾）的小血管基底膜，激活补体，产生局部坏死性血管炎（Arthus reaction），这是本病发生的病理基础。

开始时可能在注射部位发生瘙痒、红斑和水肿。发生皮疹的约 90%，且常为先发症状。不过本病的发生取决于血液中抗原过多的程度，如注射异种血清 100ml 的 90%发病，而注射 10ml 的只有 10%发病。以荨麻疹和血管性水肿最多见，偶有发生猩红热样红斑、麻疹样红斑、多形红斑和紫癜的。发热可轻可重，可伴头痛和不适。约有 50%发生关节炎，多累及膝、踝、腕等大关节。血清注射处的局部淋巴结肿大，有压痛。

所有上述症状均可发生，或只发生 1～2 种，可持续数日至数周，平均约 1 周，但荨麻疹可能持续很久。

（八）光敏性药疹（photosensitive drug eruption） 可诱发光敏性药疹的药物甚多，其中较常见的有非甾体类抗炎药、SMZ＋TMP 及其他磺胺类、噻嗪类、四环素类、氯丙嗪、胺碘酮、萘普生及奎尼丁等。因药物诱发的光敏疹多数由光毒作用所致。一般情况下，于首次用药后即可发生，其反应的严重度与皮肤组织内药物含量有关。皮损以面颈及手背等曝光部位为主。光毒性反应以边缘清楚的水肿性红斑为主，伴灼热感；光变应性反应以湿疹样表现为主，伴瘙痒感。

（九）细胞因子反应（adverse reaction to cytokines） 在应用细胞因子治疗中常引起皮肤反应，包括在注射部位引起局部炎症和（或）皮肤溃疡，在全身引起泛发性红斑、丘疹性皮疹。如粒细胞集落刺激因子（G-CSF）可诱发 Sweet 综合征或大疱性坏疽性脓皮病；G-CSF 及粒-巨噬细胞集落刺激因子（GM-CSF）可致白细胞破碎性血管炎的病情加重；IFN-α、IFN-γ 及 G-CSF 可致银屑病加重；IL-2 常可引起弥漫性红斑性皮疹，多数为轻至中度，少数可发展成 TEN 样重度反应，还可有瘙痒、面部潮红、阿弗他口炎及舌炎等；IL-2 皮下注射还可引起注射部位的结节性或坏死性反应。

（十）药物超敏综合征（drug hypersensitivity syndrome） 本症又称药物反应伴嗜酸性粒细胞增多和系统症状，是重症 ADR 之一。其临床特点为：①起病急骤，常先有发热、肌痛、关节痛、咽炎等；②潜伏期较长，常为 2～6 周，平均 3 周；③皮疹大多表现为麻疹样、猩红热样或紫癜，重者可发展为全身剥脱性皮炎等；④内脏损害多，尤以肝炎最常见，亦可有肾炎、肺炎、心肌炎，多伴淋巴结肿大；⑤血液嗜酸性粒细胞增高（≥1.0×10^9/L），淋巴细胞增高伴不典型细胞（>5%），肝酶增高；⑥病程迁延，易反复，病死率高（10%）。

本症发生机制尚不十分清楚，目前多认为可能首先是药物性代谢物与体内蛋白质组分相结合，引发 T 细胞活化，继而活化的 T 细胞激活潜在的人类疱疹病毒 6 型（HHV-6），诱发本症。

常见致敏药物有抗惊厥药（苯妥英钠、卡马西平、拉莫三嗪）、磺胺类药、氨苯砜、别嘌醇、米诺环素及金制剂等。

（十一）药物诱发的系统性红斑狼疮样症候群（drug induced SLE-like syndrome） 自 20 世纪 60 年代初期发现肼屈嗪（肼苯达嗪）可以引起 SLE 后，到现在为止，已有 50 多种药物可以诱发本病，如普鲁卡因胺、异烟肼、苯妥英钠、呋喃妥因、青霉素、D-青霉胺、链霉素、四环素、灰黄霉素、磺胺类、硫氧嘧啶、甲基多巴、对氨基水杨酸、保泰松、羟基保泰松、普拉洛尔、氯丙嗪、扑米酮（去氧苯巴比妥）、三甲双酮、利血平、奎尼丁、胰岛素、卡马西平等，其中以前 4 种（包括肼屈嗪），特别是普鲁卡因胺引起发病的最多，在服此药半年的患者中，有一半抗核抗体阳性。药物引起的 SLE 临床表现，主要为多关节痛、肌痛、心包炎、胸膜和肺部症状、发热、失重、肝脾和淋巴结肿大、腹痛、肢端发绀和皮疹。狼疮细胞、抗核抗体、抗 RNP 抗体可阳性，但抗 dsDNA 抗体则很少发现。

本病与自发的 SLE 不同之处在于发热、管型尿、显微镜下血尿和氮质血症少见。病情亦较轻，常于停药后消失。由肼屈嗪引起的，在症状消失后，实验室检查发现可持续存在几个月至几年。

发病机制尚不十分清楚，有认为与遗传因子有关，如肼屈嗪或异烟肼的缓慢乙酰化产生 SLE 样症候群；有认为系上述药物的药理作用；另一些则认为是免疫反应的结果。

【诊断与鉴别诊断】

药物不良反应的范围如此之广，发生的机制如此之复杂，在临床上缺少特异的反应模式。因此，要明确 ADR 的诊断，有时非常困难，需要经过一段时间的随访，反复论证、分析，方可确定。就以药疹而论，目前诊断仍然主要依靠病史和皮疹表现，而非实验室检查。其诊断的基本要点有：①明确的近期用药史，特别是发疹前 2～3 周内的用药情况；②有一定规律性的潜伏期，此有助于分析可能致敏的药物；③起病方式，一般以突然起病较多，且进展迅速；④皮疹多呈泛发、对称性分布（少数类型例外，如固定性药疹），其数量、色泽往往比被模拟的发疹性传染病和其他皮肤病更多、更鲜艳；⑤常伴不同程度瘙痒或发热等全身症状，有时虽伴高热，但自我感觉尚好；⑥自限性病程，一般 2～4 周可痊愈（重型药疹例外）；⑦血液白细胞总数常增高，但中性粒

细胞分类计数无明显升高，嗜酸性粒细胞可增高；⑧注意和一些发疹性传染病相鉴别。

已用于 ADR 的实验诊断方法很多，有些试验可能对某一种变应性类型的 ADR 具有一定敏感性和特异性，如：①皮肤划痕、点刺(prick)或皮内试验：阳性反应提示皮肤对该药过敏，但口服或注射给药不通过皮肤，可不引起反应。另一方面，皮试阴性后给药发生反应的亦非少见。上海华山医院皮肤科曾报道的 225 例青霉素药疹，都是在皮试阴性后给药引起的。再者，皮内试验危险性与再暴露试验基本一样，进行前要采取预防措施。再则，对某些药物反应的患者，常不一定对该药本身而是对它的代谢产物过敏。例如对青霉素的反应，常是对它的衍生物青霉酸基团而不是对青霉素本身过敏。还有的药疹是对药物制剂所含其他辅料而不是对药物本身的反应。②特异性淋巴细胞转化试验。③放射性变应原吸附试验(RAST)或酶联免疫吸附试验(ELISA)检测血清内针对致敏药物的 IgE 类抗体。

【治疗】

(一) 治疗原则

1. 停用一切可疑的致病药物　这是 ADR 发生后应当立即采取的措施，如同时在用几种药，则应根据药物的致敏特性、潜伏期及临床反应加以分析，区别对待。

2. 加强支持疗法　其目的是让患者尽可能避免各种次生的有害因素，使患者顺利度过危险期以利于康复。具体措施包括卧床休息，适宜的室温和光线，富于营养的饮食，严格消毒隔离，防止继发感染，加强排泄和延缓药物的吸收等。如有情绪不稳，宜予善意解说，消除顾虑。

(二) 对症治疗　可根据病情表现和严重程度不同采取相应措施。

1. 轻型药疹　酌情选用 1～2 种抗组胺药物、维生素 C、硫代硫酸钠、葡萄糖酸钙等非特异性抗过敏药物即可。如皮疹较多、瘙痒明显或伴低热者，除用上述药物外，可加用泼尼松，按 0.5～1mg/(kg・d)分 3～4 次口服，直至皮疹停止发展时再逐步减量。

2. 中、重型药疹　指皮疹广泛、明显，伴 38～39℃或更高热度，毒性症状明显和(或)伴内脏损害者，包括重症多形红斑、大疱性表皮坏死松解型、剥脱性皮炎、药物超敏综合征以及其他类型中症状严重患者。鉴于中、重型药疹患者病情较重，易出现并发症，必须及早治疗。对危重患者，尚需组织力量进行抢救。

(1) 糖皮质激素：应及早、足量使用。常用氢化可的松(或琥珀氢化可的松)200～500mg 或甲泼尼龙 40～120mg 加入至 5%～10%葡萄糖液 1000～2000ml，静脉滴注，每日 1 次或分 2 次给予。在以上给药中常同时加用氯化钾 1～2g、维生素 C2～3g。

在应用激素治疗中必须注意以下几点：①静滴速度宜缓慢，必要时需保持 24 小时连续滴注；②疗程中勿随意改换制剂品种；③勿突然改变给药途径，如欲改变应采取逐渐更替方式；④当病情稳定、好转，激素减量宜采取逐步递减，即每次减量应为当日总量的 1/10～1/6，每减一次应观察 3～4 天再考虑下一次减量；⑤病程迁延易反复者需酌情用一段时间维持量；⑥密切注意可能发生的激素不良反应。

对危重患者有时采用大剂量糖皮质激素冲击疗法(pulse therapy)。

(2) 抗生素：及时有效地控制伴发感染对重型药疹至关重要。原则上宜选用一些相对而言较少致敏且抗菌谱较广的抗生素。但需要注意的是药疹患者原已处于敏感状态，即使采用与敏感药物在结构上完全不同的药物，亦可能诱发新的过敏反应。因此笔者认为如患者一般情况较好，且无任何伴发感染的迹象，可不必加用抗生素。

(3) 调整好血容量及电解质平衡：根据皮损渗液情况、尿量及进食情况及时调整补液量，成人一般为 2000～3000ml/d。定期测定血钾、钠、钙、磷、氯化物，如有异常及时纠正。酌情输新鲜全血、血浆或白蛋白，既可维持一定的胶体液渗压，又可提高机体抗病能力。

(4) 免疫球蛋白：免疫球蛋白静脉滴注(IVIG)疗法主要用于重型 ADR，尤其是大疱性药疹患者。常与激素联合应用。用量按 200～800mg/(kg・d)计算，连用 2～5 日。

(5) 血浆置换疗法：主要用于重症患者，常可控制病情发展，据报道，经采用者改善率可达 80%。

(6) 局部外用治疗

1) 皮肤损害：如无渗液糜烂，可外扑含 5%硼酸的扑粉，每日 3～4 次，不单扑在皮疹上，床单上也应该撒满扑粉，以利皮疹的保护、散热、干燥、消炎和止痒。根据渗液程度，采用间断性或连续性湿敷；待急性炎性反应减退，渗出减少，可改用 0.5%新霉素软膏油纱布敷贴，每日更换 1 次；如皮损完全干燥、脱屑，可搽单纯霜，直至痊愈为止。

2) 眼损害：用 3%硼酸水或生理盐水清洗，清除炎性渗出物，每日早晚各 1 次；用醋酸氢化可的松眼膏。对眼黏膜损害的治疗与护理必须重视，否则有可能引起视力减退、眼睑粘连，甚至有失明的危险。

3) 口腔及外生殖器黏膜损害：用硼酸液清洗，每日 2～4 次。口腔还可用复方硼砂液或碳酸氢钠液漱口，每日数次，外搽口腔溃疡涂膜或撒青黛散、珠黄散，如有念珠菌感染，外搽制霉菌素涂剂。外生殖器黏膜损害还可以搽黏膜溃疡膏等。

【预防】

(一) 制药公司(厂)方面

1. 把好产品质量关　如提高制剂纯化质量，采用质量较好的添加剂、赋形剂，当可提高药品制剂的安全性。1997 年 10 月，我国已成为 WHO 国际监测合作计划参加国的正式会员。ADR 的监测工作在我国已逐步走向系统化、制度化。

2. 做好市场调研　厂方研究人员有必要与临床医务人员经常相互沟通，以期及时发现问题，解决问题。

（二）ADR 的监测方面　1989 年我国正式成立国家 ADR 监测中心，通过多种途径和方法对 ADR 进行监测。

（三）医务人员方面

1. 在每次处方前详细询问患者本人及家族过敏史。

2. 严格掌握用药指征，切忌无的放矢，滥用药物。

3. 熟悉所用药物的药理特性及其化学结构，以防交叉过敏。

4. 用药期间注意各种 ADR 的预警表现，如皮肤瘙痒、发热、全身不适、皮疹等，一旦出现，应立即停药观察。

5. 已发生过 ADR，特别是过敏性反应者，应在其病历卡上标明反应日期、类型及致敏药物。

（四）病员方面

1. 一旦患病，应及早到医院就诊，以免延误病情。

2. 有了小伤小病时，不要随便用药，如欲自购柜台药品，必须对药品比较熟悉，正确使用。

用药过程中如遇突然发生的各种不适表现，应及时停用所服药物，并及早到医院就诊咨询。

参考文献

1. 王侠生. 药物不良反应与药疹//王侠生，廖康煌. 杨国亮皮肤病学. 上海：上海科学技术文献出版社，2005.

2. Roujeau JC, stern RS, Wintroub BU. Cutaneous drug reations//Fauci AS, Braunwald E, Kasper DL, et al. Harrison's Principles of Internal Medicine. 17th ed. McGraw-Hill, 2008.

3. Hazin H, Ibrahimi OA, Hazin MI, et al. Stevens-Johnson syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. Annals of Medicine, 2008, 40: 129.

4. Kuraishi N, Nagai Y, Hasegawa M, et al. Lichenoid drug eruption with palmoplantar hyperkeratosis due to imatinib mesylate: a case report and a review of the literature. Acta Derm Venereol, 2010, 90(1): 73.

5. Kim SH, Kim Sh, Yoon HJ, et al. NAT2, CYP2C9, CYP2C19, and CYP2E1 genetic polymorphisms in anti-TB drug-induced maculopapular eruption. Eur J clin pharmacol, 2011, 67(2): 121.

第六章　自身免疫病

王晓川

自身免疫病（autoimmune disease）是指以自身免疫应答反应导致组织器官损伤和相应功能障碍为主要发病机制的一类疾病，它的确切病因目前还不十分清楚。机体免疫系统具有识别“自己”与“非己”抗原物质的能力，在正常情况下，免疫系统对自身组织抗原不产生或只产生极微弱的免疫应答反应，这种现象称为自身耐受。自身耐受是由免疫系统通过多种机制主动调节来维持的，借以保证自身组织细胞成分不致遭受免疫反应的攻击而造成损伤。在某些情况下，自身耐受性遭受破坏，免疫系统对自身组织成分产生了明显的免疫应答反应，即在体内产生了针对自身组织成分的抗体或致敏淋巴细胞，称为自身免疫。自身免疫在许多情况下是属于生理性的，因为在一定限度内的自身免疫应答反应有助于清除体内衰老退变或畸变的自身细胞成分，并且对免疫应答反应起着调节作用。只是在自身免疫应答反应超越了生理的限度或持续时间过久，才会造成自身组织损伤和相应的功能障碍，导致疾病的发生。自身免疫病的发病率还不十分清楚，常见的 24 种自身免疫病在美国的发病率约为 1/31，其中最常见的是毒性甲状腺肿，发病率为 115.1/10 000。

目前已被公认的自身免疫病至少有 30 多种，涉及各个不同系统或组织的疾病（详见各有关章节）。表 21-6-1 列举一些实例。根据自身免疫反应对组织器官造成损伤的范围，通常将自身免疫病划分为“器官特异性”和“非器官特异性”（全身性）两大类（表 21-6-2）。但这种区分并不是十分严格的，因为在某些“器官特异性”自身免疫病患者的血清学检查时常可发现交叉重叠现象，如自身免疫性甲状腺炎患者的血清中除可检出抗甲状腺球蛋白和抗甲状腺微粒体的自身抗体外，有时还可检出抗胃黏膜抗体、抗核抗体和类风湿因子等。临床上也可见到自身免疫病患者可同时伴发一种以上的自身免疫病。这种交叉重叠现象目前尚无满意的解释，有可能是某些不同组织中存在交叉反应的抗原决定簇，也可能是免疫系统功能紊乱所致。此外，根据引起自身免疫反应的免疫成分，自身免疫病也可分为自身抗体和自身反应性 T 细胞致病两类，如重症肌无力患者体内的抗

乙酰胆碱受体抗体是该病发病的主要原因。毒性甲状腺肿是由于自身抗体与甲状腺细胞刺激激素受体结合引起甲状腺功能亢进。而多发性硬化的神经损害、1 型糖尿病的胰岛细胞损害则是由自身反应 T 细胞介导。此外，一些自身免疫病可以同时存在自身抗体和自身反应性 T 细胞，它们可以共同引起组织/器官损害或以其中一种为主。

表 21-6-1　不同系统自身免疫病

不同系统疾病	自身免疫病举例
结缔组织疾病	类风湿关节炎、系统性红斑狼疮、皮肌炎、硬皮病
神经肌肉疾病	多发性硬化症、重症肌无力、脱髓鞘疾病
内分泌性疾病	原发性肾上腺皮质萎缩、慢性甲状腺炎、青少年型糖尿病
消化系统疾病	慢性非特异性溃疡性结肠炎、慢性活动性肝炎、恶性贫血与萎缩性胃炎
泌尿系统疾病	自身免疫性肾小球肾炎、肺肾出血性综合征
血液系统疾病	自身免疫性溶血性贫血、特发性血小板减少性紫癜、特发性白细胞减少症

表 21-6-2　两类常见的自身免疫病及相应的自身抗原和发病机制

器官	疾病	自身抗原(举例)	主要自身免疫机制
器官特异性自身免疫病			
肾上腺细胞	原发性肾上腺皮质萎缩(Addson 病)	细胞色素 P450 抗原	自身抗体
脑/脊髓	多发性硬化	髓磷脂蛋白	T 细胞
眼	葡萄膜炎	葡萄膜抗原	T 细胞
胃肠道			
胃	恶性贫血	胃壁细胞、内因子	自身抗体
小肠	麦胶性肠病	转谷氨酰胺酶	自身抗体/T 细胞
大肠	溃疡性结肠炎或克罗恩病	未知	T 细胞
心脏	心肌炎	心肌细胞蛋白	自身抗体/T 细胞
	风湿性心脏病	心肌抗原	自身抗体
血液系统			
血小板	特发性血小板减少性紫癜	血小板抗原(GP Ⅱb/Ⅱa)	自身抗体
	自身免疫性贫血	红细胞膜蛋白	
红细胞	自身免疫性粒细胞减少症	中性粒细胞膜蛋白	自身抗体
中性粒细胞			自身抗体
肾/肺	肾炎肺出血综合征(goodpasture disease)	基膜抗原(Ⅳ型胶原 α_3 链)	自身抗体
肝脏	原发性胆汁性肝硬化	肝内胆管/线粒体	自身抗体/T 细胞
	自身免疫性肝炎	肝细胞抗原	T 细胞/自身抗体
肌肉	重症肌无力	乙酰胆碱受体	自身抗体
胰岛	1 型糖尿病	β 细胞抗原	T 细胞(存在自身抗体)
皮肤	天疱疮/其他大疱病	desmogleins	自身抗体
睾丸/卵巢	睾丸炎/卵巢炎	未知	自身抗体/T 细胞
甲状腺	桥本(Hashimoto)甲状腺炎	甲状腺细胞抗原	T 细胞/自身抗体
	毒性甲状腺肿(Graves)		
		甲状腺细胞表面 TSH 受体	自身抗体
非器官特异性自身免疫病			
多器官/组织	系统性红斑狼疮	核成分(DNA、DNA-核蛋白、RNA、Sm 抗原)、红细胞、血小板、细胞质成分(线粒体、微粒体)	自身抗体
多器官/组织	类风湿关节炎	变性 IgG	自身抗体
多器官/组织	干燥综合征	唾液腺管、细胞核、甲状腺球蛋白	自身抗体

【自身免疫应答与自身免疫病的关系】

现在已发现许多疾病的发生与自身免疫应答反应密切相关，自身免疫病已逐渐形成一组独立的疾病。但是在体内出现自身免疫应答与疾病发生的关系中有几种情况值得注意。

1. 体内出现自身免疫应答并非都会导致组织的病理性损伤或疾病。在正常人体内可以检出多种天然的自身抗体，它并非由外源性抗原刺激产生的，多属于 IgM 类抗体，具有广泛的交叉反应性，与自身抗原的亲和力低。这些自身抗体对机体清除衰老退变的自身细胞成分可能起重要作用；另外，体内一些抗自身独特型(idiotype)的抗体，理论上应列入自身抗体的范畴，它对免疫系统完整的免疫应答调节功能具有重要的生理意义。但这种自身免疫应答反应是有限度的，它不会造成自身组织的损伤。如健康人群中特别是老年人的血清中就可以检出自身抗体(如抗甲状腺球蛋白抗体、抗核抗体等)，这些抗体不会引起组织的破坏，因而对人体是无害的。只有在自身免疫应答反应超越了正常的生理阈限，并出现大量病理性的自身抗体(多为 IgG 类，与自身抗原亲和力高)或激活了未建立耐受性的自身反应性 T 细胞时，就会导致自身组织损伤并引起相应的功能障碍而发生自身免疫病。因此，虽然在自身免疫病患者血清中常常可以出现高滴度的抗自身组织的抗体，但血清中检出自身抗体并不一定是自身免疫病诊断的唯一依据。但一些新的研究发现在临床症状出现以前机体就已经存在自身抗体或自身免疫 T 细胞，表明自身免疫病的发病是需要几年时间的多步骤的过程。这一过程受遗传背景和尚不十分清楚的环境因素影响。

2. 自身免疫应答反应既可以是直接造成自身免疫病发生发展的主要原因，也可以是某些疾病发展过程中的伴随现象。例如严重烧伤或冷冻伤的患者血清中可出现抗皮肤的自身抗体，心肌梗死或心脏大手术后患者血清中可出现抗心肌的自身抗体，传染性单核细胞增多症患者恢复期的血清中可出现抗平滑肌的自身抗体。这些抗体不是直接引起组织损伤的主要原因，而是疾病过程中组织损伤所导致的结果，这种自身免疫现象在原发疾病恢复后就会自然消退，所以不列入自身免疫病的范畴。因此，在判断自身免疫病时应该把两者加以区别。

此外，免疫介导的自身组织器官的损害并非都是自身免疫应答引起的自身免疫病，例如乙型肝炎患者的肝损害是由于针对乙型肝炎病毒而非针对自身肝组织抗原的免疫反应。

【自身免疫病的基本特点和诊断依据】

虽然每一个别的自身免疫病都各有其特殊的临床表现和诊断标准，但自身免疫病作为一类独立的疾病往往具有下列的共同点，可以作为临床诊断疾病时的参考。

1. 自身免疫病患者血液中常常出现高滴度的自身抗体和(或)能与自身组织成分起反应的 T 淋巴细胞。如在自身免疫性甲状腺炎患者血液中可以检出抗甲状腺组织的抗体(抗甲状腺球蛋白抗体、抗微粒体抗体、抗胶质蛋白抗体等)，也可以用细胞毒试验检出对甲状腺成分起反应的 T 淋巴细胞。重症肌无力症患者血清中可检出抗神经肌肉连接处的乙酰胆碱受体的抗体。系统红斑狼疮患者血清中可检出抗核抗体、抗红细胞抗体、抗血小板抗体等。正如上述，这些自身免疫现象的实验室证据虽然是临床判断自身免疫病的重要依据，但不是唯一的依据，还必须结合临床的其他资料才能作出正确的诊断。

2. 组织器官的病理性损伤和相应的功能障碍。自身免疫病患者体内产生的自身抗体或 T 淋巴细胞，与相应的自身组织抗原结合，通过不同的方式造成组织器官的免疫损伤和功能障碍(见后述)而致病。例如自身免疫性甲状腺炎主要表现为淋巴细胞浸润的局部炎症性病变和功能低下，自身免疫性溶血性贫血主要表现为红细胞破坏过多而导致贫血，重症肌无力症主要表现为神经肌肉连接处的兴奋传递障碍。但也有些自身免疫病的组织损伤是多器官系统的，如系统红斑狼疮既可出现溶血和血小板破坏增多，也可出现肝、肾、肺、皮肤、浆膜腔等部位的病变和相应的功能障碍。器官损伤的特异性是相对的，因为在自身免疫病发展过程中自身抗体与自身抗原结合形成免疫复合物时，可以沉积于其他组织而导致损伤。这可以解释自身免疫病患者的许多非特异症状和多种自身免疫病交叉重叠的现象。

3. 自身免疫病常可在动物中复制出类似的疾病模型，或者通过将患者血清或淋巴细胞注入正常动物而引起相应的疾病或表现。如在多种动物(鼠、兔等)中用甲状腺组织匀浆与佐剂混合后给动物注射，可复制出与人类自身免疫性甲状腺炎类似的病变。从电鳗肌组织提取乙酰胆碱受体作抗原，注射到动物(鼠、兔、猴等)可复制出实验性肌无力症。用重症肌无力症患者血清或其 IgG 给正常小鼠注射，接受注射的动物在 12～24 小时后表现出肌无力症状。另外，实验室研究中陆续发现一些自身免疫病高自发率的动物品系，如一种(NZB×NZW)F1 代小鼠的自身免疫症候群与人类系统红斑狼疮的表现十分相似。

4. 除少数继发性自身免疫病(如药物所致的免疫性溶血性贫血和血小板减少症、某些慢性活动性肝炎等)外，大多数自身免疫病的病因尚未能确定。虽然有不少临床和实验研究资料表明，病毒感染同自身免疫病的发生有密切关系，但未得到一致公认。自身免疫病患者体内常可检出病毒抗原和抗病毒的抗体，如系统红斑狼疮患者的淋巴细胞和肾组织曾发现病毒样颗粒，血清中也可检出与病毒抗原起反应的抗 dsDNA 抗体。在类风湿关节炎患者血清中可检出一种抗体，它能与 EB 病毒诱发的人类 B 淋巴母细胞株的核抗原起特异的沉淀反应，这种类风湿关节炎的核抗

原，只存在于 EB 病毒感染的细胞。另外，在一些病毒(如 EB 病毒、黏病毒、肝炎病毒、巨细胞病毒、柯萨奇病毒和反转病毒属等)感染时常伴发自身免疫应答过程。但至今尚不能肯定病毒感染就是自身免疫病的原因。

5. 自身免疫应答反应的强度与自身免疫病的病情密切相关。如系统红斑狼疮患者在病情活动时，多种自身抗体的滴度常明显增高，而在病情缓解时自身抗体的滴度降低。重症肌无力症的轻型或仅眼肌无力的患者，其血清中抗乙酰胆碱受体的抗体滴度较低，经治疗后症状缓解者血清中抗体可转为阴性，而伴有全身症状的重症患者血清抗体的滴度常处于高水平。

6. 自身免疫病的临床经过常呈现反复发作和慢性迁延的过程。这在某些慢性活动性肝炎患者表现更为突出。可能在病毒感染后患者的免疫功能下降，不能有效地清除进入血液循环中的病毒；病毒和自身抗体或自身反应 T 淋巴细胞不断破坏感染的肝细胞；或者改变了肝细胞的抗原性质，后者可被免疫系统识别而进一步诱发自身免疫应答反应。免疫应答反应一旦被激发，其生物扩大效应就可能持续下去，应答反应就很难中断。其他的自身免疫病(如系统红斑狼疮、类风湿关节炎、重症肌无力症等)也都表现出反复发作和进行性加剧的特点。

7. 自身免疫病的发生有一定的遗传倾向性。在家系调查中早就发现某些自身免疫病在同一家族内的发病率比其他一般家庭的要高，提示遗传因素在自身免疫病的发病中起作用(见后述)。

应该指出，并非每一种自身免疫病都同时具备上述的全部特点。总的说来，第一、二项特点是最重要的，其他各项特点可以作为临床诊断自身免疫病时参考。

【自身免疫病的病因发病机制】

自身免疫病是在体内出现了异常免疫应答的基础上发生的。它的确切病因目前还不清楚，大多认为是多种致病因素作用下，破坏了机体自身耐受状态而导致持久和过度的自身免疫病理过程所致。这些致病因素可概括为机体方面的因素和外界环境因素。

(一) 机体方面的因素 遗传、内分泌、免疫系统调节功能紊乱等因素在自身免疫病发病中起重要作用。

1. 遗传因素 前已提及自身免疫病的发生有家族遗传的倾向性。流行病学的资料显示，自身免疫病患者家族内自身免疫病的发生比一般人群家族中明显增多。1 型糖尿病、毒性甲状腺肿、SLE 和多发性硬化患者家族中同胞患病的危险性比正常人群高 15～20 倍。另外单卵孪生子中同一自身免疫病的发生率比异卵孪生子高得多。一些自身免疫病高自发率的动物品系相继被发现，都进一步提示遗传因素与自身免疫病的关系。自身免疫病具有复杂的遗传特征，多基因遗传决定了对自身免疫病的易感性。寻找自身免疫病的易感基因进行了广泛深入的研究，最受注意的是 MHC 基因与疾病的关系。已有的资料表明，自身免疫病的发生率与某些 HLA 抗原的检出率呈阳性相关，特别是 HLA Ⅱ类抗原更为明显。如强直性脊椎炎患者 HLA B27 的检出率达 90%以上，而在正常人群中检出率却小于 10%。HLA B8、DW3、DR3 单倍型的个体发生多种自身免疫病的危险率要比其他单倍型的个体高得多。还发现一些 HLA 等位基因编码的肽链的氨基酸序列变化与某些自身免疫病的易感性有关。如胰岛素依赖型糖尿病(IDDM)患者 HLA DQβ 链的第 57 位氨基酸大多是丝氨酸、缬氨酸或丙氨酸，而糖尿病抵抗者却大多出现天门冬氨酸，氨基酸序列变化在疾病发生中的意义还不清楚。还发现免疫球蛋白(Ig)同种型和独特型基因、T 细胞受体(TCR)基因、细胞因子基因、细胞凋亡(apoptosis)基因等均与自身免疫病有不同程度的相关性。如在类风湿关节炎和 SLE 患者中发现 IgVH 基因缺失。TCR 基因的单倍型或多样性与自身免疫病的易感性尚未发现明显的相关性。细胞因子及其受体的基因结构、转录及功能的缺陷曾在多种自身免疫综合征的患者中发现。近年来提出细胞凋亡的概念，它是由多种基因调控而诱发的一种细胞生理性死亡过程，是程序性细胞死亡(programmed cell death，PCD)的主要形式，有些基因(bax，bclxs，ICE，Fas/APO1，C-myc，nur77，ich-IL，P53)能促进而另一些基因(bcl2，bcl-XL，ich-ls)能抑制它的发生。已知 T 细胞在胸腺发育过程中通过细胞凋亡清除自身反应性 T 细胞，形成对自身耐受的、MHC 限制性的 T 细胞库；B 细胞在生发中心也通过类似的方式去除与抗原亲和力差的 B 细胞而达到亲和力的成熟。最近发现某些 SLE 样综合征的小鼠品系(lpr，lpr^{cg}，gld)有 Fas[APO1(CD59)]基因和它的配体(Fasl)缺失的情况，推测这与不能有效清除自身反应的 T 细胞而建立自身耐受性有关。但在人类 SLE 患者并未发现 Fas 基因结构、表达和功能上的缺陷。目前认为许多自身免疫病的易感基因并非是单一的，而是多基因的缺陷所致。如已发现 IDDM 病的易感性与包括 MHC、谷氨酸脱羧酶 1 和 2(GAD1，GAD2)、超氧化物歧化酶 2(SOD2)、胰岛素等基因的缺陷有关。近年来利用新的技术开始对人类基因组进行普遍的筛查定位自身免疫病非 MHC 基因易感位点。如 1 型糖尿病家族基因组上大约有 12 个非 MHC 基因易感位点。通过这种方式在今后几年内有可能使许多自身免疫病的易感基因得到确定。由于这些基因与自身免疫病的病理有着密切关系，因此确定这些易感基因将有助于认识自身免疫病的病因和发病基础。

尽管绝大部分自身免疫病可能是多基因决定的，但近年来对一些少见疾病的研究发现了单基因缺陷所造成的自身免疫病。通过对一种少见的非恶性淋巴增殖性疾病——自身免疫性淋巴增殖综合征(autoimmune lymphoproliferative syndrome，ALPS)的研究发现淋巴细胞凋亡途径中的关键分子的单基因缺陷是这类疾病的病因。ALPS 临床上具有多变的自身免疫现象。多数 ALPS 患者血清免疫球蛋

白和自身抗体水平增高、抗心磷脂抗体存在、Coombs 试验阳性的溶血性贫血和(或)免疫性血小板减少。此外还可以在不同的个体或同一个体出现包括:抗核抗体、类风湿因子、自身免疫性中型粒细胞减少症、肾小球肾炎、葡萄膜炎、自身免疫性肝炎、原发性胆汁淤积性肝硬化、血管炎等表现。目前已经明确 ALPS 主要是由于控制淋巴细胞凋亡的机制存在缺陷,一经发现的单基因突变包括:淋巴细胞凋亡信号转导途径中 Fas 或 FasL 基因缺陷(Ⅰ型),caspase-8 或者 caspase-10 基因缺陷(Ⅱ型)。其他还包括 1 型自身免疫性多内分泌腺病综合征(autoimmune polyendocrinopathy syndrome type 1,ASP1)AIRE 基因突变导致自身抗原呈递和胸腺的阴性选择,X-连锁免疫调节障碍、多内分泌腺病和肠病(immune dysregulation,polyendocrinopathy,enteropathy [X-linked],IPEX)Foxp3 基因缺陷导致 $CD4^-CD25^+$ 调节性 T 细胞发育障碍等。对这类疾病的研究除了凸显单基因因素在自身免疫病中的作用外,还为深刻理解自身免疫病提供了极其有价值的基础。

2. 免疫系统调节功能的紊乱　早就注意到 T 细胞亚群比例失调或功能异常与自身免疫病的关系。一些自身免疫病可出现 CD4/CD8 比值的改变,如伴有肾损害的 SLE CD4/CD8 降低,而类风湿关节炎、1 型糖尿病以及无肾损害的 SLE CD4/CD8 比值升高。近年的研究显示了协同刺激分子在调节免疫应答中的重要性。如 CD154 与 CD40、B7-1 或 B7-2 与 CD28 配体-受体对在抗原特异性免疫应答中起重要协同刺激作用。抗体介导的免疫应答发生和过程需要抗原特异性信号(信号 1)和抗原非特异性信号(信号 2)。如 B 细胞,抗原与 mIg 结合提供信号 1,同时也需要 CD40 激活(信号 2)引起 B 细胞增殖与分化。T 辅助细胞是通过 CD154-CD40 间反应辅助 B 细胞产生 Ig 亚型转换,分泌不同 Ig、B 细胞增殖和记忆 B 细胞产生。SLE、多发性硬化症可能存在诸如 CD154 表达过度导致协同刺激增强。动物实验提示可通过抗 CD154 抗体来减轻这种协同刺激分子的作用。临床资料也发现这种治疗的临床价值。

细胞因子网络的异常调节也可能导致自身反应性 T 细胞的活化。实验发现将 IFN-γ 基因导入胰腺的 β 细胞,证实在这些细胞表达 IFN-γ 后可见 MHCⅡ类基因表达上调并伴有胰岛细胞的自身免疫性损伤,而且在远处移植的正常胰岛也遭到破坏,提示特异的自身反应性 T 细胞被活化。在某些全身性自身免疫病患者外周血淋巴细胞诱导的细胞因子(如 IL2、IL6 等)也出现变化,应用细胞因子(如 IL-10)或抗细胞因子受体(如抗 IL-2R)抗体作实验性治疗 SLE 样综合征小鼠有一定疗效。进一步说明细胞因子网络的调节在自身免疫病中的作用。大量的动物实验和临床观察发现自身免疫病存在 Th1、Th2 平衡异常,并提出了 Th1、Th2 平衡异常假说,Th1 细胞可能在许多自身免疫病中起重要作用。但详细的研究结果发现情况并非如此单纯。如克罗恩病、毒性甲状腺肿、桥本甲状腺炎主要以 Th1 细胞因子占优势。而系统硬化症则以 Th2 细胞因子占优势。SLE 患者 Th2 型细胞因子 IL-4、IL-5 和 IL-10 可以促使自身抗体产生,Th1 型细胞因子 IL-2、IFN-γ 可能与 SLE 合并肾炎有关。许多自身免疫病可以观察到促炎症细胞因子的增加,这些细胞因子包括 IL-1、TNF-α、IL-6 等,在自身免疫病的病理损害中可能起到重要作用。类风湿关节炎血清和关节滑膜液中促炎症细胞因子 IL-1、TNF-α 表达增加,TNF-α 在 RA 的关节病理中起到十分重要的作用。如今抗 TNF-α 的制剂(包括 TNF-α 受体拟似剂、抗 TNF-α 单克隆抗体)初步应用于类风湿关节炎的临床治疗,并取得了疗效。新的证据表明 Th17 细胞,也就是 IL-17 和产生 IL-17 的各种细胞可能在Ⅰ型干扰素引起的系统性自身免疫病(如狼疮)的发病机制中起重要作用。

此外,胸腺发育异常、自身抗体独特型网络调节功能的失常,都可能在自身免疫病的发生发展过程中参与作用。

3. 性别、内分泌因素的影响　临床观察的资料发现自身免疫病在不同性别中的发病率有明显差异(表 21-6-3),这可能与内分泌激素的因素有关。在动物实验中已证明性激素在自身免疫病发展中的作用。将 SLE 样综合征高自发率的雄性病鼠阉割后,病情加速、加剧,寿命缩短,而雌性病鼠接受雄性激素治疗后可延长存活。但这种作用必须在胸腺存在的情况下才显示出来,提示性激素可能是通过胸腺起作用的。曾报道雌激素能降低 Ts 细胞的功能,而雄性激素的作用却相反。

表 21-6-3　一些自身免疫病发生率的性别差异

疾　病	女性：男性
慢性甲状腺炎	50：1
SLE	9：1
干燥综合征	9：1
甲状腺功能亢进	8：1
胰岛素依赖性糖尿病	5：1
类风湿关节炎	4：1
重症肌无力	2：1

(二) 外界环境因素　外界致病因素通过改变自身抗原的性质,或者是与自身组织成分有交叉反应的外来抗原进入体内,都可诱发自身免疫过程而致病。新近兴起的环境基因间的交互作用,也就是表观遗传学的深入研究可能为更好理解自身免疫病提供新的有价值的知识。

1. 自身组织成分抗原性质的改变　已发现一些理化和生物因素通过多种途径改变自身组织、细胞抗原的性质,包括直接使组织抗原物质变性,或者改变细胞代谢过程或遗传物质的结构而改变了细胞膜上抗原的性质,或者通过与组织或细胞蛋白质载体结合而改变了自身抗原的结构。动物实验证明,大面积烧伤或冷冻伤可诱发产生抗皮肤的自身抗体。临床上发现心肌梗死或心脏大手术后的患者血

清中出现抗心肌的自身抗体。某些具有半抗原性质的化学基团(如亚砷酸或磺胺基团)与甲状腺球蛋白结合后注入动物自身,可诱发与人类自身免疫性甲状腺炎相似的病变和临床表现。这些实验资料可以用来解释某些药物诱发人类自身免疫病的发病机制。如α甲基多巴(α-methyldopa)可结合到红细胞表面后诱发产生抗红细胞抗体而导致溶血,长期使用肼屈嗪(hydralazine)或普鲁卡因胺(procainamide)可诱发系统红斑狼疮样综合征,并从患者血清中检出抗核抗体。生物性因素的作用常与病原微生物的感染有关,病原微生物除有可能起交叉反应抗原的作用(见后述)外,也可能改变组织细胞的自身抗原性质。如肺炎支原体感染可改变红细胞表面的Ⅰ抗原,产生抗红细胞冷凝集素。病毒感染时宿主检出多种自身抗体,这可能与病毒抗原整合到宿主细胞的遗传物质内从而改变细胞表面的抗原性质有关。

2. 外界抗原与机体组织抗原的交叉反应作用　自然界的许多抗原,特别是病原微生物中的一些抗原与动物或人体组织的某些抗原有共同的抗原决定簇,当它们进入机体后被免疫系统识别而引起免疫应答反应,所产生的抗体既是针对外界入侵的抗原,也针对人体某些组织的抗原,就有可能导致自身免疫性损伤而致病。如A族溶血性链球菌的细胞壁与人的心肌、心瓣膜及其他结缔组织有相似的抗原结构,反复发生链球菌感染后产生的抗体,可损伤心肌和其他结缔组织而发生风湿病。分子模拟理论也有助于说明外界交叉反应抗原在自身免疫病发病中的作用。已发现病原微生物如分枝杆菌中一种高度保守的蛋白——热休克蛋白(heat-shock protein,HSP)与人体组织的HSP有高度的同源性,至少有四个区段的氨基酸序列完全相同。在某些自身免疫病(如类风湿关节炎)患者检出抗HSP的抗体,并分离到HSP特异的T细胞克隆。因而推测在病原微生物感染或其他致病因素的作用下,机体细胞增加合成的HSP或病原体的HSP可活化自身反应性T细胞,这些活化的T细胞和抗体可通过识别交叉反应抗原决定簇而攻击自身组织细胞而导致自身免疫性损害。外来交叉反应抗原还可通过"T细胞旁路"(bypass)激活诱发自身免疫应答。因为正常机体内存在能对自身抗原应答的B淋巴细胞,由于Th细胞处于耐受状态而不能给B细胞提供辅助信号,故不会产生自身抗体。但外来抗原除含有与组织抗原相同的决定簇外,还含有不同于组织抗原的决定簇,就有可能激活Th细胞而消除其耐受性,于是B细胞就可获得Th细胞的辅助信号,导致自身免疫应答的发生。许多非特异激活Th细胞的因素(如T细胞多克隆激活剂、超抗原、同种免疫反应等)都有这种作用。

3. 超抗原(superantigens)　是某些细菌和病毒的蛋白质产物,它们可以直接与MHCⅡ类分子或TCRβ链基因家族的蛋白产物结合,引起T细胞激活、细胞因子产生、一些T细胞群的无反应或剔除、激活或促进B细胞和其他炎症反应细胞。超抗原被认为是中毒性休克综合征的主要病因。许多证据也显示风湿热和银屑病也存在超抗原。也有证据显示IDDM、RA和系统硬化症可能是超抗原触发了T细胞的自身反应性、引起复发或自身反应性细胞的持续活化所致。

4. 隔离抗原(sequestered antigen)或隐蔽的自身抗原表位(cryptic self epitope)对自身反应性T、B细胞的激活作用　T细胞在胸腺内个体发育分化过程中经过复杂的选择机制而建立自身耐受性,但并非全部的T细胞都会形成对自身组织成分发生耐受。一些因解剖屏障隔离的组织抗原(如精子、晶体、甲状腺球蛋白),它们在T细胞发育过程中与T细胞未发生过接触,故T细胞对这些抗原未形成耐受。另外,有些组织蛋白分子内的亚显性(subdominant)或隐蔽的自身抗原表位,由于它的浓度太低或与MHC分子结合抗原多肽部位的基序(binding motif)的低亲和力而不能被专职性的抗原呈递细胞有效处理,或者由于它们结合在缺乏协同刺激分子(如B7、MHCⅡ类分子)的非专职性抗原呈递细胞(如胰岛β细胞、甲状腺上皮细胞)表面,以致不能有效激活天然的自身反应性T细胞,后者处于无反应(anergy)状态。在外伤、感染或炎症过程中,那些隔离抗原释放而与未建立耐受的T细胞接触,就会产生自身免疫应答。如交感性眼炎可能就是由于一只眼睛外伤后使葡萄膜抗原暴露,T细胞被激活引起另外一只眼睛的损伤。那些处于无反应状态的T细胞,也可能因为组织中非专职性的抗原呈递细胞诱导性表达了协同刺激分子,从而导致自身免疫应答。一些器官特异性的自身免疫病都可以用这一理论予以解释。但对于全身性的非器官特异性自身免疫病,情况并非这样简单。已有的实验证明,正常个体内确实存在自身反应性的免疫活性细胞。许多自身抗原与佐剂混合后给正常动物注射,可诱发产生自身抗体,提示自身反应性B细胞的存在。应用自身抗原(如髓鞘碱性蛋白)在体外刺激正常人外周血T细胞,在IL2存在的条件下可诱发产生特异的自身反应性T细胞系。这说明机体免疫系统不仅能识别外来抗原,也能识别自身抗原。自身耐受机制的维持,还受到其他机制的限制。

5. 表位扩展(epitope spreading)理论　近年来还提出了"表位扩展"的理论来解释某些慢性自身免疫病持久反复发作的机制。这一理论认为,诱发自身免疫应答的抗原含有多个不同的表位(抗原决定簇),在初次应答时大多是针对抗原性较强的显性表位(dominant epitopes),但随着自身免疫应答过程的发展,体内潜在的自身反应性T、B淋巴细胞可对其他表位产生应答,并扩展到多个克隆细胞的活化,表位扩展可以发生在同一分子的内部(intramolecular epitope spreading),也可以发生在不同分子之间(intermolecular epitope spreading)。这种表位扩展现象的发生可能是由于自身免疫反应时造成的组织损伤释放出自身抗原,经组织中的抗原呈递细胞(包括自身反应性B细胞)摄取加工处理后暴露出隐蔽性或亚显性表位而呈递给自身反应

性T细胞并导致多克隆的细胞活化所致，使免疫性损伤进一步扩大。

6. MHCⅡ类抗原的异常表达　已知在正常情况下，MHCⅡ类抗原只表达于专职性抗原呈递细胞和某些激活的免疫细胞表面，在其他组织中一般不表达MHCⅡ类抗原。近来有许多证据表明，在器官特异性自身免疫病的靶器官存在着MHCⅡ类抗原的异常表达。例如在Graves病患者的甲状腺上皮细胞、原发性胆管肝硬化患者的胆管上皮细胞、Sjögrens综合征患者的唾液腺上皮细胞、风湿性心脏病患者的心肌组织、1型糖尿病患者胰腺的胰岛β细胞以及自身免疫性甲状腺炎患者的甲状腺上皮细胞，都发现有异常表达的MHCⅡ类抗原。MHCⅡ类抗原的异常表达在自身免疫病中的普遍性提示它在自身免疫病发生发展中可能起重要作用。已知MHCⅡ类抗原的主要作用与呈递抗原、引起T细胞活化有关。因而推测这种异常表达MHCⅡ类抗原的细胞可能成为自身抗原的呈递细胞，它们绕过单核/巨噬细胞和其他呈递抗原细胞的作用，直接将自身抗原呈递给自身反应的Th细胞并使之激活，从而启动自身免疫应答过程。自身免疫过程一旦被激发，活化的Th细胞所产生的一些淋巴因子（如IFN-γ）可进一步诱导细胞表达MHCⅡ类抗原，从而加重和延续自身免疫应答反应过程。但MHCⅡ类抗原异常表达在自身免疫病发生中的确切作用仍有待进一步阐明。

【自身免疫反应引起组织损伤的机制】

除Ⅰ型变态反应外，其他各型变态反应导致组织损伤的方式都参与自身免疫反应的致病过程。不同的自身免疫病，造成组织损伤的机制是不同的，有些自身免疫病的组织损伤是多种机制参与的。

（一）自身抗体对靶细胞表面抗原的作用　自身抗体与靶细胞表面抗原结合并激活补体而引起细胞破坏或溶解，常见于自身免疫性血细胞减少症（如自身免疫性溶血性贫血、特发性白细胞减少症、特发性血小板减少性紫癜等）。此外，自身抗体的Fab段可与靶细胞表面抗原结合，而Fc段可与效应细胞表面的Fc受体结合并激活后者杀伤靶细胞，这种通过特异性抗体（通常为IgG类抗体）桥联促使效应细胞杀伤靶细胞的方式称为抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用（antibody dependent cell mediated cytotoxicity，ADCC）。自身免疫性甲状腺炎可能是通过这种机制引起组织损伤的。在一些特殊情况下，自身抗体不一定破坏靶细胞，而是通过刺激或阻断细胞表面受体的功能而致病的，抗受体病的发病机制就是如此。例如毒性甲状腺肿时甲状腺激素产生过多是由于刺激甲状腺细胞的免疫球蛋白（thyroid stimulating immunoglobulin，TSI，过去曾称LATS）与甲状腺细胞表面的TSH受体结合后，使细胞大量分泌甲状腺激素所致。重症肌无力的发生，目前认为是由于抗乙酰胆碱受体的抗体与神经突触后膜上的乙酰胆碱受体结合，使有效的乙酰胆碱受体减少。因而在神经冲动来到时神经末梢释放的乙酰胆碱不能引起肌肉的兴奋效应。

（二）免疫复合物对组织的损伤作用　自身抗体与细胞外的游离抗原结合形成的抗原抗体复合物，特别是抗原过量时所形成的中等大小（19S）的可溶性免疫复合物，它们随血液循环在全身小血管基底膜或滑液囊沉积下来，在局部激活补体系统，并吸引中性粒细胞、血小板积聚和血管活性胺类释放等，导致局部组织的炎症性损伤。系统红斑狼疮时肾小球病变以及类风湿关节炎时关节滑液囊和血管的炎症性病变就是由免疫复合物导致组织损伤而引起的。

（三）致敏T淋巴细胞对组织的损伤作用　致敏T淋巴细胞对自身组织、细胞造成损伤的确切机制还不完全清楚。可能有两个T细胞亚群参与反应。特异性Th细胞接触相应抗原的靶细胞后，通过释放淋巴因子在局部反应中起扩大作用。致敏Tc细胞与特异抗原的靶细胞相遇时，除能直接杀伤靶细胞外，也可释放淋巴因子而扩大局部反应，并吸引单个核细胞在局部浸润，造成炎症性损伤。慢性溃疡性结肠炎、慢性活动性肝炎时组织损伤的机制可能与此有关。

【自身免疫病的防治原则】

许多自身免疫病的确切病因还不清楚，其治疗措施主要是针对发病学来考虑的。因为自身免疫病的发生是由于自身免疫耐受性被破坏所致，一般采取的治疗方针是：①消除交叉反应抗原的作用或消除使自身抗原改变的各种因素，如预防或治疗各种感染、避免使用某些容易诱发自身免疫应答反应的药物等；②抑制免疫反应，如使用具有细胞毒性的抗代谢药物或全身淋巴组织照射法以杀伤免疫反应中的效应细胞，或者采用脾切除方法治疗某些免疫性溶血疾病；③抑制由免疫反应所致的炎症过程，如使用肾上腺皮质激素等。但这些疗法的效果都很不理想。目前一般的治疗原则是联合使用抑制自身免疫应答的药物和一些免疫抑制性药物。这些传统药物的主要问题是可能引起患者易发感染等其他副作用从而限制了它们的使用。近年来的治疗药物主要是针对自身免疫应答的特异环节，避免产生广泛免疫抑制的药物。如已经应用于临床的依那西普（etanercept）、阿那白滞素（anakinra）等用于治疗中、重度类风湿关节炎。此外还有一些新的设想，但大都是在实验研究阶段。例如应用选择性清除某些致病性细胞克隆的方法，可以预防某些实验性变态反应性脑脊髓膜炎（EAE）的发生。实验证实，给动物注射经丝裂霉素或X线照射处理的EAE特异性Th细胞作为疫苗，主动免疫后，可使动物获得对EAE的抵抗力。应用抗MHCⅡ类抗原、抗IL-2受体或抗交叉反应型的Id单克隆抗体、自身抗原多肽等，通过阻断扩大免疫应答过程的环节来达到防治的目的。目前正致力于研究调整机体免疫调节功能、消除引起异常免疫应答反应的各种因素，以期对自身免疫病的治疗提供

更有效的措施。另外一些实验研究也发现干细胞以及间充质干细胞移植对严重的或激素抵抗自身免疫病具有潜在的临床应用价值。

参考文献

1. Cooper GS, Bynum ML, Somers EC. Recent insights in the epidemiology of autoimmune diseases: improved prevalence estimates and understanding of clustering of diseases. J Autoimmun, 2009, 33: 197-207.

2. Arbuckle MR, McClain MT, Rubertone MV, et al. Development of autoantibodies before the clinical onset of systemic lupus erythematosus. N Engl J Med, 2003, 349: 1526-1533.

3. Ambrosi A, Espinosa A, Wahren-Herlenius M. IL-17: a new actor in IFN-driven systemic autoimmune diseases. Eur J Immunol, 2012, 42(9): 2274-2284.

4. Lahita RG, Chiorazzi N, Reeves WH. Textbook of Autoimmune diseases. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000.

5. Bernardo ME, Fibbe WE. Safety and efficacy of mesenchymal stromal cell therapy in autoimmune disorders. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1266: 107-117.

6. Braun J, van den Berg R, Baraliakos X, et al. 2010 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis, 2011, 70(6): 896-904.

7. Goh L, Samanta A. Update on biologic therapies in ankylosing spondylitis: a literature review. Int J Rheum Dis, 2012, 15(5): 445-454.

第七章　免疫缺陷病

王晓川

第一节　原发性免疫缺陷病

【概述】

原发性免疫缺陷病(primary immunodeficiency diseases, PID)是指一组免疫器官、组织、细胞或分子缺陷，导致机体免疫功能不全的疾病。随着基础免疫学的发展和检测以及基因分析水平的提高，这组疾病的病种也日益增多。按2009年国际免疫学联合会(IUIS)关于原发性免疫缺陷病科学小组报告，已发现200多种，其中明确基因缺陷的超过150种(表21-7-1)，其中近一半病例为抗体缺陷病。经典的原发性免疫缺陷常表现为婴儿期或儿童期频繁(反复)发生的特殊感染。大约80%的患者发病年龄小于20岁，因为遗传常为X-连锁的，70%的患者为男性。世界范围内，有临床表现的免疫缺陷发病率总体上约为1/10 000。估计无丙种球蛋白血症的发生率为1/50 000，严重联合免疫缺陷为1/100 000～1/500 000，选择性IgA缺乏症，在北美白人的发生率约为1/600，在日本和我国约为1/18 000。一些严重的PID往往在婴幼儿时期就发病，如未经诊断与合理治疗大多死于儿童期；有的PID，如常见变异型免疫缺陷病，可起病于各年龄组，且以青壮年多见。近二十余年来，在PID的诊断和治疗方面都有长足进展，经医疗监护的许多PID患者可长期存活。

随着对PID的认识逐步加深和大量新的PID种类的发现，许多原来的观念正在发生改变，其中最为重要的包括PID的发病率可能远远高于以往的认识；PID的患者可以仅仅表现为对某种病原易感，除此之外并无其他异常；国内目前正在逐步形成几个PID的诊断中心，这样将会对PID的诊断和治疗提供有效的帮助并产生促进作用。

【病因与发病机制】

原发性免疫缺陷是一类遗传性疾病，近十余年的研究显示PID大多由单基因突变所致。PID可以是单发的疾病，也可以是综合征的一个表现。而且每种免疫缺陷病(immunologic deficiency disease, ID)中仍可能由不同的疾病组成。

【原发性免疫缺陷的分类】

由于近年来不断有新PID被发现，许多新发现的PID与经典的PID有很大的不同，难以归到以往的分类中，因此国际上PID的分类也不断发生变化。2007年IUIS根据

表 21-7-1　原发性免疫缺陷病(主要参照 2009 年 IUIS)

1. 联合免疫缺陷
  (1) 无 T 有 B-严重联合免疫缺陷
    (a)X-连锁(γc 缺陷)
    (b)常染色体隐性(Jak3 缺陷)
    (c)IL7R 缺陷
    (d)CD45 缺陷
    (e)CD3 δ/CD3ε/CD3 ζ缺陷
  (2) 无 T 无 B-严重联合免疫缺陷
    (a)RAG1/2 缺陷
    (b)Artemis 缺陷
    (c)腺苷脱氨酶(ADA)缺陷
    (d)网状组织发育不良
  (3) Omenn 综合征
  (4) DNA 连接酶Ⅳ缺陷
  (5) Cernunnos/XLF 缺陷
  (6) CD40 配体缺陷
  (7) CD40 缺陷
  (8) 嘌呤核苷磷酸化酶(PNP)缺陷
  (9) CD3γ 缺陷
  (10) CD8 缺陷
  (11) ZAP-70 缺陷
  (12) Ca^{2+} 通道缺陷
  (13) MHC Ⅰ类缺陷
  (14) MHC Ⅱ类缺陷
  (15) winged helix nude(WHN)缺陷
  (16) CD25 缺陷
  (17) STAT5b 缺陷
2. 抗体缺陷为主的免疫缺陷
  (1) 血清全免疫球蛋白明显减少伴 B 细胞缺如或明显减少
    (a)Btk 缺陷(X-连锁无丙种球蛋白血症)
    (b)重链μ缺陷
    (c)λ5 缺陷
    (d)Igα 缺陷
    (e)Igβ 缺陷
    (f)BLNK 缺陷
    (g)胸腺瘤伴免疫缺陷
    (h)骨髓发育不良(Myelodysplasia)
  (2) 血清 IgG 和 IgA 明显减少伴 B 细胞正常、减少或明显减少
    (a)常见变异型免疫缺陷
    (b)ICOS(inducible costimulator)基因缺陷
    (c)CD19 缺陷
    (d)X-连锁淋巴增殖综合征
  (3) 血清 IgG 和 IgA 明显减少伴 IgM 正常或增多及 B 细胞数正常
    (a)CD40L 缺陷
    (b)CD40 缺陷
    (c)AID(activation induced cytidine deaminase)缺陷
    (d)UNG(尿嘧啶 DNA 糖基化酶)缺陷
  (4) 亚类(isotype)或轻链缺陷伴 B 细胞数正常
    (a)Ig 重链缺失
    (b)κ 链缺陷
    (c)IgG 亚类缺陷
    (d)IgA 缺陷并 IgG 亚类缺陷
    (e)选择性 IgA 缺陷
  (5) Ig 水平和 B 细胞数正常的特异性抗体缺陷
  (6) B 细胞数正常的婴儿暂时性低丙种球蛋白血症
3. 其他确认的免疫缺陷综合征
  (1) Wiskott-Aldrich 综合征
  (2) DNA 修复缺陷
    (a)共济失调毛细血管扩张
    (b)共济失调毛细血管扩张样病
    (c)Nijmegen breakage 综合征
    (d)Bloom 综合征
  (3) 胸腺缺陷
    DiGeorge 异常(DiGeorge anomaly)
  (4) 免疫-骨发育不良(immuno-osseous dysplasias)
    (a)软骨毛发发育不良(cartilage hair hypoplasia)
    (b)Schimke 综合征
  (5) 高 IgE 综合征(HIES)
    (a)Job 综合征(AD HIES)
    (b)AR HIES 伴分枝杆菌和病毒感染
    (c)AR HIES 伴病毒感染和中枢神经系统血管炎/出血
  (6) 慢性皮肤黏膜念珠菌病
  (7) 肝静脉闭塞伴免疫缺陷
  (8) Hoyerall-Hreidarsson 综合征
4. 免疫调节异常性疾病
  (1) 免疫缺陷伴色素减少
    (a)Chediak-Higashi 综合征
    (b)2 型 Griscelli 综合征
    (c)2 型 Hermansky-Pudlak 综合征
  (2) 家族性噬血细胞淋巴组织细胞增生综合征
    (a)穿孔素缺陷
    (b)Munc13D 基因缺陷
    (c)Syntaxin 11 缺陷
  (3) X-连锁淋巴增殖综合征
    (a)XLP1
    (b)XLP2
  (4) 伴自身免疫的免疫缺陷
    (a)自身免疫性淋巴增殖综合征(ALPS)
      (ⅰ)CD95(Fas)缺陷,1a 型 ALPS
      (ⅱ)CD95L(Fas 配体)缺陷,1b 型 ALPS
      (ⅲ)caspase 10 缺陷,2a 型 ALPS
      (ⅳ)caspase 8 缺陷,2b 型 ALPS
      (ⅴ)N-Ras 活化缺陷,N-Ras ALPS
    (b)自身免疫性多内分泌腺病伴念珠菌病和外胚层发育不全(autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy,APECED)
    (c)X-连锁免疫调节异常、多内分泌腺病、肠病(immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy [X-linked],IPEX)
5. 吞噬细胞数量和(或)功能缺陷
  (1) 严重先天性中性粒细胞减少症
  (2) Kostmann 病
  (3) 循环中性粒细胞减少症
  (4) X-连锁中性粒细胞减少症/骨髓发育不良

续表

(5) P14 缺陷 (6) 1 型白细胞黏附缺陷(LAD) (7) 2 型白细胞黏附缺陷 (8) 3 型白细胞黏附缺陷 (9) Rac-2 缺陷 (10) β-Actin 缺陷 (11) 幼年型局灶性牙周炎 (12) Papillon-Lefevre 综合征 (13) 特异性颗粒缺陷 (14) Schwachman-Diamond 综合征 (15) X-连锁慢性肉芽肿病(CGD) (16) 常染色体慢性肉芽肿病 (17) 中性粒细胞葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(G6PD)缺陷 (18) IL-12 和 IL-23 受体 $β_1$ 链缺陷 (19) IL-12p40 缺陷 (20) IFN-γ 受体 1 缺陷 (21) IFN-γ 受体 2 缺陷 (22) STAT-1 缺陷 6. 固有免疫缺陷 (1) 无汗性外胚层发育不良伴免疫缺陷(anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency, EDA-ID) (2) IRAK4(IL-1 receptor associated kinase 4)缺陷 (3) 疣、低丙种球蛋白感染、先天性骨髓粒细胞缺乏(warts, hypogammaglobulinemia infections, myelokathexis WHIM)综合征	(4) 疣状表皮发育不良(Epidermodysplasia verruciformis) (5) 单纯疱疹病毒性脑炎 7. 自身炎性疾病 (1)家族性地中海热 (2) 肿瘤坏死因子受体相关周期性发热综合征(TNF receptor-associated periodic syndrome, TRAPS) (3) 高 IgD 综合征 (4) Muckle-Wells 综合征 (5) 家族性寒冷型自身炎症综合征(familial cold auto inflammatory syndrome) (6) 新生儿多系统炎症性疾病(NOMID)或慢性婴儿神经皮肤关节(CINCA)综合征 (7) 化脓性关节炎，坏疽性脓皮病，痤疮综合征(pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne syndrome) (8) Blau 综合征 (9) 慢性复发性多灶性骨髓炎和先天性红细胞生成异常性贫血(chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia, Majeed syndrome) 8. 补体缺陷 C1q、C1r、C1s、C4、C2、C3、C5、C6、C7、C8a、C8b、C9、C1 抑制物，I 因子，H 因子，D 因子，备解素，MBP，MASP2，补体受体 3，CD46，CD59 22 种成分各自的缺陷，阵发性睡眠性血红蛋白尿症(PNH)

缺陷累及 T 细胞或(和)B 细胞或其他成分和功能异常特点，分为联合免疫缺陷、抗体缺陷为主的免疫缺陷、其他确认的免疫缺陷综合征、免疫调节异常性疾病、吞噬细胞数量和(或)功能缺陷、固有免疫缺陷、自身炎症性疾病、补体缺陷八大类。此分类与以往的分类不同在于除了免疫组分对 PID 进行分类外，对一些新发现的非经典的 PID 从免疫功能角度进行了归类。但随着新的 PID 种类的发现和对其本质的认识 PID 的分类还将不断完善。

【免疫缺陷的评估与诊断】

判断患者有无 PID，需要通过临床和实验室两个方面进行临床免疫学评估。美国 CDC 和 Jeffrey Modell 基金会制定了针对普通医师的原发性免疫缺陷的 10 个预测症状这对于早期有效的发现经典的原发性免疫缺陷病具有一定的指导意义。这十项内容包括：①1 年内≥4 次新的耳部感染；②1 年内≥2 次严重的鼻窦感染；③≥2 个月的口服抗生素治疗，效果较差；④1 年内发生≥2 次的肺炎；⑤婴儿体重不增或生长异常；⑥反复的深部皮肤或器官脓肿；⑦持续的鹅口疮或皮肤真菌感染；⑧需要静脉用抗生素清除感染；⑨≥2 次深部感染，包括败血症；⑩原发性免疫缺陷病家族史。还有许多具有警示作用的临床特征(表 21-7-2)的患者进行临床评估，然后进行实验室检测评估作出诊断。总的原则是当患者出现特殊的常规治疗效果不佳的感染时，应警惕存在原发性免疫缺陷的可能。表 21-7-3 列述了用于 PID 的常规实验评估项目，其方法与意义可参照第三章内“常用免疫功能检查及其临床意义”。

表 21-7-2　具有免疫缺陷警示作用的临床特征

(一)经常出现并可高度怀疑为免疫缺陷的临床特征
1. 慢性感染
2. 出乎意料的反复感染
3. 不寻常病原菌所致的感染
4. 感染发作的间歇期中常不能彻底痊愈或治疗后未能很快好转者
(二)较常出现的疑似免疫缺陷的临床特征
1. 皮疹(湿疹、念珠菌感染)
2. 慢性腹泻
3. 发育迟缓
4. 肝脾肿大
5. 反复发生脓肿
6. 反复发生骨髓炎
(三)与特异性免疫缺陷有关的一些临床特征
1. 共济失调
2. 毛细血管扩张症
3. 短臂侏儒症
4. 软骨-毛发发育不全
5. 原发性内分泌病
6. 局部白化病
7. 血小板减少症
8. 湿疹
9. 手足搐搦

表 21-7-3 免疫功能的实验室检测

1. 初步过筛性试验
  (1) 血常规及涂片作细胞分类计数
  (2) 血清免疫球蛋白水平检测 IgG,IgA,IgM 和 IgE
2. 其他可进行的试验
  (1) 外周血中各种单个核细胞定量(用单克隆抗体、荧光免疫技术测细胞表面标记)
    1) T 细胞:CD3,CD4,CD8,TCRαβ,TCRγδ
    2) B 细胞:CD19,CD20,Ig(μ,δ,γ,α,κ,λ),Ig-相关分子(α,β)
    3) NK 细胞:CD16
    4) 单核细胞:CD15
    5) 激活标记:HLA-DR,CD25,CD80
  (2) T 细胞功能测定
    1) 皮肤迟发型超敏反应(PPD,白念珠菌素,破伤风类毒素)
    2) 对丝裂原的增殖反应(PHA,ConA,抗 CD3)和对同种异型细胞的增殖反应(混合淋巴细胞反应)
    3) 细胞因子的生成
  (3) B 细胞功能测定
    1) 天然的或常有的获得性抗体:同族血凝素,对常见病毒(流感、风疹、麻疹)和细菌毒素(白喉、破伤风)的抗体
    2) 注射蛋白质(破伤风类毒素)和糖类(肺炎球菌或嗜血流感菌 B 等菌苗)抗原后的抗体应答
    3) IgG 亚类测定
  (4) 补体
    1) CH50
    2) C3,C4
  (5) 吞噬功能
    1) 二氢若丹明(DHR)分析或四唑氮蓝(NBT)还原试验
    2) 趋化试验
    3) 杀菌活性测定

PID 的诊断应包括:①免疫缺陷的确立;②原发性抑或继发性、持久性抑或暂时性;③定位免疫系统中缺陷的位点及免疫功能异常的程度。通过临床评估,包括病史(主要为感染史、预防接种史、家族史等,表 21-7-4、表 21-7-5)、体检(包括免疫系统检查)和免疫常规实验室检查,可为大部分患者明确前两点。为了解缺陷环节和诊断某些特殊病症,通常需将患者送往具有特殊诊断条件的医院作更为精细、复杂的体内、外免疫学检测。

【防治原则】

(一) 预防 鉴于本组疾病中不少为遗传性的,因而做好家系调查和遗传咨询具有重要的预防意义,截至 2007 年已经明确 100 余种 PID 的基因突变类型。

(二) 治疗

1. 免疫重建 主要采用造血干细胞($CD34^+$ 细胞)移植,治疗伴有或不伴有低丙种球蛋白血症的严重 T 细胞功能缺陷,已取得良好效果。$CD34^+$ 细胞可来源于脐血、外周血或骨髓,将它们经 $CD34^+$ 细胞分离器处理后获取。若能采用 HLA 型一致的同胞供者骨髓移植,效果好但供者非常局限。消除 T 细胞的 HLA 半匹配型的骨髓也被采用,效果略逊于前者。胎肝移植已很少用作免疫重建。胎儿胸腺移植仅限于胸腺发育很差的 DiGeorge 异常,可能在 1～3 年内有效,有时需多次移植。基因治疗腺苷脱氨酶缺陷性严重联合免疫缺陷病,已有获得免疫重建的报道,有的经若干年月后尚需重复治疗。

2. 替代疗法 晚近主张应用每月 0.4～0.6g/kg 大剂量的丙种球蛋白(丙球)静脉滴注,作丙种球蛋白低下血症的免疫替代疗法,使患者血清 IgG 维持在 5g/L,可获预防和治疗感染的良效。对于轻度 IgG 缺陷(3～4g/L)患者的丙球用量,则取决于临床症状和对感染原的反应能力而适当少给或不给丙球。丙球替代无益于非 IgG 类的 Ig 缺陷患者。当抗体缺陷患者伴严重而顽固的感染时,可采用含高效价特异抗体的丙球滴注。目前已有一些生物活性细胞因子可供某些免疫缺陷病的治疗。如重组 γ 干扰素用于治疗慢性肉芽肿。此外由于对 PID 的深入研究,尤其是发病机制的明确,对于 PID 的治疗可能提供行之有效的方法。如对 IL-12/IFN-γ 及其受体通路缺陷的研究,进一步阐明了 IFN-γ 在抗分枝杆菌中的重要作用,使用重组人 IFN-γ 产生了显著的效果。

3. 其他 积极防治感染也是处理本组疾病的重要环节之一。对重型免疫缺陷的住院病例宜置于无菌层流室中,进行严格的保护性反隔离。应尽量按感染原的药敏试验采用足量足疗程的杀菌性药物,对病因不明者,先用广谱抗菌药物进行试验性治疗。应注意营养等支持性处理,慎用含淋巴细胞的血液制品,防止移植物抗宿主病,禁用或慎用活毒(菌)疫苗。

一、联合免疫缺陷

临床上兼有抗体缺陷和细胞免疫缺陷表现的患者不一定同时存在 T、B 细胞缺损。不少病例主要是 T 细胞缺陷并由此引起 B 细胞产生抗体功能低下。相反的,单纯的细胞免疫缺陷病乃属罕见。这是由于 T 辅助细胞的缺陷必然影响 B 细胞产生抗体的功能,因而多少有联合免疫缺陷的性质。

(一) 严重联合免疫缺陷病(severe combined immunodeficiency,简称 SCID)是以各种获得性免疫功能都明显丧失为特征的先天性疾病,若不移植免疫活性组织以重建免疫,或无菌隔离,患者将均在 1 岁以内夭折。

1. 常染色体隐性遗传的 SCID 1958 年在瑞士最早报道,故又称瑞士型 SCID。病因是由于细胞内激酶 Jak3 基因突变。患儿在生后最初数月内就频繁发生中耳炎、肺炎、败血症、腹泻和皮肤感染。接着出现消瘦、生长停滞,还可

发生白念珠菌、卡氏肺孢子虫、巨细胞病毒等条件性感染或在接种活疫苗后出现的全身性疫苗病。患儿常因不易确诊或缺乏有效治疗而死亡。这类患儿缺乏排斥非己组织的能力，处于移植物抗宿主病（GVHD）高危状态。通过胎盘的母亲免疫活性细胞或输注了含有 HLA 抗原不一致的淋巴细胞的血制品，都可发生 GVHD。

表 21-7-4 病史对免疫缺陷种类的提示作用

阳性病史	免疫缺陷
反复肺炎链球菌和流感嗜血杆菌感染	抗体或补体 C2 缺陷
反复蓝氏贾第鞭毛虫感染	抗体缺陷
家族性自身免疫病（如 SLE，类风湿关节炎，恶性贫血）	常见变异性免疫缺陷或 IgA 缺陷
肺孢子虫感染，隐孢子虫或弓形虫感染	T 细胞缺陷
病毒，真菌或分枝杆菌（机会）感染	T 细胞缺陷
活疫苗接种后感染（如水痘，脊髓灰质炎，BCG）	T 细胞缺陷，抗体缺陷
输血造成的移植物抗宿主病	T 细胞缺陷
葡萄球菌感染，革兰阴性菌感染（如沙雷菌属或克雷伯杆菌属），或真菌感染（如曲霉菌）	吞噬细胞缺陷
反复皮肤感染	中性粒细胞缺陷或抗体缺陷
反复牙龈炎	中性粒细胞缺陷
反复奈瑟菌感染	补体缺陷
反复败血症	补体缺陷或 IgG 缺陷
母亲的兄弟有与患者类似的感染并在幼年因感染夭折	X-连锁的疾病（如严重联合免疫缺陷，Btk 缺陷，Wiskott-Aldrich 综合征，CD40L 缺陷）

表 21-7-5 PID 特征性的临床表现与提示作用

年龄段	临床表现 *	常见疾病
＜6 个月	腹泻，发育不良	严重的联合免疫缺陷
	斑丘疹，脾肿大	严重的联合免疫缺陷发生移植物抗宿主反应
	低钙抽搐，先天性心脏病，伴低置耳位的特殊面容	DiGeorge 异常
	反复化脓性感染，败血症	C3 缺陷
	眼皮肤白化病，神经系统改变，淋巴结肿大	Chediak-Higashi 综合征
	发绀，先天性心脏病，中位肝	先天性无脾
	脐带脱落延迟，白细胞增多，牙周炎，伤口愈合不佳	白细胞黏附功能缺陷
	脓肿，淋巴结肿大，鼻窦堵塞，肺炎，骨髓炎	慢性肉芽肿
	反复皮肤，肺，关节和内脏葡萄球菌脓肿，肺气肿，粗糙的脸部特征，瘙痒性皮炎	高 IgE 综合征
	慢性牙龈炎，反复口腔溃疡和皮肤感染，严重粒细胞减少	严重的先天性粒细胞减少症
	消化道出血（如便血），湿疹	Wiskott-Aldrich 综合征
6 个月至 5 岁	口服脊髓灰质炎糖丸后麻痹	X-连锁无丙种球蛋白血症
	严重 EB 病毒感染	X-连锁淋巴增殖综合征
	持续口腔念珠菌感染，指甲萎缩，内分泌异常（甲状旁腺功能减退，Addison 病）	慢性皮肤黏膜念珠菌病
＞5 岁（包括成人）	共济失调，反复鼻窦和肺部感染，神经系统退行性变，毛细血管扩张	共济失调毛细管扩张
	反复奈瑟球菌脑膜炎	C5、C6、C7 或 C8 缺陷
	反复鼻窦和肺部感染，营养吸收不良，脾肿大，自身免疫，消化道淋巴增生，支气管扩张	常见变异性免疫缺陷病
	进展性皮肌炎伴有慢性埃可病毒性脑炎	X 连锁无丙种球蛋白血症

免疫学检查发现血清 Ig 水平很低或缺如，接受抗原免疫后也不产生抗体。细胞免疫功能几乎全无，淋巴细胞<1.2×10^{5}/L(1200/mm^3)，CD3 阳性细胞低于 10%，对丝裂原或同种异型细胞的增殖反应极低或没有，不出现皮肤迟发型超敏反应，对非己组织不能排斥。典型患者的胸腺都小于 2g，且常常尚未降到颈部。镜下胸腺缺乏皮髓差别，几乎见不到胸腺淋巴细胞，且往往没有哈氏小体。淋巴结的滤泡和副皮质区都见不到淋巴细胞。扁桃体、腺样体和肠集合淋巴小结都极度发育不良甚至缺如。推测本型 SCID 的发病机制为 T 及 B 细胞发育成熟不良。近来发现本型 SCID 中有不少患者 RAG(recombination activating genes)-1 或 RAG-2 突变患者几乎无 T 无 B 但 NK 细胞增加。

治疗方面丙种球蛋白替代疗法不能阻止 SCID 病程恶化，但予以 HLA 基因型一致的或 D 位点相配的异体骨髓移植能使患者的免疫缺损得以纠正。输入 D 位点不相配的骨髓细胞几乎都发生致死性的 GVH 病。骨髓移植的剂量各家不一。一般是静脉注入(有人作腹腔注入)有核骨髓细胞 10^{6}～10^{8}/kg，也有注入 10^{3}/kg 而获得成功的。即使选择主要组织相容抗原(HLA 抗原)完全相同的供者，还有次要组织相容抗原的差异，仍有发生 GVHD 的可能。因而对 SCID 患者在移植同型骨髓的第 1、3、6、11 天分别给予甲氨蝶呤(MTX)10mg/m^2 静脉注射，以防止或减轻术后的 GVH 反应。在术前不必给予任何免疫抑制措施。近年来已有移植除去 T 细胞的 HLA 半匹配骨髓或 CD34+细胞而获免疫重建的报道。

2. X-连锁隐性遗传 SCID　临床表现、免疫检查所见以及病理改变均与常染色体隐性遗传性相似。唯这类患者往往具有正常 B 细胞，已知 X-连锁的 SCID 是由于白介素 2 受体(IL-2R)和 IL-4、IL-7、IL-9、IL-15、IL-21 共有的 γ 链突变，主要使 T 细胞成熟缺陷。因而在治疗上除骨髓移植有良效外，移植小于 14 周龄的胎儿胸腺，或注射体外培养的胸腺上皮细胞也可能取得一些短期疗效。

3. 腺苷脱氨酶缺陷(adenosine deaminase, ADA deficiency)　约 20%SCID 是 ADA 缺陷所致。ADA 存在于红细胞、淋巴细胞、羊水细胞及肝、肾、肺等脏器组织中，但以淋巴样组织和淋巴细胞中的酶活性最高，T 细胞内的含量更高于 B 细胞。当 ADA 缺陷时脱氧腺苷(deoxyadenosine)和它的三磷酸盐将大量堆积，从而抑制 DNA 合成，对淋巴细胞呈毒性作用。不少患者的淋巴细胞于生后就明显低下，T、B 细胞功能缺陷；也有的患者淋巴细胞波动于正常与低下之间，到 2 岁以后，甚至到 4 岁后才起病，出现淋巴细胞逐渐减少。患者的胸腺中能见到一些哈氏小体。此外，多数患者尚可出现骨骼系统的发育异常，表现为肋骨前端凹陷外翻、脊椎扁平、长骨干骺端不整齐、骨盆畸形等。本症属常染色体隐性遗传，是因位于 20 号染色体上的 ADA 编码基因突变导致 ADA 缺陷。HLA 型一致的同胞骨髓移植可部分或全部地纠正 ADA 缺陷患者的免疫缺损，每 2～4 周输注一次 X 线照射(2500rad)过的红细胞可使一部分患者获得临床和免疫学改善。本症已有经基因治疗而获免疫重建的报道。

4. 网状组织发育不全(reticular dysgenesis)　这是一种伴白细胞低下的 SCID，1959 年首次描述一对同卵双生男婴，他们的血和骨髓中完全缺如淋巴细胞、粒细胞和血小板减少。我国于 1983 年也报道 1 例。如不进行骨髓移植早期就会死于全身感染。本症是常染色体隐性遗传，造血干细胞和 T、B 细胞成熟缺陷。患者血清中各类 Ig 都非常低，淋巴细胞对丝裂原的刺激无反应，胸腺重量低于 1 克，无哈氏小体，没有或偶见胸腺细胞。

（二）X-连锁高 IgM 综合征(X-linked hyper IgM syndrome, HIGM)：CD40 配体缺陷　诊断依据为：①抗体形成受损，患者有完好的 IgM 类抗体应答，而无向 IgG 类抗体转换的功能，血清 IgM(有时还有 IgD)水平增高或正常，而 IgG 和 IgA 明显低下，外周血中只有带 IgM 和 IgD 的 B 细胞；②大部分患者合并反复的或持续的中性粒细胞低下、血小板低下和溶血性贫血；③循环 T 细胞正常。

已经明确 X-连锁 HIGM 的遗传缺损为表达在活化 T 细胞上的 CD40 配体(L)的编码基因(位于 Xq26)发生突变，使大多数患者的 T 细胞上无 CD40L 表达，或患者表达无功能的 CD40L；从而不出现由 IgM 向 IgG，IgA 转换所必需的 CD40L 与 CD40(即 T 与 B)的结合或无能结合。HIGM 为男性发病。6 个月～2 岁起反复上呼吸道感染、中耳炎、肺炎等。病原微生物可以是化脓性细菌、卡氏肺囊虫、念珠菌及巨细胞病毒病毒感染。由于抗原连续刺激 B 细胞产生 IgM，患者扁桃体、淋巴结、肝脾可增大。自身抗体的作用可以导致血小板减少、溶血性贫血及甲状腺功能减退等表现。约有 50%的患者有间断或持续性的中性粒细胞减少，并出现反复口炎或口腔溃疡。实验室检查发现：B 细胞数量正常，B 细胞表面 IgM、IgD 正常，其他种类 Ig 减少或缺如；血清 IgG、IgA、IgE 水平降低，IgM 正常或增高，特异性抗体通常是 IgM。大多数患者 T 细胞数量、亚群和淋巴细胞增殖功能正常。流式细胞仪 T 细胞 CD40 配体减少或缺如。经 IVIG 可以使患者反复感染得到改善，患者最终往往死于严重感染。

（三）嘌呤核苷磷酸化酶缺陷(purine nucleoside phosphorylase, PNP deficiency)　PNP 是嘌呤分解代谢途径中的一种酶，广泛存在于人体细胞中。缺乏 PNP 可导致去氧三磷酸鸟苷(dGTP)堆积而抑制细胞增殖，特别是 T 细胞尤为敏感，因而较 B 细胞受到更为严重的损害。1975 年首例报道 PNP 缺乏伴细胞免疫缺陷病，此后又发现不少过去认为是 Nezelof 综合征(T 细胞明显减少，功能缺陷，血清 Ig 不低，多数患者有不同程度的抗体生成缺陷)的患者缺乏 PNP，患者家庭成员调查结果符合常染色体隐性遗传，PNP 编码基因在 14 号染色体。本症起病较 DiGeorge 综合

征晚，有些NP缺乏患者在婴儿早期接种活疫苗或输注未经辐射的全血后无异常反应，到了婴儿晚期才会出现活疫苗接种后的全身性致死性合并症；发生输血后的移植抗宿主反应(GVH)等细胞免疫严重缺陷的表现。患者常有反复或慢性的肺部感染，口或皮肤白念珠菌病和慢性腹泻，易患重症进行性水痘，没有特征性的骨骼异常。除反复感染外，血和尿中的尿酸含量明显减少是发现本病的重要线索。血清Ig水平可不低，抗体生成可能受影响，迟发型皮肤试验阴性，对PHA和同种异型抗原的T细胞增殖反应很差或缺如，仅个别病例应用输注洗涤过的正常红细胞作为PNP酶的替代疗法见效。

(四) 主要组织相容复合体Ⅱ类分子缺陷(MHC class Ⅱ deficiency) 表现为婴儿腹泻、生长停滞的一种常染色体隐性遗传的综合征。是由于HLA-D区基因不能转录，导致细胞表面缺乏MHCⅡ类分子，特别是$CD4^+$的T淋巴细胞功能明显受损，引起严重的细胞免疫缺陷和辅助B细胞抗体生成功能低下，血清Ig减少。循环淋巴细胞数正常，但$CD4^+$T细胞减少。

二、抗体缺陷为主的免疫缺陷

抗体介导的免疫缺陷发生率占原发性免疫缺陷病的50%以上。与细胞介导免疫缺陷相比，具有起病较晚、主要对胞外菌(急性化脓性细菌等)和肠道病毒易感、对患者的生长发育影响较小以及往往可活到成年等特点。

(一) X-连锁无丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinaemia,XLA) B细胞酪氨酸激酶(B cell tyrosine kinase,Btk)缺陷是最早发现的免疫缺陷病之一，首例见于1952年称Bruton病。多于4～6个月龄以后起病，表现为肺炎链球菌、溶血性链球菌和嗜血杆菌等胞外菌的反复感染。最常见的为鼻窦炎、肺炎、中耳炎、疖、脑膜炎和败血症。若不合并中性粒细胞低下，则很少发生慢性真菌感染。罕见卡氏肺孢子虫肺炎。肝炎病毒和肠道病毒所致的感染，病情较严重且病程拖延；而对其他病毒感染的反应均正常。约有1/3患者出现幼年特发性关节炎。少数患者尚可发生ECHO病毒所致的皮肌炎样综合征，最终还可累及中枢神经系统，甚至死亡。

血清IgG低于2g/L；IgA和IgM的含量也都极低或难以测得；缺乏同族血凝素；接种白喉、破伤风、百日咳菌苗后的抗体应答反应，以及对噬菌体$\phi\times174$的清除和抗体形成能力都显著低下或缺如。本病血清和外分泌液中的抗体缺如是与婴儿暂时性低丙种球蛋白血症相鉴别的要点。XLA患者通常具有正常的白细胞吞噬功能，但也有出现暂时的、持续的或周期性的中性粒细胞低下。患者的循环T细胞百分比正常或上升，对抗原、丝裂原和同种异型抗原的应答都正常。皮肤迟发型超敏反应和排斥同种移植物的能力完好。相反，$SmIg^+$的循环B细胞减少，往往少于总淋巴细胞的5‰。腺样体、扁桃体和外周淋巴结均发育不良，即使经反复接种抗原物质后局部淋巴结仍无生发中心。在淋巴结和骨髓中不见浆细胞，骨髓中有正常量的前B细胞。本症的基因缺陷在X染色体的长臂(Xq21.3-22)，是由编码Btk(B cell tyrosine kinase，又称Bruton tyrosine kinase)的基因突变所致。目前国内外已可以方便地对Btk的基因分析对XLA进行基因诊断。国内的XLA患者Btk基因突变包括点突变、片段缺失和插入重复序列等不同突变类型，其中Btk激酶区发生突变的比例最高。

及早开始丙球的替代疗法，能预防全身感染、改善预后、过正常人生活。以往采用丙球负荷剂量为0.2g/kg，维持剂量为0.1g/kg，每4周注射一次。近年来的经验认为对多数病例来说，需按每月0.35～0.5g/kg或每2周0.15～0.25g/kg的剂量注射丙种球蛋白，才能使患者血清IgG的低谷水平维持在3～4g/L，以免易感。静脉滴注明显优于肌内注射，前者需给专用于静脉的丙种球蛋白制品，不宜以肌注制剂代之。若以输血浆作替代疗法，则按10ml/kg量输入，成人酌情减量，间隔时间同上。由于尚无有效的替代黏膜表面分泌性IgA的疗法，故尽管上述治疗可使大多数患儿可进入成年，但仍有不少患者发生反复呼吸道感染以致晚期发生肺功能不全。对这些患者需给予间歇的或长期持续的抗生素治疗。

(二) 伴生长激素缺陷的X-连锁低丙种球蛋白血症(X-linked agammaglobulinemia with growth hormone deficiency) 大多数生长激素缺陷者的免疫系统是正常的，曾报道在一个家庭两代人中有4例生长激素缺陷患者伴发低丙种球蛋白血症，外周血中无B淋巴细胞，骨髓中无浆细胞。细胞免疫是完好的。不同家系的患者不一定都有Btk基因突变。编码生长激素和其受体的基因都不在X染色体上。

(三) 常见变异型免疫缺陷病(common variable immunodeficiency disease,CVID) 此种疾病有多种病因存在，目前已经发现少数患者存在ICOS基因缺陷或CD19缺陷。大部分患者的基因缺陷尚不明确。本病临床表现类似上述的X-连锁无丙种球蛋白血症(XLA)。只是CVID发病年龄不定，多见于青壮年，男女都可发生，以及对感染的易感程度低些。一般可有反复的化脓性呼吸道感染，有些患者因明显的慢性肺疾患如支气管扩张等，才被发现为CVID。有的患者可发生不寻常的肠道病毒感染，出现慢性脑膜脑炎、皮肌炎样综合征等。CVID患者很容易患胃肠道疾病，且常常继发于贾第虫感染；并有淋巴网状组织和胃肠道癌肿的高发率，此外，还易患恶性贫血，溶血性贫血，血小板减少和中性粒细胞低下等自身免疫病。与XLA相反，约1/3CVID患者脾脏肿大和(或)弥漫性淋巴组织增生。患者的抗体和血清IgG明显不足(<2.5～3g/L，往往伴IgA缺乏和IgM低下；循环B细胞数量低下或正常，T细胞中CD4/CD8的比值下降，特别缺少$CD4^+$

CD45RA⁻(未与抗原接触过的 CD4⁻ T 细胞)。CVID 的原发病损环节多种多样。可能是 B 细胞内在缺陷,更多见的是患者存在 T 细胞的信号传入缺损,导致 B 系列抗体应答无能。综上所述,CVID 的特点一是"常见",二是"变异",表现为起病年龄、临床表现和发病机制很不一致。人们往往把不能明确列为某种特定的低丙种球蛋白血症的患者都归属于 CVID。本症的治疗与 X-连锁无丙种球蛋白血症基本相同。

(四)婴儿暂时性低丙种球蛋白血症(transient hypogammaglobulinaemia of infancy)　曾报道发病率为11/10 000。男女都可发生。患儿血清内各种 Ig 均有不同程度的低下,可能是机体 Ig 生产推迟所致,推测与 T 细胞辅助功能发育成熟延缓相关。也有人认为本症与母亲的 Ig 同种异型抗体有关。本症为自限性,一般在 30～36 个月龄后能合成同龄正常量的 Ig。对出现反复感染的患婴可注射丙种球蛋白,但不必持续地给予丙球。这类患者能合成对血型物质(抗 A、抗 B)的抗体和对白喉或破伤风毒素的抗体。过多注射外源性抗体能阻断内在的初次抗体形成,反而对机体不利。

21

(五)选择性 IgA 缺陷(selective IgA deficiency)　约有 1/700 白人(1/18 000 中国人或日本人)血清中 IgG 和 IgM 含量不低,而 IgA 低于 50mg/L,为选择性 IgA 缺陷患者。大多数患者可无临床症状,有些则出现间歇发作的呼吸道感染,以致出现慢性肺疾患。与 IgA 相关的感染还可发生在胃肠道和泌尿道。致病原与其他类型的抗体缺陷症基本相同。因缺少分泌型 IgA,食物性抗原被吸收入血,使本症患者好发过敏症(atopy);有些患者还出现抗牛奶及抗反刍类动物血清蛋白质的抗体。从而当采用羊抗人 IgA 抗血清(不是马或兔抗血清)测定患者血清 IgA 含量时可呈现假性增高。有的患者成年人可发生口炎性腹泻样综合征,无麸质饮食疗法有时有效。IgA 完全缺陷者既无 IgA1 又无 IgA2,血清 IgG 和 IgM 水平正常,血淋巴细胞数量正常。认为其缺损点在于不能成熟为 IgA 分泌细胞,在有些家族中呈现常染色体隐性遗传。在我国(北京)曾有 120 多个本症病例随访报道,发现 8 例已确诊数年的患儿,其血清 IgA 含量由极低或测不出自发地转为正常。近年来发现伴有反复感染的选择性 IgA 缺乏症往往合并 IgG2 或(和)IgG4 缺陷。虽然血清 IgA 和分泌型 IgA 受不同因子控制,而实际上几乎所有血清 IgA 缺陷者都缺乏分泌型 IgA。但也有血 IgA 水平正常而分泌液中缺乏 IgA 的报道。实验证明他们是由于缺乏分泌片而使局部 IgA 的分泌障碍。因此,若临床症状很像选择性 IgA 缺乏的患者,尽管血清 IgA 不低,仍需测定分泌型 IgA 含量。

本病通常无特殊治疗,有症状者目前也尚无替代 IgA 的疗法,伴发感染者使用抗生素。由于本病大多数患者血清内有抗 IgA 抗体,已有因输血而引起过敏性休克的报告,故本病患者应避免注射含有 IgA 的血制品,必须输血时,只能输注经过多次洗涤的红细胞或取自 IgA 缺陷者的血或血制品。

(六)选择性 IgG 亚类缺陷(selective deficiency of IgG subclasses)　本病的诊断标准是血清 IgG 总量正常(或接近正常)而一个或多个 IgG 亚类水平低于正常。由于测定 IgG 亚类的方法尚未标准化,迄今尚无可供参考的年龄相关和人种相关的正常值。鉴于 IgG1 占总 IgG 的 66%～70%(IgG2、IgG3、IgG4 分别约占 20%、6%、4%),当 IgG1 缺陷时会使 IgG 总量低于正常而使人们认作"常见变异型免疫缺陷",IgA 水平常常降低。IgG3 水平低下是成人最常见的 IgG 亚类缺陷,而低水平 IgG2 则多见于儿童(特别是对多糖抗原应答低弱者)。正常人中 IgG4 水平差别很大,很难作出 IgG4 缺陷的诊断。IgG2 缺陷的患者常伴 IgG4 低下或测不出,他们对多糖抗原刺激不能产生抗体,从而可能与"伴免疫球蛋白水平正常的抗体缺陷病"相混淆。

(七)非 X-连锁高 IgM 综合征(non-X-linked hyper IgM syndrome)(血清 IgG 和 IgA 明显减少伴 IgM 正常或增多及 B 细胞数正常)　临床表现类似于 X-连锁高 IgM 综合征。目前已知三种基因突变(CD40、AICDA、UNG)可致,均为常染色体隐性遗传。

(八)Ig 重链缺失(Ig heavy chain deletions)　曾描述有些家系中染色体 14q32 上某些 Ig 重链稳定区基因突变,表现在血清中缺乏相应的 Ig 类或亚类。有些患者表现为反复化脓性感染,但多数并无易感表现。

(九)κ 链缺陷(κ-chain deficiency)　染色体 2p11 编码 κ 链基因突变,不能生成 κ 链。抗体生产正常或降低;循环 B 淋巴细胞正常而膜表面的 Ig 中无 κ 链。

三、已确认的免疫缺陷综合征

(一)Wiskott-Aldrich 综合征(Wiskott-Aldrich syndrome)　属 X-连锁隐性遗传。于婴幼儿时期起病。临床特征为湿疹、血小板减少和容易感染。有阳性家族史的新生男婴出现血小板减少性紫癜就应考虑本病。在疾病早期血清 Ig 水平可能正常,而对多糖抗原缺乏抗体应答,临床上可表现为反复而难治的有荚膜的细菌感染,发生中耳炎、肺炎、脑膜炎和败血症。以后血清 IgM 下降,随年龄增长,不但 IgG 含量日益下降,细胞免疫功能也逐渐减退,对抗 CD3 的增殖应答大为减弱甚至消失,卡氏肺囊虫性肺炎及疱疹病毒感染的几率增高。一般都缺乏皮肤迟发型超敏反应。患者血清中测不到抗血小板的抗体,血小板减少与其内在缺陷有关。患者还可能出现严重的血管炎、肾小球肾炎等自身免疫病,以及淋巴网状组织肿瘤,往往在 10 岁以前死亡。感染或出血是主要死因,也有少数死于恶性肿瘤。本症的病损基因位于 X 染色体的短臂(Xp11.22),基因编码一个含 502 个氨基酸的蛋白质,被称为 Wiskott Aldrich 综合征蛋

白(WASp),WASp 缺陷引起细胞骨架缺陷影响造血干细胞分化。

治疗上主要是控制出血和感染;可给患者输血小板。有的患者作脾切除术后,血小板显著上升,加上长期给抗生素治疗和预防感染,可获良好的临床疗效。近来有个别报道,在全身亚致死量照射等处理后,进行 HLA 型别相配的同胞骨髓移植,完全纠正了血小板和免疫两方面的异常。

(二) DNA 修复缺陷(DNA repair defects)

1. 伴共济失调和毛细血管扩张的免疫缺陷症(immunodeficiency with ataxia telangiectasia,AT) 这是一种伴有神经、免疫、内分泌、肝和皮肤异常的复杂常染色体隐性遗传综合征。1995 年克隆了 AT 突变基因(A-T mutated gene,ATM)。目前已检测到 150 多种 ATM 突变。ATM 基因产物与磷酸肌醇 3 激酶具有高度同源性并初步证实 ATM 具有蛋白激酶活性。此病最明显的临床表现是进行性的小脑共济失调,眼结膜和皮肤毛细血管扩张,慢性呼吸道和肺部疾患,恶性肿瘤发生率高,以及不定型的体液和细胞免疫缺陷。典型病例在小儿会走路后不久即出现共济失调,成为诊断本病的线索,且进行性恶化,通常在 10~12 岁以前患者就因严重的共济失调而不能行走,只能坐轮椅移动。一般在 3~6 岁以前发生毛细血管扩张。约 80%的患者发生反复的鼻窦炎和肺部细菌性感染,绝大部分患者的甲胎蛋白含量增高,可伴有性腺发育不良、肝功异常、非酮症性的高血糖、抗胰岛素性糖尿病等。血清 Ig 减少,包括 IgA、IgE、IgG4 和 IgG2。产生特异性抗体的功能正常或下降。缺乏皮肤迟发型超敏反应。同种异型移植物在患者体内的存活时间延长,但仍能被排斥。体外实验显示细胞免疫功能下降或正常。患者及杂合子携带者的细胞都对辐射离子的敏感性增加,DNA 修复功能受损,常引起载有 T 细胞受体(TCR)基因和 Ig 基因复合物的染色体碎裂、倒置和移位。迄今尚无满意的纠正免疫缺陷的疗法。

2. Bloom 综合征(Bloom syndrome) 是常染色体隐性遗传的染色体不稳定综合征。缺陷基因位于 11q23。已明确 BLM 基因缺陷。表现为生长落后,面部毛细血管扩张伴红斑,常有耳、呼吸道感染、易患癌肿。T 细胞免疫功能降低,血清 IgM(或同时伴 IgG 和 IgA)减少。$SmIg^+$ B 细胞数量正常。

(三) DiGeorge 异常(DiGeorge anomaly) 曾称 DiGeorge 综合征,1994 年之后免疫缺陷科学组称之为 DiGeorge anomaly(异常);它是胚胎早期累及多种器官的一系列邻近基因综合征之一。80%~90%本症患者都呈 22q11-pter 丢失(往往是 microdeletions)。因心脏畸形(C)、异常面容(A)、胸腺发育不良(T)、腭裂(C)和低钙血症(H)都有 22q11-pter 丢失,因而称为“CATCH22”。另外一些本症病例可能来源于 11p 丢失,胎儿酒精综合征或母亲糖尿病等。第 3、4 咽囊发育障碍的病理表现为胸腺和甲状旁腺发育不良或不发育,也可伴有大血管异常和(或)小颌等特殊面容。出现新生儿不易纠正的低钙抽搐和(或)心力衰竭是最常见的临床表现,由此应怀疑本症。在 DiGeorge 异常病例中,胸腺完全不发育较不同程度的胸腺发育不全少得多。故有的患者还存有一些细胞免疫的功能,感染也不太多,且有 T 细胞功能自然转为正常的可能。可称之为部分 DiGeorge 异常,个别病例尚有自愈可能。胸腺严重发育不全的患者可能出现类似严重联合免疫缺陷病的表现。本病患儿尸体解剖中在上前纵隔位看不到胸腺时需考虑异位胸腺,作自上纵隔到全颈部的连续切片,有时可发现含有哈氏小体(Hassall's corpuscles)和正常密度的胸腺细胞的少量胸腺组织。但淋巴结的副皮质区和脾脏的胸腺依赖区内仅有稀少淋巴细胞,而淋巴滤泡大多正常。治疗上可试用胸腺素(1~2mg/kg 每日肌内注射,2~3 周后可逐渐减到维持量),胎儿胸腺移植可有疗效,轻症患者中也有自发好转者。

四、免疫调节异常性疾病(diseases of immune dysregulaton)

这是一类新分出的 PID。主要由于免疫细胞的代谢或功能障碍引起的机体免疫调节功能异常所致。临床表现多样,重要的是一些自身免疫的发生可能与此有关。

(一) 免疫缺陷伴色素减少(immunodeficiency with hypopigmentation) 此类疾病为常染色体隐性遗传病。T 细胞、B 细胞及循环抗体均正常。NK 细胞减少,CTL 活性降低。急性时相反应物增高。临床表现主要为局部皮肤白化病及脑病。其中 Chediak-Higashi 综合征(Chediak-Higashi syndrome)由于 LYST(溶酶体转运调节)基因缺陷导致溶酶体功能受损,细胞内溶酶体增大;2 型 Griscelli 综合征(Griscelli syndrome,type 2)为 RAB27A 基因编码的 GTP 酶缺陷。2 型 Hermansky-Pudlak 综合征(Hermansky-Pudlak syndrome,type 2)是因 AP3B1 基因编码的 AP-3 复合物亚单位缺陷,还可出现中性粒细胞减少以及出血等。

(二) 家族性噬血细胞淋巴组织细胞增生综合征(familial hemophagocytic lymphohistiocytosis syndromes) 此类疾病为常染色体隐性遗传病。T 细胞、B 细胞及循环抗体均正常。NK 细胞减少,CTL 活性降低。临床以严重炎症和发热为主要表现。其中穿孔素缺陷的病因是主要细胞溶解蛋白穿孔素 PRF1 基因缺陷;Munc13D 基因缺陷则影响初级囊泡的融合;突触融合蛋白(syntaxin)11 缺陷为 STX11 突变影响囊泡的运输与融合。

(三) X-连锁淋巴增殖综合征(X-linked lymphoproliferative syndrome,XLP) 为 X-连锁隐性遗传病,外周血 T 细胞正常,B 细胞和免疫球蛋白正常或减少。临床症状和免疫异常主要由 EB 病毒感染引发。临床表现包括肝炎、肝脾肿大、贫血和淋巴瘤等。XLP1 为 SH2D1A 编码的调节细胞内信号的衔接蛋白缺陷所致。XLP2 为 XIAP 编码凋亡抑制物缺陷所致。

（四）伴自身免疫的免疫缺陷

1. 自身免疫性淋巴增殖综合征（autoimmune lymphoproliferative syndrome，ALPS） 由不同基因突变所致，据此分为1a型ALPS，CD95（Fas）缺陷，主要为常染色体显性遗传；1b型ALPS，CD95L（Fas配体）缺陷，常染色体显性或隐性遗传；2a型ALPS，Caspase10缺陷，常染色体显性遗传；2b型ALPS，Caspase8缺陷，常染色体显性遗传；N-Ras型ALPS，NRAS编码的GTP结合蛋白缺陷。这些缺陷导致淋巴细胞凋亡障碍。外周血双阴性（$CD4^-$ $CD8^-$）T增多。B细胞和免疫球蛋白基本正常。临床主要表现为脾肿大、淋巴结肿大、自身免疫性血细胞减少，淋巴瘤风险增高。ALPS的临床表现时轻时重，随年龄增长可有所改善。胸腺退化可造成T细胞供给减少。临床并发症主要与严重的自身免疫疾病有关。感染可以由于脾切除或使用免疫抑制剂而增多。霉酚酸吗啉乙酯（mycophenolate mofetil）可能延缓脾切除。乙胺嘧啶（pyrimethamine）加磺胺多辛（sulphadoxine）也可以减少一些患者的临床症状，其机制可能是通过凋亡的线粒体旁路途径诱导淋巴细胞凋亡。也可通过骨髓移植进行治疗，但保守的药物治疗足以控制大多数患者的症状。

2. 自身免疫性多内分泌腺病伴念珠菌病和外胚层发育不全（autoimmune polyendocrinopathy with candidiasis and ectodermal dystrophy，APECED） 常染色体隐性遗传，编码胸腺自身耐受所必需的转录调节蛋白的AIRE（autoimmune regulator gene）缺陷。外周血CD41细胞增多，B细胞和免疫球蛋白正常。临床表现为自身免疫病，尤其累及甲状旁腺、肾上腺和其他内分泌器官，伴有念珠菌病、牙釉质发育不全及其他畸形。

3. X-连锁免疫调节异常、多内分泌腺病、肠病（immune dysregulation, polyendocrinopathy, enteropathy [X-linked]，IPEX） X-连锁隐性遗传，编码T细胞转录因子的FOXP3缺陷。外周血缺少$CD4^+CD25^+FOXP3^+$调节性T细胞，B细胞正常，IgA、IgE增高。临床表现为自身免疫导致的腹泻，早年发病的糖尿病、甲状腺炎、溶血性贫血、血小板减少、湿疹等。

五、吞噬细胞数量和（或）功能缺陷

原发性吞噬细胞缺陷病在临床上可分为两种类型，一类主要表现为中性粒细胞绝对值的减少，如婴儿遗传性中性粒细胞减少症、周期性中性粒细胞缺乏症、中性粒细胞减少伴胰腺功能不全等，这类病于血液病章内叙述。另一类可称为吞噬细胞功能不全综合征，乃由于大、小吞噬细胞本身先天性酶缺陷或亚细胞结构的异常所引起。特别需要指出的是由于重新分类的结果将近年来新发现的IL-12/IFN-γ及其受体通路分子缺陷也归为此类。

（一）慢性肉芽肿病（chronic granulomatous disease，CGD） 多在婴幼儿期发病，临床特征为对各种过氧化氢酶阳性菌属如葡萄球菌、沙雷菌、曲菌属等高度易感，表现为长期不愈或反复发作的慢性感染及局部的慢性肉芽肿，常有淋巴结溢漏、肝脾肿大，根据定量硝基四唑氮蓝（NBT）试验（或更加敏感的化学发光试验）和杀菌试验可确立诊断。本病患者中有的是与X染色体短臂的Xp21位点丢失基因有关，呈X-连锁遗传；有些病例与16号染色体有缺陷相关，呈常染色体隐性遗传。治疗采用针对病原菌足量长疗程的抗感染治疗、预防性使用抗生素。由于病原菌对抗生素的敏感性可能会发生变化，应经常进行感染部位的细菌培养并做药敏试验，据此调整抗生素的使用。磺胺类用于预防本病的感染效果较好。近年采用人重组INF-γ 50 μg/m²（体表面积＞0.5m²患者），每周3次皮下注射预防CGD的感染，取得效果。使用INF-γ的主要不良反应是发热、寒战、头痛和腹泻等。骨髓移植对本病可有效果。近年基因治疗CGD在实验动物和患者也取得了成功。

（二）白细胞黏附缺陷症（leukocyte adhesion deficiency，LAD） 近来已报道不少病例有吞噬细胞iC3b受体（CD11b/CD18）缺损，C3dg受体（CD11c/CD18）缺损，以及T淋巴细胞和吞噬细胞的LFA-1（CD11a/CD18）黏附分子缺损。这些缺陷都是由于它们共同的构建成分β链（CD18）的生物合成异常。β链的编码基因位于21号染色体。这类缺损称为白细胞黏附缺损1（LAD1）。第二型的白细胞黏附缺损（LAD2）是一种黏附分子——选择素（selectin）合成障碍。LAD患者若出现了白细胞运动、黏附及吞饮等损害，则往往发生皮肤感染、牙周炎以及肠道或肛周瘘管，LAD1型患者还可伴智力发育迟后。可选用抗生素，外科手术和输中性粒细胞（若发生了败血症）治疗感染。磺胺类预防性服用有意义。骨髓移植治疗在有些LAD1患者取得成功。

（三）IL-12/IFN-γ信号通路分子缺陷（defects of the IL-12/IFN-γ signaling pathway） 已经发现的此缺陷包括IL-12和IL-23受体$β_1$链缺陷，IL-12p40缺陷，IFN-γ受体1缺陷，IFN-γ受体2缺陷和STAT-1缺陷。除IFN-γ受体1缺陷和STAT-1缺陷可为常染色体隐性或显性遗传外，其他均为常染色体隐性遗传。突变的结果主要影响IFN-γ合成、分泌或受体结合。患者临床主要表现为对分枝杆菌和沙门菌易感。由于我国新生儿出生后均接种卡介苗，因此卡介苗感染在我国是此病的重要表现。在上海和重庆发现的这类病例均表现为严重的卡介苗感染。此类疾病中不影响IFN-γ受体结合的缺陷类型使用重组IFN-γ替代治疗有效。

六、固有免疫缺陷

新的分类类型，将一些涉及固有免疫异常的缺陷，但又

不属于吞噬细胞或补体缺陷的疾病归为此类。一部分基因缺陷已经清楚。

（一）无汗性外胚层发育不良伴免疫缺陷（anhidrotic ectodermal dysplasia with immunodeficiency, EDA-ID） 一种类型为X-连锁隐性遗传病。NF-κb信号途径缺陷。临床表现为外胚层发育不良，特异性抗体缺陷（细菌脂多糖抗体），多种感染包括分枝杆菌、化脓性细菌等。另一种为常染色体显性遗传。IKBA突变导致NF-κb活化障碍。与前者不同的是T细胞受损。

（二）IRAK4缺陷（interleukin-1 receptor associated kinase 4, IRAK4 deficiency） 常染色体隐性遗传病。TLR信号途径组分IRAK4基因突变。淋巴细胞和单核细胞受累。临床主要表现为化脓性细菌感染。

（三）疣、低丙种球蛋白感染、先天性骨髓粒细胞缺乏（warts, hypogammaglobulinemia infections, myelokathexis, WHIM）综合征 常染色体显性遗传。CXCL12受体CXCR4基因突变。粒细胞和淋巴细胞受累。表现为低丙种球蛋白血症，B细胞数减少，中性粒细胞计数显著减少，多发疣。

（四）疣状表皮发育不良（epidermodysplasia verruciformis） 常染色体隐性遗传病。EVER1、EVER2基因突变。角质细胞和白细胞受累。临床表现为易发生人类乳头状瘤病毒（B1）感染和皮肤癌。

（五）单纯疱疹病毒性脑炎（herpes simplex encephalitis, HSE） UNC93B1基因突变为常染色体隐性遗传病。中枢神经系统细胞、上皮细胞和白细胞受累。TLR3突变为常染色体显性遗传病。中枢神经系统细胞、上皮细胞、树突状细胞、细胞毒淋巴细胞受累。临床表现为单纯疱疹病毒1所致脑炎或脑膜炎。

七、自身炎性疾病

新的分类类型。多以综合征形式表现，往往多器官受累。

（一）家族性地中海热（familial Mediterranean fever） 常染色体隐性遗传病。MEFV基因突变。成熟粒细胞和活化的单核细胞受累。临床表现为反复发热、浆膜炎。易发血管炎和炎症性肠病。

（二）肿瘤坏死因子受体相关周期性发热综合征（TNF receptor-associated periodic syndrome, TRAPS） 常染色体显性遗传病。TNFRSF1A突变。TNF受体突变导致细胞内结合TNF的可溶性受体减少。中性粒细胞和单核细胞受累。临床表现为反复发热，浆膜炎，皮疹和眼及关节炎症。抗肿瘤坏死因子治疗可改善临床症状。

（三）高IgD综合征（hyper IgD syndrome） 常染色体隐性遗传病。MVK基因突变。Mevalonate激酶缺陷影响胆固醇合成。发病机制不明。表现为周期性发热和白细胞增多伴IgD水平增高。

（四）家族性寒冷型自身炎症综合征（familial cold auto inflammatory syndrome） 常染色体显性遗传病。CIAS1基因突变。中性粒细胞和单核细胞受累。临床表现为遇寒冷后无痒荨麻疹、关节炎、寒战、发热和白细胞增多。IL-1受体拮抗剂治疗有效。

（五）新生儿起病的多系统炎症性疾病（neonatal onset multisystem inflammatory disease, NOMID）或慢性婴儿神经皮肤关节综合征（chronic infantile neurologic cutaneous and articular syndrome） 常染色体显性遗传病。CIAS1基因突变。中性粒细胞和软骨细胞受累。新生儿期发病的皮疹，慢性脑膜炎和关节病变伴发热和炎症。IL-1受体拮抗剂治疗有效。

（六）化脓性关节炎、坏疽性脓皮病、痤疮综合征（pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum, acne syndrome） 常染色体显性遗传病。脯氨酸/丝氨酸/苏氨酸磷酸酶交互蛋白1（CD2BP1）基因缺陷所致。造血器官受累，T细胞活化增高。肌动蛋白重组受损导致炎症反应时信号转导障碍。临床表现为早年以关节炎（侵蚀性）起病，青春期出现炎症性皮疹、肌炎等。抗细胞因子TNF和IL-1对关节炎和脓皮病有一定效果。

（七）Blau综合征（Blau syndrome） 常染色体显性遗传病。NOD2（CARD15）基因缺陷。突变在CARD15的核苷结合部位，可能造成脂多糖与NF-κb信号交互反应受损。单核细胞受累。临床表现为葡萄膜炎、肉芽肿性滑膜炎、先天性指侧弯、皮疹和脑神经疾病。30%发生克罗恩病。

（八）慢性复发性多灶性骨髓炎和先天性红细胞生成异常性贫血（chronic recurrent multifocal osteomyelitis and congenital dyserythropoietic anemia, Majeed syndrome） 常染色体隐性遗传病。LPIN2基因突变。中性粒细胞和骨髓细胞受累。临床表现为慢性复发性多灶性骨髓炎，皮肤炎症性病损和贫血。

八、补体缺陷（complement deficiencies）

C3缺陷易患与抗体缺陷综合征相似的各种感染；而补体系统中末端成分（C5、C6和C7）缺陷的患者往往容易感染脑膜炎双球菌或淋球菌，正常水平的CH50可除外各种补体成分的缺陷。各种补体成分先天缺陷性疾病列述于表21-7-6。

减活雄性激素可有效地治疗遗传性血管水肿。已有纯化的C1抑制物制剂可供静脉滴注，宜用于血管性水肿急性发作时，对其他各种补体缺陷均无满意的替代疗法，有时需用抗生素或免疫接种以处理补体系统后期成分缺陷患者的反复奈氏菌属感染。

表 21-7-6 补体系统的先天性缺陷

缺陷	遗传方式	染色体位置	症状
C1q	AR	1	SLE 样综合征
C1r*	AR	12	同上
C4	AR	6	同上
C2**	AR	6	SLE 样综合征，血管炎、多发性肌炎
C3	AR	19	反复化脓性感染
C5	AR	9	奈氏菌属感染，SLE
C6	AR	5	奈氏菌属感染，SLE
C7	AR	5	奈氏菌属感染，SLE，血管炎
C8α***	AR	1	奈氏菌属感染，SLE
C8β	AR	1	奈氏菌属感染，SLE
C9	AR	5	奈氏菌属感染
C1 抑制物	AD	11	遗传性血管水肿
I 因子	AR	4	反复化脓性感染
H 因子	AR	1	反复化脓性感染
D 因子	AR	19	奈氏菌属感染
备解素	XL	X	奈氏菌属感染

注：AR：常染色体隐性；AD：常染色体显性；XL：X-连锁隐性；SLE：系统性红斑狼疮

* 常伴有 C1s 缺陷；** 伴 HLA-A25，B18 和 DR2，以及补体型(complotype) SO42 (slow variant of factor B，type 4C4A，type 2 C4B) 连锁不平衡；*** 常伴有编码基因在 9 号染色体的 C8r 缺陷

第二节 继发性免疫缺陷病

由感染、肿瘤、药物或理化因子等引起免疫系统暂时的或持续的损害，导致免疫功能缺陷，称继发性免疫缺陷病(secondary immunodeficiency)。它与原发性免疫缺陷病相比，具有发病率高，后天获得性和见于各年龄组人群等的特点。

【病因和发病机制】

引起继发性免疫缺陷的原因有很多，现将主要原因概述如下：

（一）感染 许多病毒、细菌、真菌、原虫等急慢性感染常引起机体防御功能低下，使病情迁延及易并发其他病原体的感染，造成病情严重和疾病复杂化。获得性免疫缺陷综合征更是由 HIV 病毒感染所致。

先天性风疹综合征的患儿，伴有 T 细胞、B 细胞免疫缺陷。血中 IgG、IgA 明显降低。虽有抗风疹病毒抗体存在，但患儿仍继续排泄病毒，一旦风疹病毒被清除后，免疫功能才得到改善。麻疹病毒、肝炎病毒等急性感染时，常有 T 细胞免疫抑制，可引起结核杆菌、真菌等感染。

严重细菌感染，尤其是胞内菌感染，除细菌毒素直接对免疫活性细胞抑制外，巨噬细胞也受到抑制，这也是细胞免疫低下的一个重要原因。

（二）恶性肿瘤 肿瘤患者免疫功能低下，至少有以下五种情况：

1. 免疫系统本身肿瘤如霍奇金病、淋巴肉瘤、各类急性白血病和慢性淋巴细胞白血病以及骨髓瘤等，在肿瘤早期就可有免疫功能低下的现象，这不仅是肿瘤细胞“排挤”了免疫活性细胞，同时因抑制性细胞增加，血中出现抑制因子之故。

2. 不少肿瘤细胞能分泌免疫抑制因子，尤其是肿瘤晚期分泌量增多。

3. 多数晚期肿瘤患者血清中具有免疫抑制作用的 α 球蛋白增高。

4. 抗肿瘤治疗导致免疫功能低下。

5. 恶病质造成的严重营养不良。

（三）免疫抑制剂和抗生素等药物 常用的免疫抑制剂有糖皮质激素、环磷酰胺、硫唑嘌呤、巯基嘌呤、氨甲蝶呤、环孢素 A、抗 T 淋巴细胞免疫球蛋白(ATG)以及 γ 射线等。上述制剂大剂量或长期应用时易导致严重感染，尤其是条件致病菌的感染以及肿瘤发生率显著增高。

糖皮质激素在低剂量时能使周围血中单核细胞减少，抑制中性粒细胞黏附在血管床上，稳定溶酶体膜，抑制吞噬细胞的吞噬和脱颗粒作用，因而有消炎的作用。在中等剂量时还能妨碍巨噬细胞和淋巴细胞之间相互作用，阻止淋巴细胞释放淋巴因子，阻碍淋巴细胞对靶细胞的杀伤作用，还能加速 IgG 的分解，故能抑制原发性免疫反应和迟发型超敏反应。一次大剂量应用时，周围血淋巴细胞(主要是 T 细胞)显著减少，但 24 小时内又可恢复正常，因而不是淋巴细胞溶解作用，而是分布改变。糖皮质激素不仅能诱发细菌感染，而且也能诱发病毒、真菌、原虫等的感染。

环磷酰胺、硫唑嘌呤和甲氨蝶呤是常用的细胞毒药物。前者抗炎作用不强，但对淋巴细胞尤其是 B 细胞有较强的抑制作用；后两者有较强的抗炎作用，对粒细胞抑制较强，对 T、B 也有抑制作用。

环孢素 A(cyclosporin A)是环状多肽，近年来应用在抗排斥反应、抑制移植物抗宿主反应和治疗自身免疫病方面，均取得良好效果。它不是细胞毒药物，而是选择性抑制辅助细胞(TH)，因而能抑制细胞免疫和对胸腺依赖抗原的抗体生成。体外研究表明，环孢素 A 低剂量时能封闭 T 细胞上的 IL-2 受体，高剂量时能损害 T 细胞释放 IL-2。由于它是选择性免疫抑制剂，故感染的发生率要比其他抑制剂要少得多，但长期应用时感染的发生率与其他抑制剂一样，仍然很高。

大多数淋巴细胞对 γ 射线十分敏感，全身主要淋巴组织经 X 线照射后，出现淋巴组织萎缩，周围血淋巴细胞数减少，T 细胞功能受到强烈抑制，这种免疫低下状态可持续

数年之久。

抗生素类药物也能抑制免疫功能。氯霉素类能抑制初次和再次免疫的抗体生成，在体外能抑制T细胞对丝裂原的增生反应。四环素类能抑制脾细胞的抗体生成和白细胞趋化功能。氨基糖苷类抗生素，如链霉素、卡那霉素、新霉素等，对T、B淋巴细胞也有抑制作用。临床上长期应用广谱抗生素后常诱发白念珠菌、各种低致病力病原体感染，除菌群失调外，还与免疫力低下有关。

有一些药物，如苯妥英钠、普鲁卡因胺、胶体金，能引起选择性IgA的缺乏，停药后逐步恢复。

（四）营养不良与营养过多

1. 蛋白质热卡不足　蛋白质热卡长期供给不足，尤其是在儿童和老年人易发生分枝杆菌、病毒和真菌的感染，反映了细胞免疫功能低下。患者淋巴器官萎缩、周围血淋巴细胞减少，对某些抗原皮试迟发型反应阴性。体外试验发现患者淋巴细胞对丝裂原的增生反应和分泌淋巴因子（如干扰素）能力降低。患者有低白蛋白血症，多数人免疫球蛋白含量正常，部分有SIgA缺乏（易罹患革兰阴性菌感染和食物过敏症）。患者中性粒细胞、单核和巨噬细胞的氧化还原能力降低，因而杀菌力减弱，这也是易感染的原因。

蛋白质热卡不足时，常伴有维生素和矿物质的缺乏，尤其是锌、铁的缺乏。这与患者免疫功能低下也有一定关系。

2. 蛋白质耗失　肾病综合征、肥厚性胃炎、局限性肠炎以及小肠原发性和继发性淋巴管扩张等常伴有大量蛋白质丢失和吸收不良，造成继发性低γ球蛋白血症。它与原发性低γ球蛋白血症的区别之一是伴有低白蛋白血症。

3. 维生素、矿物质的缺乏　维生素和矿物质的缺乏对免疫功能有不同程度的影响。维生素A、维生素B_5、叶酸、维生素B_{12}缺乏时，T细胞和B细胞功能皆明显低下；维生素B_1、维生素B_2、H（生物素）、P（泛酸）的缺乏对B细胞功能有明显影响；锌、铁及硒的缺乏、对T细胞功能影响较大；维生素B_{12}、维生素B_6、铁、铜的缺乏对中性粒细胞和巨噬细胞的功能有抑制作用。铁是许多氧化酶的辅基，铁缺乏时，吞噬细胞过氧化酶的活性降低，因而吞噬病原体后不能杀死它们。在补充铁剂时不要操之过急，要防止血清游离铁上升过高，反而有利细菌生长，加重感染。

4. 脂质过多　肥胖者易感染，这与肥胖者淋巴细胞和吞噬细胞功能降低有关。高胆固醇血症患者T细胞、B细胞和单核-吞噬细胞系统的功能均低下。饱和脂肪酸或不饱和脂肪酸过多均能抑制细胞免疫反应，抑制中性粒细胞趋化性和吞噬功能，以及单核-吞噬细胞系统廓清能力。极低密度脂蛋白能抑制淋巴细胞及其他细胞的蛋白合成和DNA合成的启动。一些脂蛋白能干扰补体附着在细胞表面上，因而影响免疫功能。在病毒性肝炎和霍奇金病时，血清中有一种β脂蛋白能抑制T细胞发育成熟。

（五）肝、肾功能不全　各种原因引起的肝实质性损害所造成的急性或慢性肝功能不全，常伴有高γ球蛋白血症，细胞免疫和体液免疫以及吞噬细胞功能缺陷。患者血清还有多种免疫抑制因子存在，如甲胎蛋白、α球蛋白以及与病毒性肝炎感染有关的能抑制T、B细胞增生反应的多肽和抑制T细胞发育的β脂蛋白。肝功能不全时，库普弗细胞清除从肠道侵入的微生物和毒素以及从肝动脉来的病原体和免疫复合物的能力明显降低，中性粒细胞趋化能力也发生障碍。上述免疫缺陷是造成肝病时易感染的原因。尿毒症患者的细胞免疫功能明显低下，迟发型皮试反应常阴性，有人认为，细胞免疫被抑制乃与细胞酸中毒有关。也有人认为，尿毒症时血清中还有免疫抑制因子存在。

（六）其他

1. 糖尿病患者易发生各种化脓性感染，曾认为是由于血糖过高引起的，现认为与中性粒细胞趋化作用障碍有关。

2. 库欣综合征易发生感染，是与糖皮质激素过高抑制淋巴细胞和吞噬细胞功能有关。

3. 大面积烧伤好发感染是与皮肤屏障受损、白细胞趋化和吞噬功能减弱、血中淋巴细胞数减少，血清调理作用降低以及应激引起糖皮质激素升高等因素有关。

4. 胸导管引流术是延长移植肾存活的有效措施之一。引流后的细胞中80%～90%是T细胞。因此患者周围血淋巴细胞锐减，细胞免疫反应低下和血清IgG下降。

5. 麻醉及较大外科手术（如胆囊切除）均可引起免疫功能一时性下降，易发生感染。全身麻醉剂能抑制白细胞吞噬功能并使周围血白细胞减少（可能是抑制白细胞有丝分裂）以及抑制淋巴细胞对抗原的应答反应。较大手术后患者周围血淋巴细胞绝对减少，对抗原和丝裂原的增生反应均降低，这可能与应激反应有关；此种状态可持续7～10天，在此期间患者对微生物的易感性增高。

6. 早产儿、新生儿和1岁以内的婴儿，因B细胞尚未发育成熟，且T辅助较弱，血清补体少以及吞噬细胞功能低下，因此易于感染。60岁以上老人，因T细胞功能低下，易发生病毒感染、自身免疫病和肿瘤。

【临床表现】

表21-7-7概括了较常见的继发性免疫缺陷病的免疫变化；免疫缺损环节与临床相关的感染见表21-7-8。

【防治原则】

（一）病因治疗　积极治疗原发性疾病和去除引起免疫缺陷的理化因子是治疗继发性免疫缺陷病的关键；当两者必舍其一时，则以治疗原发病为主。

（二）免疫增强和免疫替代　除注意营养和休息外，当体液免疫缺陷时，每月按0.1～0.2g/kg剂量输注一次丙球蛋白；如伴有补体不足是时，给予新鲜或冻藏血浆疗法较为适宜。近年来，国内有人乳分泌型IgA的制剂，口服后可提

高胃肠道局部免疫水平。T细胞和吞噬细胞功能缺陷时，服用左旋咪唑，注射转移因子、胸腺素，可能改善这些细胞免疫功能。有些中草药如人参、黄芪、茯苓等已被证实具有提高细胞免疫应答和增强吞噬细胞功能的效用。

表 21-7-7　各种继发性免疫缺陷的免疫改变

	T细胞	B细胞	吞噬细胞	补体
感染				
麻风	T细胞↓，PHA↓，DTH↓，对麻风菌无反应	麻风杆菌抗体↑	不详	不详
结核	T细胞↓，DTH↓	正常	不详	不详
急性病毒感染	T细胞↓，有的PHA↓	正常	正常	正常
反复感染	T细胞↓，Th细胞↓，PHA↓，MLC↓	Ig↑，抗病毒的IgA↑	不详	不详
恶性肿瘤				
霍奇金病	DTH↓，PHA↓．血清有T细胞抑制因子	Ig正常或增高，对一些抗原低应答	趋化性↓	不详
急性白血病	DTH↓、PHA↓	Ig变化不定	正常或低下	不详
非淋巴组织肿瘤	DTH变动不一，PHA↓，MLC↓，血清中有免疫抑制因子	Ig变化不定	正常	某些肿瘤有补体↓
骨髓瘤	T抑制细胞↑	Ig↓，抗体应答↓	正常	降低
免疫抑制治疗				
皮质激素	暂时性T细胞↓，DTH↓，原发性免疫反应↓	初次抗体反应↓	抑制吞噬作用、抑制溶酶体释放	无影响
细胞毒药物	T细胞↓，功能↓，细胞免疫反应不定	初次抗体反应↓	吞噬细胞↓	无影响
环孢素A	T细胞数正常，功能↓	对T细胞依赖的抗原应答↓	不详	不详
γ射线	T细胞↓和功能↓	抗体生成↓	暂时性↓	不详
营养不良				
蛋白质(如肾病)	正常；严重时T细胞功能↓	IgG正常或↓，抗体应答↓	不详	可以低下
维生素A	T细胞↓和功能↓	抗体应答↓	不详	不详
维生素B_5	T细胞↓，T功能↓	抗体应答↓	中性白细胞功能↓	不详
锌	T细胞↓，T功能↓	正常	不详	不详
铁	T细胞↓，T功能↓	基本正常	功能↓	不详
其他疾病				
糖尿病	PHA↓，MLC正常	正常	趋化性↓、杀菌力↓	不详
尿毒症	DTH↓，移植肾易存活	正常	正常	有时↓
酒精性肝硬化	PHA↓	Ig↑	趋化性异常	一些补体↓
烧伤	T细胞↓，DTH↓	Ig↓抗体应答正常	趋化性↓、吞噬能力↓	补体↓

注：T细胞↓为数目減少；PHA↓为对PHA应答反应性降低；DTH↓为迟发型超敏反应低下；MLC为混合淋巴细胞反应；Ig为免疫球蛋白

表 21-7-8　免疫缺损环节与临床常见的感染

免疫缺损	临床举例	感染表现	病原体
Ⅰ. 炎症应答			
中性粒细胞减少	再生障碍性贫血	皮肤、黏膜溃疡(炎症不明显),菌血症、败血症	革兰阴性杆菌(特别是大肠杆菌、铜绿假单胞菌、克雷伯杆菌)、金黄色葡萄球菌、真菌、卡氏肺孢子虫等
趋化性障碍	蛋白-热卡营养不良	支气管炎、中耳炎、菌血症、肺炎	葡萄球菌、链球菌、流感杆菌、大肠杆菌、克雷伯杆菌等
吞噬作用减弱细胞缺陷	系统性红斑狼疮、巨红细胞性贫血	中耳炎、肺炎、脑膜炎	有荚膜细菌
调理缺陷	镰状细胞贫血、脾切除术后	中耳炎、支气管炎、肺炎、脑膜炎、菌血症、骨髓炎	绿脓杆菌、变形杆菌、葡萄球菌、链球菌、沙门菌等
杀菌活性减弱	慢性肉芽肿	淋巴结、皮肤、肺、肝、骨和其他组织反复发作的感染	过氧化氢酶阳性微生物,如葡萄球菌、克雷伯杆菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、沙门菌、念珠菌、曲菌等
Ⅱ. 免疫应答			
T 细胞	淋巴肿瘤、免疫抑制剂	皮肤黏膜念珠菌病、中耳炎、支气管炎、肺炎	结核杆菌、李斯特菌、念珠菌、隐球菌、曲菌、弓形虫、卡氏肺孢子虫、单纯疱疹病毒、带状疱疹病毒、巨细胞病毒、麻疹病毒等
B 细胞	骨髓瘤、肾病综合征	鼻窦炎、中耳炎、脓皮病、肺炎、骨髓炎、脑膜炎	链球菌、流感杆菌、绿脓杆菌、肝炎、脊髓灰质炎、水痘、贾第虫等
	继发性 IgA 缺陷	腹泻、吸收不良	

（三）控制感染　是切断感染与免疫不足恶性循环的另一重要环节;与上述提高免疫力措施相辅相成,才能取得较好疗效。

参考文献

1. 王晓川. 原发性抗体缺陷病的诊断和治疗. 实用儿科临床杂志,2006,21:1516-1517.

2. Wang Y, Kanegane H, Wang X, et al. . Mutation of the BTK Gene and Clinical Feature of X-Linked Agammaglobulinemia in Mainland China. J Clin Immunol, 2009, 29(3):352-356.

3. Notarangelo LD, Fischer A, Geha RS, et al. . Primary immunodeficiencies: 2009 update: The International Union of Immunological Societies (IUIS) Primary Immunodeficiencies (PID) Expert Committee. J Allergy Clin Immunol, 2009, 124:1161-1178.

4. Notarangelo LD. Primary immunodeficiencies. J Allergy Clin Immunol, 2010, 125:s182-s194.

5. Ballow M. Primary immunodeficiency diseases. In: Bennet JC and Plum F(eds). Cecil Textbook of Medicine. 20th ed. Philadelphia: Saunders, 2007.

6. Goldman L. Schafer AI. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier, 2012.

第二十二篇　风湿性疾病

第一章　概　　论

邹和建　姜林娣

风湿病是一大类以关节、骨、肌肉为主要症状，可累及内脏器官的异质性疾病。风湿(rheuma)一词源于公元前4世纪，祖国医学则早在公元前5世纪《黄帝内经》中即有"风寒湿三气杂合而为痹"的论述。随着基础医学的发展，风湿病的研究也不断深入。因该类疾病属于多系统累及的系统性疾病，发病机制各不相同，因此在临床诊治中，常涉及骨科、神经、皮肤、肾脏、内分泌等多个学科。

目前，按照1983年美国风湿病协会(American rheumatology association, ARA)的分类方法分为十大类，包括100多个病种，其常见的疾病如下：

(一) 弥漫性结缔组织病　包括系统性红斑狼疮、类风湿关节炎、多发性肌炎/皮肌炎、系统性硬化、坏死性血管炎及其他血管炎、风湿热、干燥综合征、重叠综合征、混合性结缔组织病、风湿性多肌痛、脂膜炎、多软骨炎等。

(二) 与脊柱炎相关的关节炎(血清阴性脊柱关节病)　如强直性脊柱炎、Reiter综合征、银屑病关节炎、炎性肠病关节炎等。

(三) 退行性关节炎　包括原发性和继发性骨关节炎。

(四) 与感染因素相关的关节炎　包括直接因病原体感染及反应性关节炎。

(五) 伴风湿病表现的代谢和内分泌疾病　如痛风、淀粉样变性、软骨钙化症、甲状旁腺功能亢进、进行性骨化性肌炎等。

(六) 肿瘤　包括原发或继发性肿瘤，如滑膜瘤、软骨瘤、转移性肿瘤等。

(七) 神经性病变　如神经源性关节病(charcot关节炎)、腕管综合征等。

(八) 伴有关节表现的骨、骨膜及软骨疾病　如骨质疏松症、骨软化、骨坏死等。

(九) 非关节性风湿病　如肌筋膜疼痛综合征、腱鞘炎、滑囊炎等。

(十) 其他常伴关节炎的疾病　如结节病、结节红斑等。

以上分类并非完善，今后随着研究的深入，认识上的提高，必将有新的修正和补充。

弥漫性结缔组织病临床表现常有某些共同特征，如发热、关节痛、肌痛，免疫学检查可见免疫球蛋白增高、抗核抗体阳性及多种自身抗体，病理上结缔组织多具有黏液样水肿、纤维蛋白样变性，血管炎及淋巴细胞或浆细胞浸润，应用糖皮质激素和免疫调节剂有效，病程迁延，缓解和发作交替。但各种疾病亦有其特异之处，如：系统性红斑狼疮患者面部蝶形红斑、疣状心内膜炎、肾铁丝圈样损害、脾小动脉周围同心性纤维化；皮肌炎中横纹肌的非化脓性炎症和变性；系统性硬化中以皮肤及其小血管结缔组织硬化为主，以后食管、肠壁、心肺等出现纤维硬化，病程后期常发生肾血管性硬化；结节性多动脉炎的特点为中小型肌型动脉全层纤维素样坏死，在皮肤上表现为沿血管排列的皮下结节和网状青斑，肾、肠道和皮肤经常受累；类风湿关节炎典型的关节滑膜炎症，血管翳形成和侵蚀，最终致关节强硬和畸形；风湿热主要侵犯心脏和关节，多次复发者遗留永久性心瓣膜损害为特点。

各种原因所致的关节病是风湿性疾病的重要特征，自发现人类白细胞抗原(HLA)系统后，将血清类风湿因子阴性而与HLA B_{27}基因型相关联的关节炎性病变称为血清阴性脊柱关节病。这类疾病的共同特征有：伴骶髂关节炎的影像改变，且有脊柱炎、附着端炎，随后发展为脊柱强直，常有眼、口腔、肠道、尿道、生殖器损害的重叠表现，常有家族史及HLA B_{27}阳性。

关节软骨退化多发生于老年人称原发性骨关节炎。因某些因素如：创伤、痛风、糖尿病等引起的关节软骨退化称

继发性骨关节病。

细菌、病毒、支原体等病原体不仅可直接损害关节引起感染性关节炎，尚可因感染病原体后引起免疫反应导致关节损伤，称反应性关节炎。如：风湿热虽病因与溶血性链球菌相关，但发病并非在链球菌感染的当时，常在感染后2～3周才起病，关节或心脏组织中未能找到链球菌，证明是感染后的免疫病理过程。某些代谢异常和内分泌疾病常伴有风湿病表现，如尿酸盐、焦磷酸盐等结晶沉积在关节腔引起的关节炎。钙、磷、维生素D代谢和甲状旁腺功能异常引起广泛的骨病，早期可无症状，出现骨痛症状时常有明显的脱钙，故早期检测相关的内分泌腺功能对骨病的诊断非常必要。

继发于神经病变和营养障碍引起的关节破坏称Charcot关节病，临床并非少见，如脊髓空洞症、糖尿病性神经病等，应注意其临床特点，X线改变，及早发现原发神经系统疾病。

以疼痛为主要表现的腱鞘炎、筋膜炎、肩痛，腰腿痛临床更为常见，是风湿病诊疗中的常见病。

【风湿病的诊断】

风湿性疾病病种繁多，病因复杂。涉及多系统多脏器。详细询问病史，仔细体检，必要的辅助检查是及早作出正确诊断的重要依据。

（一）病史采集中需重点关注的内容　发病年龄、性别等对诊断具有重要的参考价值，如系统性红斑狼疮（SLE）多见于育龄女性，强直性脊柱炎（AS）多见于青年男性，痛风多见于中年男性，骨关节炎（OA）则多见于中老年。

骨、关节、肌肉疼痛是风湿病最常见的症状，应注意询问疼痛是位于关节还是关节外组织。关节疼痛的起病形式、部位、性质等有助于诊断与鉴别诊断。如类风湿关节炎（RA）可侵犯任何可动关节，以近端指间关节、掌指关节、腕关节多见，较少影响远端指间关节，呈对称性多关节肿痛，活动后疼痛减轻。而OA也可有多关节疼痛，但多侵犯远端指间关节、第一腕掌、膝、髋等负重、劳损关节，多于活动后疼痛加剧。AS则主要侵犯脊柱中轴关节，以骶髂关节及肌腱附着点疼痛为主要特征。

晨僵：是评估滑膜关节炎症活动性的客观指标，持续时间与炎症的严重程度相关。

RA患者晨僵一般持续1小时以上，而OA一般只有几分钟，对鉴别诊断有一定的参考价值。关节外的周身表现有助诊断，如光敏感、肌肉乏力与疼痛、雷诺现象、口眼干燥，肺、胃肠道、肾、神经多系统受累时应考虑弥漫性结缔组织病如SLE、干燥综合征、多发性肌炎、血管炎等。

（二）体格检查的重点　体格检查应系统而全面，特别注意皮损的分布特征，颊部蝶形红斑、指（趾）红斑、脱发提示SLE；眶周、手背肿胀性紫红斑提示皮肌炎；关节伸面易摩擦处出现的结节可能是RA类风湿结节；触痛的颞动脉提示巨细胞动脉炎。

关节肿胀是风湿病的重要体征，可由于滑膜炎、滑膜积液或周围软组织炎症引起，也可因滑膜，骨质增生所致，前者经相应治疗肿胀可消退，骨质增生则多见于晚期RA和OA。关节压痛应明确压痛部位是关节本身还是关节周围组织，OA多无明显压痛，RA活动期在其受累关节多有压痛。当关节软骨或骨遭受破坏可致关节丧失其正常外形，活动范围受限，如手的掌指关节尺侧偏斜或关节半脱位等。

（三）实验室检查　除常有血、尿常规异常，血清球蛋白增高非特异性改变外，风湿病常与自身免疫有关，某些自身抗体是诊断风湿病的重要标志。

1. 抗核抗体　是对细胞核内抗原性物质起反应的自身抗体。核内成分复杂，用间接免疫荧光法检测可见各种不同核型，可作为筛选试验。目前已用免疫印迹法检测抗体多达数十种，其中不少抗体对某些风湿病具有高度特异性，可作为诊断的标志性抗体。某些抗体被证实参与组织的免疫损伤，有助于阐明其发病机制，见表22-1-1。

表22-1-1　常见风湿病的抗核抗体谱

疾病	ANA	抗ds-DNA	抗组蛋白	抗URNP	抗Sm	抗SS-A	抗SS-B	抗Scl-70	抗PM-1	抗Jo-1	RF
SLE	周边型和均质型	+	+	+	+	±	±	−	−	−	+
PM/DM	+	−	−	−	−	−	−	−	+	+	−
SSc	着丝点型和核仁型	−	−	−	−	−	−	+	−	−	−
RA	±	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+
MCTD	斑点型	−	−	+	−	−	−	−	−	−	−
SS	+	−	−	−	−	+	+	−	−	−	+

注：SLE：系统性红斑狼疮；PM/DM：多发性肌炎/皮肌炎；RA：类风湿关节炎；MCTD：混合性结缔组织病；SS：干燥综合征；SSc：系统性硬化

2. 类风湿因子　高滴度的类风湿因子有助于 RA 的诊断，常伴有活动性关节病变及关节外表现，但并非特异，也见于 SLE 及其他结缔组织病，并可见于非风湿性疾病如细菌性心内膜炎(SBE)、乙型肝炎病毒感染及少数老年正常人。

3. 抗环瓜氨酸肽抗体(cyclic citrulline peptide，CCP 抗体)和葡萄糖-6-磷酸异构酶(glucose-6-phosphate isomerase，GPI)检测对 RA 的诊断具有较高的敏感度和特异度，尤其是两者联合检测，对 RA 诊断的敏感性和特异性将进一步提高。

4. 抗中性粒细胞胞质抗体(ANCA)　与多种自身免疫病相关，用间接免疫荧光法检查可见胞质型(C-ANCA)、核周型(P-ANCA)两型。有助于诊断血管炎，尤其是 C-ANCA 在肉芽肿性多血管炎(Wegener 肉芽肿)有很高特异性，且抗体水平与疾病活动性相关。P-ANCA 见于显微镜下血管炎和嗜酸性肉芽肿性多血管炎(churg-strauss 综合征)，亦见于其他类型血管炎、炎性肠病、新月形肾炎等。

5. 抗磷脂抗体(APL)　是针对磷脂的自身抗体，出现在 SLE，也见于其他风湿病，如干燥综合征、混合性结缔组织病等。临床表现为动、静脉栓塞，血小板减少，习惯性流产等，称抗磷脂综合征。

22

(四) 滑液检查　可反映关节滑膜炎症，对 RA 等关节炎的诊断有一定价值。滑液检测尿酸盐结晶或病原体有助于痛风或感染性关节炎的诊断。

(五) 影像学检查　风湿病常累及多个系统，可出现多种影像改变。X 线检查是风湿病常用的重要检查手段，尤其对骨关节病变如 RA、AS、OA、痛风等的鉴别诊断、病程分期有重要意义，当 X 线平片阴性而临床高度怀疑有病变时，可合理选用 CT、MRI、放射性核素检查，有利于早期诊断。双能 CT 为痛风性关节炎的诊断与鉴别诊断提供了新的手段。近年来，B 型超声波检查在风湿病诊断与鉴别诊断中的价值被重新认识，应用逐步增加。

其他如关节镜、肌电图、活组织检查对不同病因所致的疾病各具独特的诊断价值。

【风湿病的治疗】

除一些已明确病因的应进行病因治疗外，多数疾病的病因尚未阐明，且多为慢性进行性病程。治疗原则重在早期诊断、早期综合处理，包括宣教、心理咨询、药物、理疗以解除症状，稳定病情，保护关节及脏器功能。受损的关节通过滑膜切除，矫形手术，康复治疗等措施恢复或改善功能。抗风湿病药物种类很多，主要有非甾体抗炎药(NSAIDs)、改善病情的抗风湿药(DMARDs)、免疫调节剂(抑制剂)、糖皮质激素、抗痛风药及中草药等，应合理选择应用。

近年来，用于靶向治疗的生物制剂已经在国内外推广应用。其主要代表为肿瘤坏死因子-α(TNF-α)拮抗剂，包括可溶性 TNF-α 受体融合蛋白和 TNF-α 单克隆抗体。此类药物在 RA、AS 以及银屑病关节炎治疗上取得了令人满意的近期疗效。但是其中长期疗效，以及药物可能导致的感染和肿瘤发病增加仍值得关注。增加结核感染机会或者使潜伏结核复发是本类药物最受关注的不良反应，常在用药 3～6 个月内发生。因此在使用该类药物前，应该排查有无现时结核感染或存在潜在结核，包括详细询问既往结核病史、有无结核临床表现、结核接触史，进行详细的体格检查、拍摄 X 线胸片(或者肺部 CT 检查)、结核菌素皮肤试验(tuberculosis skin test，TST)和(或)干扰素 γ 释放试验(IFN-γ release assays，IGRAs)；在治疗过程中亦须警惕结核感染或结核复燃。

针对 B 细胞的鼠/人嵌合型抗 CD20 单抗利妥昔单抗(rituximab)也已经在 RA、SLE 等疾病的治疗中使用，其他如白细胞介素 6、白细胞介素 1 拮抗剂、作用于细胞炎性通路的小分子化合物等也已经进入研制或临床试验。在未来的研究中，生物制剂和靶向治疗将成为风湿病研究的热点。

但是应该认识到风湿病的发生与体内“自身抗原的释放”有着密切的关系，越来越多的研究已经证实“抗原驱动”是风湿病发病的根本原因。目前的生物制剂治疗只是针对下游的一些细胞因子(主要是一些炎症因子)，因此仅是“治标”的方法。从根本上了解抗原驱动的本质，并且从抗原诱导自身免疫反应入手，才有望从源头上根治此类顽症。

随着个体化治疗(personalized therapy)理念的提出，为了提高风湿病治疗的疗效，率先在类风湿关节炎治疗中提出了达标治疗(treat-to-target)的概念，要求按照一定的治疗目标，采取积极的治疗措施，严密随访，使病情尽快得到控制。在其他风湿病，如痛风的治疗中，达标治疗的理念也开始受到关注。

通过药物基因组学的研究，将为合理选择风湿病治疗药物提供有力的帮助。在痛风、高尿酸血症治疗中，通过 HLA-B*5801 的检测，发现别嘌醇所致的严重药疹易感者，将会为最大限度减少别嘌醇的严重不良反应提供帮助。

参考文献

1. 姜林娣，周易，丁玉琴，等. 双源 CT 诊断痛风性关节炎临床分析. 中华风湿病学杂志，2011，15(9)：638-639.

2. 孟济明，邹和建. 风湿病学发展的点滴思考. 内科理论与实践，2011，6(5)：329-330.

第二章 风 湿 热

李勇 戴瑞鸿

风湿热(rheumatic fever)是一种常见的反复发作的急性或慢性全身性结缔组织免疫炎性疾病，主要累及心脏、关节、中枢神经系统、皮肤和皮下组织。临床表现以心脏炎和关节炎为主，可伴有发热，毒血症，皮疹，皮下小结，舞蹈病等。急性发作以关节炎较为常见，严重的风湿性心脏炎可造成患者死亡。不典型病例和隐匿发病逐渐增加，常表现为轻重不等的心脏损害，尤以瓣膜病变最为显著，可形成慢性风湿性心脏病(rheumatic heart disease)或风湿性瓣膜病(rheumatic valvular disease)。

【流行病学】

急性风湿热可发生在任何年龄，最常见于5～15岁的儿童和青少年，3岁以内的婴幼儿极为少见。男女患病的机会大致相等。复发多在初发后3～5年内，复发率高达5%～50%，尤以心脏累及者易于复发。流行病学研究表明，平均3%的患者在链球菌性咽炎后发作急性风湿热，每年约60%的新发风湿热患者发展为风湿性心脏病。链球菌感染和严重程度与急性风湿热的易患年龄、地区分布、发病率和严重程度是一致的。在链球菌感染后，急性风湿热的发病率直接与A组链球菌引起的免疫反应程度相关。各种环境(地理、湿度、季节等)因素、经济状况以及年龄等都能影响风湿热发病率，95%的风湿热和风湿性心脏病病例发生在发展中国家。风湿热的遗传易感性已经明确，某些具有人类白细胞抗原(HLA)Ⅱ类等位基因(alleles)和单倍体(haplotypes)的人群与风湿性心脏病的风险显著关联，尤其是在二尖瓣病变的患者中更为突出。

风湿热和风湿性心脏病的患病率在近30年来已有显著的下降，这与社会经济状况(住房和经济条件)的改善以及采取广泛的预防措施有密切关系。近年来，风湿性心脏病已经不再像50年前那样得到高度重视，但仍然是发展中国家青年人心血管疾病致死和致残的首要原因，全球每年25万人死于风湿性心脏病。我国以东北和华北地区较高，华东、华中和西南、西北地区次之，华南较少。发作季节以寒冬、早春居多，寒冷和潮湿是本病的重要诱发因素。急性风湿热占内科住院患者的百分比已从1958年的2.49%下降至近年的0.86%。慢性风湿性心脏病以20～40岁最常见，女性稍多于男性。

【病因】

A组链球菌对风湿热和风湿性心脏病的病因学关系，得到了临床、流行病学及免疫学方面一些间接证据的支持。急性风湿热发作前均存在先期的链球菌感染史；前瞻性长期随访研究发现风湿热复发仅出现于链球菌再次感染后；及时的抗菌治疗和预防链球菌感染可预防风湿热的初发及复发；此外，感染途径亦是至关重要的，链球菌咽部感染是风湿热发病的必须条件。

尽管如此，A组链球菌引起风湿热发病的机制至今尚未明了。风湿热并非链球菌的直接感染所引起。因为风湿热的发病并不在链球菌感染的当时，而是在感染后2～3周起病。在风湿热患者的血培养与心脏组织中从未找到A组链球菌。而在罹患链球菌性咽炎后，亦仅1%～3%的患者发生风湿热。

近年来，通过电子显微镜研究链球菌细胞结构，发现A组链球菌细胞可以分为以下几部分：

(一) 荚膜 是链球菌的最外层透明质酸，其结构与人体透明质酸类似，完整而黏滑的荚膜有抗吞噬细胞作用，无抗原性。

(二) 细胞壁 从外向内可分为以下三层：

1. 蛋白质抗原 含M、T、R、S抗原成分，为特异性抗原，其中以M蛋白最为重要，既能阻碍吞噬作用，又能作为细菌分型的基础，与人体心肌与原肌球蛋白有交叉抗原性。

2. 多糖成分 含有N-乙酰氨基葡萄糖，与人体心脏瓣膜糖蛋白有交叉抗原性。

3. 黏多肽 由丙氨酸等组成，有抗原性，与结缔组织结节性损害有关。

(三) 细胞膜 为脂蛋白形成，与人心肌有交叉抗原性。此外，在链球菌细胞壁的多糖成分内，亦有一种特异抗原，称为"C物质"。人体经链球菌感染后，产生的相应抗体

不仅作用于链球菌本身，还可交叉作用于心瓣膜，从而引起瓣膜病变。心瓣膜的黏多糖成分随年龄而变异，因而可解释青少年与成年人中的心瓣膜病变的不同发生率。免疫学研究提示，急性风湿热患者体内的免疫调节存在缺陷。其特征为B细胞数和辅助T细胞数的增加，而抑制T细胞数相对下降，导致体液免疫和细胞免疫的增强。部分慢性风湿性心脏病患者虽无临床风湿热活动性，但持续存在B细胞数增高，提示免疫炎症过程可能仍在进行。链球菌感染后是否发生风湿热与人体的反应性有关，这种反应性的高低，一方面与对链球菌抗原产生的抗体的量呈平行关系，抗体量多时发生变态反应的机会大；另一方面与神经系统功能状态的变化有关。

最近来自风湿性心脏病患者的单克隆抗体研究证据表明，A组链球菌的主要抗原如A组链球菌糖类抗原和N-乙酰-β-D-氨基葡萄糖（GlcNAc）的自身抗体，能够与人体心肌细胞中的肌球蛋白和脑细胞中的微管蛋白结合，而心肌细胞中的肌球蛋白和脑细胞中的微管蛋白分别与瓣膜表面内皮细胞的黏蛋白、脑细胞表面的神经节苷脂和多巴胺受体在分子结构上高度相似，因而，自身抗体可与人心脏瓣膜内皮细胞、黏蛋白以及黏性基底膜发生交叉反应；同时，外周血及心脏瓣膜病灶中的T细胞与链球菌M蛋白及心肌细胞肌球蛋白存在交叉反应。在风湿热起病时，一方面，自身抗体攻击瓣膜内皮细胞，导致T细胞活化内皮细胞渗入到瓣膜组织中，形成肉芽肿病灶和Aschoff小体。另一方面，自身抗体与A组链球菌糖类抗原、GlcNAc及心肌细胞肌球蛋白发生交叉反应，引起心肌炎症，并进一步与风湿性心脏病进展过程中出现的相关多肽发生反应。舞蹈病患者的GlcNAc自身抗体与脑组织中神经元细胞表面的神经节苷脂及多巴胺受体发生交叉反应，使神经元细胞发放信号，激活神经元细胞的钙-钙调蛋白依赖的蛋白激酶（CaMKⅡ）。因此，A组链球菌糖类抗原和GlcNAc诱导产生的自身抗体通过与心脏瓣膜表面或基底膜上的黏蛋白及脑细胞的神经节苷脂及多巴胺受体结合，导致心脏瓣膜损伤和神经精神行为异常和不自主肢体活动。

【病理】

风湿热是全身性结缔组织炎症，早期以关节和心脏受累为最常见，而后以心脏损害为最重要。按照病变的发生过程可以分为以下三期：

（一）变性渗出期　结缔组织中胶原纤维分裂、肿胀，形成玻璃样和纤维素样变性。变性病灶周围有淋巴细胞、浆细胞、嗜酸细胞、中性粒细胞等炎性反应细胞浸润。本期可持续1～2个月，而后恢复或进入第二期、第三期。

（二）增殖期　本期的特点是在变性渗出病变的基础上出现风湿性肉芽肿或称风湿小体（Aschoff body），为风湿热的特征性病变，是病理学确诊风湿热的依据和风湿活动的指标。小体中央为纤维素样坏死，边缘有淋巴细胞、浆细胞和特征性风湿细胞浸润。风湿细胞呈圆形，椭圆形或多角形，胞质丰富呈嗜碱性，胞核空，具有明显的核仁，有时出现双核或多核，形成巨细胞。此期持续约3～4个月。

（三）硬化期　小体中央的变性坏死物质逐渐被吸收，渗出的炎性细胞逐渐减少，纤维组织增生在肉芽肿部位形成瘢痕组织。

由于本病常反复发作，上述三期的发展过程可交错存在，历时约需4～6个月。第一期及第二期中常伴有浆液渗出和炎症细胞的浸润，这种渗出性病变在很大程度上决定着临床各种显著症状的产生。在关节和心包病理变化以渗出性为主，而瘢痕形成则主要限于心内膜和心肌，特别是心瓣膜。

风湿热的炎症病变累及全身结缔组织，早期以关节和心脏受累为多，而后以心脏损害为主。各期病变在受累器官中有所侧重，如在关节和心包以渗出为主，形成关节炎和心包炎。之后渗出物可完全吸收，少数心包渗出物吸收不完全，机化引起部分粘连，在心肌和心内膜主要是增殖性病变，以后形成瘢痕增殖。心瓣膜的增殖性病变及粘连常导致慢性风湿性心瓣膜病。

各器官组织的病理改变分述如下：

（一）心脏　几乎每一位风湿热患者均有心脏损害。轻度心脏损害可能不形成慢性风湿性心脏病。急性风湿性心脏炎中心内膜、心肌、心包等均可被罹及，形成全心炎，而以心肌炎和心内膜炎为最重要。心肌中可见典型的风湿小体，分布很广，主要在心肌间质血管旁的结缔组织中。心内膜炎主要罹及瓣膜，发炎的瓣膜充血、肿胀及增厚，表面上出现小的赘生物，形成瓣口关闭不全。在瓣叶闭合处纤维蛋白的沉着可使瓣叶发生粘连；瓣膜的病变加上腱索和乳头肌的粘连与缩短，使心瓣膜变形，以后可产生瓣口狭窄。心包腔内可产生纤维蛋白性或浆液纤维蛋白性渗出物。

活动期过后，较轻的患者可能完全恢复，但大多数患者引起心瓣膜的变形和心肌或心包内瘢痕形成，造成慢性非活动性心脏病，以心瓣膜病变为最显著。早期的瓣膜缺损主要产生关闭不全，二尖瓣狭窄的形成大约需要2年以上，主动脉瓣狭窄需经过更长的时间（图22-2-1）。

（二）关节炎　关节滑膜及周围组织水肿，滑膜下结缔组织中有黏液性变、纤维素样变及炎症细胞浸润，有时有不典型的风湿小体。由于渗出物中纤维素通常不多，易被吸收，一般不引起粘连。活动期过后并不产生关节强直或畸形等后遗症。

（三）皮下小结　皮下结缔组织变性坏死，胶原纤维分裂，有巨细胞和淋巴细胞浸润，形成肉芽肿，融合成结节，为提示风湿活动的重要体征，但仅在10%的患者中见到。

（四）动脉病变　可累及动脉壁各层，促使动脉壁增厚和血栓形成。多见于冠状动脉和肾、胰、肠系膜、肺和脑等动脉部位。

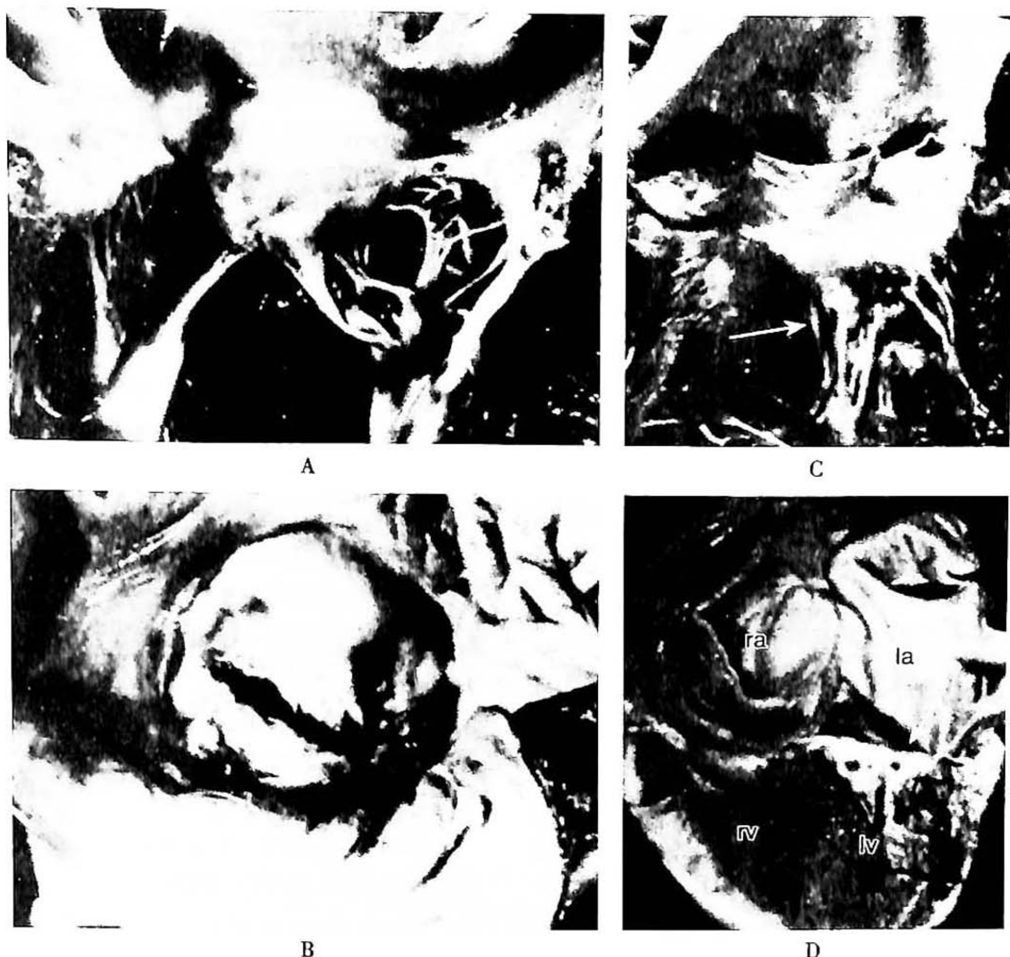


图 22-2-1 风湿性二尖瓣狭窄

A. 示中度瓣膜病变包括弥漫性瓣叶纤维化，连合部融合，腱索增厚和融合 B. 示心房位、瓣下和主动脉瓣处 C. 示病变严重累及瓣下，箭头示瓣下重度变形 D. 示重度二尖瓣狭窄在心尖四腔位切面观，箭头示钙化的狭窄瓣膜和瓣下病变

（五）肺部病变 可发现肺内不规则的轻度实变，实变区肺间质内及肺泡内有炎性细胞浸润，病灶分布多在小血管周围。

（六）脑部病变 脑实质内小血管充血，可见淋巴细胞和浆细胞等浸润，有形成环绕小血管的风湿小体的倾向；此风湿小体分布于纹状体、黑质及大脑皮质等处。在纹状体病变显著时，临床上常有舞蹈病的表现。

其他如风湿性胸膜炎、腹膜炎偶尔亦可发生。

【临床表现】

多数患者发病前 1～5 周先有咽炎或扁桃体炎等上呼吸道感染。起病时周身疲乏、食欲减退、烦躁等。主要临床表现为发热、关节炎、心脏炎、皮下小结、环形红斑及舞蹈病等。

（一）发热 大部分患者有不规则的轻度或中度发热，但亦有呈弛张热或持续低热者。脉率加快，大量出汗，往往与体温不成比例。

（二）关节炎 典型的表现是游走性多关节炎，常对称累及膝、踝、肩、腕、肘、髋等大关节；局部呈红、肿、热、痛等炎症表现，但不化脓。部分患者数个关节同时发病，手、足小关节或脊柱关节等也可累及。通常在链球菌感染后 1 个月内发作，因而抗链球菌抗体滴度常可增高。急性炎症消退后，关节功能完全恢复，不遗留关节强直和畸形，但常反复发作。典型者近年少见。关节炎局部炎症的程度与有无心脏炎或心瓣膜病变无明显关系。

（三）心脏炎 为临床最重要的表现，儿童患者中约 65%～80%有心脏病变。急性风湿性心脏炎是儿童期充血性心力衰竭的最常见原因。

1. 心肌炎 急性风湿性心肌炎最早的临床表现是二尖瓣和主动脉瓣杂音，此杂音由瓣膜反流造成，可单独或同时出现，以二尖瓣区杂音最多见。病变轻微的局限性心肌炎可能无明显的临床症状。弥漫性心肌炎可有心包炎和充血性心力衰竭的临床症状，如心前区不适或疼痛、心悸、呼吸困难以及水肿等。常见的体征有：

（1）心动过速：心率常在每分钟 100～140 次，与体温升高不成比例。水杨酸类药物可使体温下降，但心率未必

可恢复正常。

（2）心脏扩大：心尖搏动弥散、微弱、心脏浊音界增大。

（3）心音改变：常可闻及奔马律，第一心音减弱，表现胎心样心音。

（4）心脏杂音：心尖部或主动脉瓣区可听到收缩期吹风样杂音。有时在心尖部可有轻微的隆隆样舒张期杂音。此杂音主要由心脏扩大引起二尖瓣口相对狭窄所致。急性炎症消退后，上述杂音亦可减轻或消失。

（5）心律失常及心电图异常：可有期前收缩、心动过速、不同程度的房室传导阻滞和阵发性心房颤动等。心电图以PR间期延长最为常见，亦可有ST-T波改变、QT间期延长和心室内传导阻滞等。

（6）心力衰竭：急性风湿热引起的心力衰竭往往由急性风湿性心肌炎所致，尤其在年龄较小的患者，病情凶险，表现为呼吸困难、面色苍白、肝脾肿大、水肿等；在成年人中，心力衰竭多在慢性瓣膜病的基础上发生。

值得注意的是，大多数风湿性心肌炎患者可无明显的心脏症状，当出现慢性瓣膜病变时，无明确的风湿热病史。

2. 心内膜炎　在病理上极为常见。常累及左心房、左心室的内膜和瓣膜，二尖瓣最常受累，主动脉瓣次之，三尖瓣和肺动脉瓣极少累及。凡有心肌炎者，几乎均有心内膜受累的表现。其症状出现时间较心肌炎晚。临床出现心尖区轻度收缩期杂音多属功能性，可能继发于心肌炎、发热或贫血等因素，风湿热活动控制后，杂音可减轻或消失。器质性二尖瓣关闭不全时，心尖区出现二级以上较粗糙的收缩期杂音，音调较高，向腋下传导，伴有第一心音减弱。心尖区可有柔和而短促的低调舒张中期杂音（Carey-Coombs杂音），是由于左室扩大、二尖瓣口相对狭窄、瓣叶水肿或二尖瓣口血流速度过快而产生。主动脉瓣关闭不全时，胸骨左缘第3～4肋间有吹风样舒张期杂音，向心尖区传导，同时伴有水冲脉及其他周围血管异常体征。主动脉瓣区舒张期杂音较少出现，但风湿热发作过后往往多不消失。

3. 心包炎　出现于风湿热活动期，与心肌炎同时存在，是严重心脏炎的表现之一。临床表现为心前区疼痛，可闻及心包摩擦音，持续数天至2～3周，继以心包积液，液量一般不多。X线检查示心影增大呈烧瓶状。心电图示胸前各导联ST段抬高。超声心动图示左室后壁的心外膜后有液性暗区存在。渗出物吸收后浆膜有粘连和增厚，但不影响心功能。临床上不遗留明显病症，极少发展成为缩窄性心包炎。

（四）皮肤表现

1. 渗出型　可为荨麻疹、斑丘疹、多形红斑、结节性红斑及环形红斑，以环形红斑较多见，具有诊断意义。常见于四肢内侧和躯干，为淡红色环状红晕，初出现时较小，以后迅速向周围扩大，边缘轻度隆起，环内皮肤颜色正常。有时融合成花环状。红斑时隐时现，不痒不硬，压之褪色，历时可达数月之久。

2. 增殖型　即皮下小结。结节如豌豆大小，数目不等，较硬，触之不痛。常位于肘、膝、腕、踝、指（趾）关节伸侧、枕部、前额、棘突等骨质隆起或肌腱附着处，与皮肤无粘连。常数个以上聚集成群，对称性分布，通常2～4周自然消失，亦可持续数月或隐而复现。皮下小结多伴有严重的心脏炎，是风湿活动的表现之一。

（五）舞蹈症　常发生于5～12岁儿童，女性多于男性。多在链球菌感染后2～6个月发病。系风湿热炎症侵犯中枢神经系统，包括基底核、大脑皮质、小脑及纹状体，起病缓慢。临床表现如下：

1. 精神异常　起病时常有情绪不稳定，易激动，理解力和记忆力减退。

2. 不自主动作　面部表现为挤眉弄眼，摇头转颈，咧嘴伸舌；肢体表现为伸直和屈曲，内收和外展，旋前和旋后等无节律的交替动作，上肢较下肢明显。精神紧张及疲乏时加重，睡眠时消失。

3. 肌力减退及共济失调　肌张力减低，四肢腱反射减弱或消失。重症者坐立不稳，步态蹒跚，吞咽及咀嚼困难，生活不能自理。舞蹈症可单独出现，亦可伴有心脏炎等风湿热的其他表现，但不与关节炎同时出现。其他实验室检查亦可正常。

（六）其他表现　除上述典型表现外，风湿热偶可引致风湿性胸膜炎、腹膜炎、脉管炎，应引起注意。

【实验室检查】

对风湿热尚无特异性的实验室检查指标。目前主要从两方面协助诊断：①确立先前的链球菌感染；②说明风湿热活动过程的存在和持续。

（一）链球菌感染证据

1. 咽拭子培养　溶血性链球菌培养阳性。但阳性培养不能确定是先前感染的还是病程中获得的不同菌株。已用抗生素治疗者，咽拭子培养可呈假阴性。

2. 血清溶血性链球菌抗体测定　溶血性链球菌能分泌多种具有抗原性的物质，使机体产生相应抗体。这些抗体的增加说明患者最近曾有溶血性链球菌感染。通常在链球菌感染后2～3周内抗体明显增加，2个月后逐渐下降，可维持6个月左右。常测定的抗体如下：

（1）抗链球菌溶血素"O"（ASO）：>500U为增高；

（2）抗链球菌激酶（ASK）：>80U为增高；

（3）抗透明质酸酶：>128U为增高；

（4）抗脱氧核糖核酸酶B（ADNA-B）、抗链球菌菌酶和抗M蛋白抗体测定等。

（二）风湿热炎症活动的证据

1. 血常规　白细胞计数轻度至中度增高，中性粒细胞增多，核左移；常有轻度红细胞计数和血红蛋白含量降低，呈正细胞性、正色素性贫血。

2. 非特异性血清成分改变　某些血清成分在各种炎症或其他活动性疾病中可发生变化。在风湿热的急性期或

活动期也呈阳性结果。常用的测定指标如下：

（1）红细胞沉降率（血沉，ESR）：由于某些蛋白质的增高，包括纤维蛋白原、α和γ球蛋白等，以及轻度贫血等因素，使红细胞表面的负电荷减少，血沉加速。但合并严重心力衰竭或经肾上腺皮质激素或水杨酸制剂抗风湿治疗者，血沉可不增快。

（2）C反应蛋白：风湿热患者血清中有对C物质起反应的蛋白，存在于α球蛋白中。风湿热活动期，C反应蛋白水平升高，病情缓解时下降。

（3）蛋白电泳：白蛋白降低、α_2和γ球蛋白常升高。

3. 免疫学指标检测

（1）循环免疫复合物检测阳性。

（2）血清总补体和补体C_3：风湿热活动时降低。

（3）免疫球蛋白IgG、IgM、IgA：急性期增高。

（4）B淋巴细胞数增多，T淋巴细胞总数减少；T抑制细胞明显减少，T辅助细胞与T抑制细胞的比值明显增高。T抑制细胞减少后，引起机体对抗原刺激的抑制减弱，破坏了免疫系统的自稳性。

（5）抗心肌抗体：80%的患者抗心肌抗体呈阳性，且持续时间长，可达5年之久，复发时又可增高。

上列各项检查联合应用时，其诊断意义较大。若抗体和非特异性血清成分测定均为阳性，提示疾病处于活动期；若两者均阴性，可排除活动期风湿热。抗体升高而非特异性血清成分测定阴性者，表示在恢复期、非活动期或提示仅发生了链球菌感染。若抗体正常而非特异性血清成分测定阳性，应考虑其他疾病。有些患者反复发生链球菌感染，因在病程早期服用抗生素，抗O可以轻度升高或不高或非特异性炎症指标在正常范围内，无典型临床表现，数年后可以出现心脏瓣膜病变，因此，对于慢性咽部感染患者，经常心脏体检，高度怀疑者可选择心电图和心脏超声检查。

【诊断】

迄今风湿热尚无特异性的诊断标准，临床上沿用美国心脏协会1992年修订的Jones诊断标准（表22-2-1），主要依靠临床表现，辅以实验室检查。如具有两项主要表现，或一项主要表现加两项次要表现，并有先前链球菌感染的证据，可诊断为风湿热。

世界卫生组织制定的风湿热和风湿性心脏病诊断标准见表22-2-2。

表22-2-1 美国心脏协会1992年修订的Jones诊断标准

主要表现	次要表现	链球菌感染证据
1. 心脏炎	1. 临床表现	1. 近期患过猩红热
（1）杂音	（1）既往风湿热病史	2. 咽拭子溶血性链球菌阳性
（2）心脏增大	（2）关节痛*	3. ASO或其他抗链球菌抗体增高
（3）心包炎	（3）发热	
（4）充血性心力衰竭	2. 实验室检查	
2. 多发性关节炎	（1）血沉增快，C反应蛋白阳性，白细胞增多，贫血	
3. 舞蹈症	（2）心电图**：PR间期延长，QT间期延长	
4. 环形红斑		
5. 皮下结节		

注：*如关节炎已列为主要表现，则关节痛不能作为一项次要表现；**如心脏炎已列为主要表现，则心电图不能作为一项次要表现

表22-2-2 世界卫生组织风湿热和风湿性心脏病诊断标准（基于改良的Jones标准）

诊断分类	诊断标准
首次风湿热发作	2个主要或1个主要合并2个次要表现并存在前期A组链球菌感染
无确诊的风湿性心脏病患者风湿热复发	2个主要或1个主要合并2个次要表现并存在前期A组链球菌感染
已确诊的风湿性心脏病患者风湿热复发	2个次要表现并存在前期A组链球菌感染
风湿性舞蹈症，隐匿性风湿性心脏炎	不需要其他主要表现或A组链球菌感染证据
风湿性心脏病慢性瓣膜病变（患者首次以二尖瓣狭窄，二尖瓣双病变或主动脉瓣病变为临床表现）	即可诊断风湿性心脏病而不需任何标准

在临床上应用上述标准时，对不典型的轻症或早期病例，容易漏诊和误诊。因此，具体患者的诊断，必须全面考虑病情，综合分析，做好鉴别诊断。

【鉴别诊断】

（一）关节炎

1. 类风湿关节炎　为多发性、对称性指关节和掌指关节等小关节炎。特征是伴有“晨僵”和手指纺锤形肿胀，后期出现关节畸形。临床上心脏损害较少，但超声心动图检查可以早期发现心包病变和瓣膜损害。X线显示关节面破坏，关节间隙变窄，邻近骨组织有骨质疏松。血清类风湿因子阳性和（或）抗环瓜氨酸肽抗体阳性。

2. 脓毒血症引起的迁徙性关节炎　常有原发感染的症状，血液或骨髓培养呈阳性，且关节内渗出液为化脓性，可找到病原菌。

3. 结核性关节炎　多为单个关节受累，好发于经常活动、受摩擦或负重的关节，如髋、胸椎、腰椎或膝关节，关节疼痛但无红肿，心脏无病变，常伴有其他部位的结核病灶。X线显示骨质破坏，可出现结节性红斑。抗风湿治疗无效。

4. 结核感染过敏性关节炎（Poncet病）　体内非关节部位有确切的或隐匿的结核感染病灶，有关节炎表现，但一般情况良好。X线无骨质破坏。水杨酸类药物治疗可缓解症状，但反复发作，联合抗结核治疗后可治愈该病。

5. 血液系统肿瘤　据报道白血病可有10%病例出现发热和急性多关节炎症状，且关节炎表现可先于周围血象变化，因而导致误诊。淋巴瘤也有类似的报告。

6. 莱姆关节炎（Lyme病）　此病是由蜱媒螺旋体传播的一种地方性流行病。我国黑龙江、吉林、内蒙、青海及福建等省多见。通常在蜱叮咬后3～21天出现症状。临床表现为发热、慢性游走性皮肤红斑、反复发作性不对称性关节炎，多发生于大关节，可有心脏损害，多影响传导系统，心电图示不同程度的房室传导阻滞，亦可出现神经症状如舞蹈症、脑膜脑炎、脊髓炎、面神经瘫痪等。实验室检查循环免疫复合物阳性，血沉增快。血清特异性抗Burgdorfer螺旋体抗体测定可资鉴别。

（二）亚急性感染性心内膜炎　多见于原有心瓣膜病变者。有进行性贫血、脾脏肿大、瘀点、瘀斑、杵状指等，可有脑、肾或肺等不同部位的栓塞症状。反复血培养阳性。超声心动图可发现瓣膜赘生物。

（三）病毒性心肌炎　发病前或发病时常有呼吸道或肠道病毒感染，主要受累部位在心肌，偶可累及心包，极少侵犯心内膜。发热时间较短，可有关节痛但无关节炎，心尖区第一心音减低，可闻及二级收缩期杂音，心律失常多见；无环形红斑、皮下结节等。实验室检查示白细胞减少或正常，血沉、ASO、C反应蛋白均正常。补体结合试验及中和抗体阳性。心肌活检可分离出病毒。

（四）链球菌感染后状态（链球菌感染综合征）　在急性链球菌感染的同时或感染后2～3周出现低热、乏力、关节酸痛、血沉增快、ASO阳性，心电图可有一过性期前收缩或轻度ST-T改变，但无心脏扩大和明显杂音。经抗生素治疗感染控制后，症状迅速消失。

（五）系统性红斑狼疮　本病有关节痛、发热、心脏炎、肾脏病变、血沉升高等，类似风湿热临床和实验室表现；但系统性红斑狼疮患者可有特征性面部蝶形红斑，白细胞减少，抗核抗体、抗ds-DNA抗体、抗SM抗体可以阳性，补体低下，而ASO往往阴性。

【预后】

急性风湿热初次发作者，约75%患者在6周内恢复，至12周90%的患者可恢复，仅5%的患者疾病风湿活动持续超过6个月。风湿热活动时间较长的患者往往有严重的心脏炎或舞蹈症。初次发病后5年内约有20%的患者复发；第二个5年复发率为10%，第三个5年的复发率为5%。复发常在再次链球菌感染后出现。急性风湿热的预后取决于心脏病变的严重程度、复发次数及治疗反应。严重心脏炎、复发次数频繁、治疗不当或不及时者，可死于重度或顽固性心力衰竭、亚急性细菌性心内膜炎或形成慢性风湿性心瓣膜病。

【治疗】

（一）一般治疗　风湿热活动期必须卧床休息。若无明显心脏受损表现，在病情好转后，控制活动量，直至症状消失、血沉正常。若有心脏扩大，心包炎、持续性心动过速和明显心电图异常者，在症状消失血沉正常后仍需卧床休息3～4周。恢复期亦应适当控制活动3～6个月。病程中宜进食易消化和富有营养的饮食。

（二）抗风湿治疗　常用的药物有水杨酸制剂和糖皮质激素两类。对无心脏炎的患者不必使用糖皮质激素，水杨酸制剂对急性关节炎疗效确切。

1. 水杨酸制剂　是治疗急性风湿热的最常用药物，对风湿热的退热，消除关节的炎症和血沉的恢复均有较好的效果。虽然本药有明显抑制炎症的作用，但不能去除病理改变，因而对防止心脏瓣膜病变无明显预防作用。水杨酸制剂以乙酰水杨酸（阿司匹林）和水杨酸钠较为常用，尤以阿司匹林效果最好。阿司匹林起始剂量为：儿童：每日80～100mg/kg；成人每日4～6g；分4～6次口服。水杨酸钠每日6～8g，分4次服用。使用水杨酸制剂治疗风湿热应逐渐增加到预期剂量，直至取得满意的临床疗效。症状控制后剂量减半，维持6～12周。水杨酸制剂常有胃部刺激症状如恶心、呕吐、食欲减退等。此时可用氢氧化铝；不宜服用碳酸氢钠，因后者可减低水杨酸制剂在胃肠道的吸收，增加肾脏的排泄，并可促发或加重充血性心力衰竭。如患者不能耐受水杨酸制剂，可用其他非甾体抗炎药：如萘普生、

吲哚美辛、双氯芬酸钠等。

2. 糖皮质激素　大型临床研究表明，糖皮质激素与阿司匹林在对风湿热的疗效方面并无明显差别，且有停药后“反跳”现象和较多的副作用。当急性风湿热患者出现心脏受累表现时，应及时加用糖皮质激素。激素治疗开始剂量宜足量，可用：泼尼松，成人每天60～80mg，儿童每天2mg/kg，分3～4次口服。直至炎症控制，血沉恢复正常之后逐渐减量，以每天5～10mg为维持量；总疗程需2～3个月。病情严重者，可用氢化可的松每天300～500mg或地塞米松每天0.25～0.3mg/kg，静脉滴注。

糖皮质激素治疗停药后应注意低热、关节疼痛及血沉增快等“反跳”现象。在停药前合并使用水杨酸制剂可减少“反跳”现象。

（三）抗生素治疗　风湿热一旦确诊，即应给予一个疗程的青霉素治疗，以清除溶血性链球菌，即使咽培养阴性，亦应给予足疗程。溶血性链球菌感染持续存在或再感染均可使风湿热进行性恶化，因此根治链球菌感染是治疗风湿热必不可少的措施。一般应用普鲁卡因青霉素40万～80万单位，每天一次，肌内注射，共10～14天；或长效青霉素（苄唑西林）120万单位，肌内注射一次。对青霉素过敏者，可予口服红霉素，每天4次，每次0.5g，共10天。对于再发风湿热或感染的预防用药：对青霉素高敏的A组β-溶血性链球菌感染，可采用苄星青霉素，每月肌内注射一次，体重在27kg以下，可肌内注射60万单位，体重在27kg以上，用120万单位肌内注射一剂即可；对青霉素过敏或耐药或无法获得苄星青霉素者，可改用红霉素0.25g，每日4次，或罗红霉素150mg，每日2次，疗程10天；或选用喹诺酮类，阿奇霉素，第一、二代头孢类抗生素或根据药敏选用敏感抗生素。继发预防期限目前尚无统一时间或年龄界限，年幼起病，对链球菌反复易感，风湿热反复发作，有心脏炎、心脏瓣膜病变预防期限应尽可能延长，至少10年或至40岁，有部分患者需要终身预防。

（四）中医药治疗　急性风湿热多属热痹，宜用祛风清热化湿治法；慢性风湿热则多属寒痹，宜用祛风散寒化湿治法。糖皮质激素、水杨酸制剂等辅以中医药治疗，可取得较好疗效。针刺疗法对缓解关节症状，也有一定的效果。

（五）舞蹈症的治疗　应尽量安置舞蹈症患者于安静的环境中，避免强光和噪声刺激。在上述治疗基础上，加用镇静药，如苯巴比妥、地西泮等，亦可用睡眠疗法。舞蹈症是一种自限性症状，通常无明显的神经系统后遗症，耐心细致的护理，适当的体力活动和药物治疗大多可取得良好的结果。

【预防】

风湿热是一种可以预防的疾病。其与链球菌的关系十分密切，因此防止链球菌感染是预防风湿热的一个最重要的环节。

（一）风湿热的初级预防

1. 防止上呼吸道感染，注意居住卫生，经常参加体育锻炼，提高健康水平。

2. 对猩红热、急性扁桃体炎、咽炎、中耳炎和淋巴结炎等急性链球菌感染性疾病，应早期予以积极彻底的抗生素治疗，以青霉素为首选，对青霉素过敏者可选用红霉素。

3. 慢性扁桃体炎反复急性发作者（每年发作2次以上）应择期摘除扁桃体。手术前1天至手术后3天用青霉素预防感染。扁桃体摘除后，仍可发生溶血性链球菌咽炎，应及时治疗。

4. 在封闭的集体人群中（军营、学校、幼儿园等）预防和早期发现，早期诊断链球菌感染，建立必要的保健制度，可以彻底消除链球菌感染流行，大大减少风湿热的发病率。

5. 药物选择　苄唑西林G120万单位，肌内注射一次；或青霉素V（苯甲氧基青霉素）250～500mg，每天2～3次，口服10天；阿莫西林750mg，每天1次，口服10天。首选苄唑西林G肌内注射，口服青霉素后血浆药物浓度变化大，相当一部分患者不能达到有效治疗浓度。青霉素过敏者，选用克林霉素20～40mg/(kg·d)，分三次连续口服10天；或阿奇霉素（azithromycin），第一天口服500mg，第二天至第五天，每天口服250mg；或第三代头孢菌素，口服10天。

（二）预防风湿热复发　已患风湿热的患者，属于再发急性风湿热的高危患者；患过风湿性心脏炎的患者特别容易在复发风湿热后出现心脏炎的发作。因此，不论风湿热是否合并心脏炎，对风湿热患者的二级预防均具有重要意义。应连续应用抗生素，积极预防链球菌感染。一般推荐使用长效青霉素120万单位，每月肌内注射一次。对青霉素过敏者，可用磺胺嘧啶或磺胺异噁唑，儿童每天0.25～0.5g；成人每天0.5～1.0g，分次口服。预防用药期限：风湿热合并心脏炎并有永久性瓣膜病变者，必须在末次风湿热发作后持续预防用药10年以上，且至少维持至40岁或终身预防；风湿热合并心脏炎而无瓣膜病变者，必须在末次风湿热发作后持续预防用药10年或更长时间直至成年；无心脏受累的风湿热患者，从风湿热末次发作起至少维持预防用药5年或年满21岁。已有心脏受累的风湿热患者，再次感染链球菌后极易引起风湿活动，并且容易发作心脏炎，所以必须严格预防治疗。研究表明，预防用药水平与链球菌感染患者的比例成反比，无预防或不规则预防用药组链球菌感染比例较完全预防用药组高3倍；尤为值得注意的是，无预防或不规则预防用药组风湿活动发作患者的比例较完全预防用药组高10倍。即使不规则预防用药亦有一定的效果。

参考文献

1. Edward L Kaplan. Rheumate fever and rheumatic heart disease: report of a WHO expert consultation. Geneva: World Health Organization, 2004.

2. Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, et al. Rheumatic heart disease. Lancet, 2012, 379(9819): 953-964.

3. Bisno AL. Group A streptococcal infections and acute rheumatic ferver. N Engl J Med, 1991, 35(11): 783.

4. Guidelines for the diagnosis of rheumatic fever-Jones criteria. JAMA, 1992, 268(15): 2069.

5. Burge DJ, DeHoratius RJ. Acute rheumatic fever. Cardiovasc Clin, 1993, 23: 3.

6. Ellis NMJ, Kurahara D, Vohra H, et al. Priming the immune system for heart disease: a perspective on group A streptococci. J Infect Dis, 2010, 202: 1059-1067.

7. Cunningham MW. Streptococcus and rheumatic fever. Curr Opin Rheumatol, 2012, 24: 408-416.

8. Bisno AL, Brito MO, Collins CM. Molecular basis of group A streptococcal virulence. Lancet Infect Dis, 2003, 3(4): 191-200.

9. Wilson W, Taubert KA, Gewitz M, et al. Prevention of Infective Endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis, and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. Circulation. 2007, 116: 1736-1754.

10. Manyemba J, Mayosi BM. Penicillin for secondary prevention of rheumatic fever. Cochrane Database Syst Rev, 2002, (3): CD002227.

11. Cilliers AM. Rheumatic fever and its management. BMJ, 2006, 333: 1153-1156.

12. Chang C. Cutting edge issues in rheumatic fever. Clin Rev Allergy Immunol, 2012, 42(2): 213-237.

第三章　系统性红斑狼疮与皮肤型红斑狼疮

张耀华　徐金华

红斑狼疮(lupus erythematosus, LE)是由机体自身免疫异常活化所引发的一组临床表现特异的病谱性疾病。其中,皮肤型红斑狼疮(cutaneous lupus erythematosus, CLE)和系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)分别位于病谱的两端。

系统性红斑狼疮(systemic lupus erythematosus, SLE)位于狼疮疾病谱的终末端,是以全身症状、骨骼肌肉及内脏炎症为主要表现的多系统疾病。本病在大多数病例中起病缓慢,呈亚急性和慢性经过,缓解与复发交替出现。皮肤型红斑狼疮(cutaneous lupus erythematosus, CLE)是LE活动所致损害在皮肤上的表现,具有多种皮损形态。CLE有时也可合并多脏器损害。

【流行病学】

SLE广泛分布于世界各地,年发病率随地区、种族、性别和年龄等而异,青壮年发病较多,有色人种显著高于白人,女性显著高于男性。总的来说,SLE好发于生育期妇女,多见于15~45岁年龄段,女:男为(7~9):1。发病年龄越小,其亲属患病的机会越大。SLE的全球患病率约为(30~50)/10万人,美国患病率在(14.6~50.8)/10万人不等(其中黑人女性的患病率比白人高3~4倍),我国1985年对3.2万上海市纺织女工的调查显示SLE的患病率为70.41/10万人。

【病因与发病机制】

红斑狼疮的病因至今尚未肯定,大量研究显示SLE的发病与遗传、内分泌、感染、免疫异常及某些环境因素有关,而CLE的发病主要与环境因素及遗传有关。

(一)系统性红斑狼疮(SLE)

1. 遗传　SLE是一种多基因遗传性疾病,其发病常需要多个基因的共同作用。单一基因(如补体C1q和C4)的缺陷仅见于极少数病例。目前认为HLAⅡ类基因较Ⅰ类基因与SLE的相关性更为明显。遗传方面的危险因素列于表22-3-1。

华山医院皮肤科研究过一些影响汉族SLE患者生存率的轻型、重型SLE临床表现,并以这些临床表现为指标,进一步研究与HLA等位基因的关系,结果发现与重型SLE相关的等位基因有DQA1*0101、DQB1*0201、*0302、*0303、*0401、*0501、*0601和DRB1*1501;与轻型SLE相关的等位基因有DQA1*0501、DRB1*0301、

表 22-3-1　SLE 的遗传危险因素

单卵孪生发病一致率达 14%～57%
一级亲属中自身抗体和 T 抑制细胞功能异常者占 5%～12%
频率增加：HLA-B8，DR2，DR3，DQA1，DQB1，C2，C4(特别是 C4A)，CR1 缺陷，Fc 受体基因，IgG 某些基因，T 细胞受体(TCR)基因，染色体某些区域 1q41-42、1q23
自身抗体与基因的关联： 抗 DNA 与 DR2，DR3，DR7，DQB1 抗 Sm 与 DR4，DR7，DQW6 抗 RNP 与 DQW5，DQW8 抗 Ro/SSA 与 DR2，DR3，DQA1/DQB1，C2D 抗 La/SSB 与 DR3，DQW2，3 抗心磷脂抗体与 DR4，DR7，DR53，DQW7

DRB3 * 0202 和 DRB3 * 0301。单倍型分析又发现，DQA1 * 0301-DQB1 * 0302、DQB1 * 1501-DQA1 * 0102-DQB1 * 0303 和 DRB1 * 1501-DQA1 * 0103-DQB1 * 0303 与肾脏损害有关，即重型 SLE。神经精神症状或抗 dsDNA 抗体升高或补体降低或白细胞减少等各种临床表现也有它们各自相关的单倍型。

SLE 相关的单核苷酸多态性位点主要位于免疫反应相关基因的非编码区。研究发现：

(1) 这些基因中，一些基因与多种自身免疫病相关，如 STAT4 和 PTPN22 同时参与 SLE、类风湿关节炎、糖尿病的发病。

(2) CD3-ζ 和 PP2Ac 基因多态性导致的表达产物改变能够引起 SLE 患者 T 细胞功能异常。

(3) TNIP1、PRDM1、JAZF1、UHRF1BP1 和 IL10 是 SLE 的易感基因。

(4) C4、FCGR3B 和 TLR7 基因拷贝数改变与病情相关。

2. 内分泌因素

(1) 性激素及其代谢异常：在 SLE 患者中，育龄期女性的患病率比同龄男性高 9～15 倍，而青春期前和绝经期后的女性患病率仅略高于男性，这与育龄期女性雌激素与雄激素比值显著增高有关。实验表明雌激素能增加抗 dsDNA 抗体生成并使其从 IgM 型转化为 IgG 型；降低巨噬细胞的吞噬功能，影响免疫复合物的清除；并可诱导 Ro/SSA 和 La/SSB 在角质形成细胞膜上的表达增强。Lahita 的研究显示，雌二醇的代谢产物 16α-羟雌酮在 SLE 患者中显著增高，在 SLE 的发病中较雌二醇更为重要。在雄激素方面：给予狼疮鼠睾酮可减轻狼疮症状；SLE 患者服用十一酸睾酮可使病情稳定较长时间。据报道，睾酮 C17 位氧化后转化为较弱的雄性激素雄烯二酮，治疗女性 SLE 起效更快。SLE 性激素代谢异常与体内微粒体同工酶遗传缺陷有关，因而也是与遗传相关的。

(2) 雌激素受体(estrogen receptor，ER)：现证实，胸腺组织和非胸腺淋巴样组织、骨髓组织、巨噬-巨红细胞系统、内分泌系统、中枢神经系统和具有免疫调节功能的下丘脑腹侧核等处均具有丰富的 ER。华山医院曾对 SLE 患者外周血淋巴细胞的 ER 容量作定量测定，发现活动期患者 ER 容量显著高于静止期患者。

(3) 催乳素(PRL)和生长激素(GH)：PRL 属于生殖激素，由 198 个氨基酸组成。免疫学研究显示，胸腺、骨髓、脾、淋巴结和外周血单个核细胞上表达 PRL 和 PRL 受体。GH 为非生殖激素，由 191 个氨基酸组成，与 PRL 在一级结构和免疫调节功能等方面具有非常多的相似性。华山医院皮肤科的研究显示：①血清高 PRL、高 GH 水平和外周血高 PRL 受体、高 GH 受体容量等与病情活动度相关。②PRL和 GH 可刺激 SLE 患者的 B 淋巴细胞分泌抗-dsDNA 抗体，其 IgG 型抗体水平显著高于正常人。③体外试验显示，活动期 SLE 在 PRL 和 GH 干预后分泌 Th2 型细胞因子的能力增强。④采用具有抑制 GH 功能的奥曲肽(octreotide)治疗初发的、未经其他药物治疗的 SLE 有效。

3. 环境因素　药物可通过引起 DNA 低甲基化而诱导狼疮发生。此外，紫外线照射和吸烟也是狼疮的危险因素。紫外线照射可诱发或加重 SLE 患者的皮肤损害和系统累及；吸烟者发生狼疮的危险性是不吸烟者的 7 倍，但早期被动吸烟并不增加女性成年后发生 SLE 的风险。EB 病毒作为 SLE 的可能病因近年来一直被广泛关注。研究发现，SLE 患者感染 EB 病毒后的病毒载量较正常人高；EB 病毒核抗原 1 和狼疮自身抗原 Ro 在分子结构上具有相似性；SLE 患者的 $CD8^+$ T 细胞不能有效清除被 EB 病毒感染的 B 细胞。

4. 表观遗传学对基因的表达调控　基因的表达受 DNA 甲基化和组蛋白乙酰化的调控。肼屈嗪和普鲁卡因胺可通过抑制 DNA 甲基化诱导狼疮发生。已发现 SLE 患者的 ITGAL、CD40LG、CD70 和 PPP2CA 基因调控序列存在 DNA 低甲基化。组蛋白去乙酰化酶可与 IL2 启动子结合而抑制其表达。曲古霉素 A(一种组蛋白去乙酰化酶抑制剂)可改善 SLE 患者的 T 细胞功能，进而缓解狼疮鼠的病情。

5. 免疫异常　具有 LE 遗传素质的个体在上述致病因素的作用下，产生了多种免疫异常。如自身抗体、免疫复合物、自身反应性或炎症性 T 细胞以及炎症性细胞因子的产生，炎症反应的启动和放大等。这些异常引起相应器官的损伤，导致疾病的发生和加重。研究表明，IL-2 水平下降使细胞毒性 T 细胞的活力减弱，从而增加感染的风险，这是 SLE 发病和死亡的主要原因；同时，IL-2 的缺乏还可抑制活化诱导细胞死亡(AICD)的发生，从而延长 SLE 患者自身反应性 T 细胞的寿命。

IL-17 在抗细菌和真菌感染的免疫反应中起着重要作用。$CD4^+$ T 细胞高百分比和 $CD3^+CD4^-CD8^-$ T 细胞的

增加使 IL-17 生成增加。这些类型的细胞常归巢至肾脏，导致狼疮性肾炎的发生。狼疮易感小鼠的研究支持 IL-17 在 SLE 发病中的作用。

SLE 患者 T 细胞黏附分子 CD44 的表达异常升高。另外 T 细胞对 CXCL12 的趋化反应增强(很可能与 CXCR4 受体的表达增多有关)使得 T 细胞易迁移至炎症器官。

活动期 SLE 患者外周血中与疾病活动相关的幼稚 B 细胞显著减少，而浆细胞显著增多。我们知道，所有 B 细胞亚群都能促进自身抗体的产生，因此 B 细胞是疾病发生的关键点，其中除了产生自身抗体、介导组织损伤外，还能够处理和呈递抗原(包括自身抗原)给 T 细胞，从而促进疾病的发生。

SLE 患者外周血淋巴细胞凋亡增加，释放大量核小体。在凋亡过程中，DNA-组蛋白复合物发生 DNA 片段化、磷酸化、乙酰化和甲基化等修饰，暴露隐蔽的抗原决定簇，机体免疫耐受随之被解除，自身反应性辅助性 T 细胞大量增殖并分泌细胞因子，随后 B 细胞增殖，产生抗-DNA 和抗-组蛋白等多种自身抗体。

22

(二) 皮肤型红斑狼疮(CLE)　皮肤型红斑狼疮的发生主要与环境及遗传因素有关。既往研究表明：

1. 紫外线暴露与 CLE 皮损的发生密切相关，这可能与紫外线参与抗原表达调节和炎症诱导相关。UVB 照射可诱导 Ro/SSA、La/SSB 和钙网织蛋白等自身抗原由表皮角质形成细胞的内部转移至细胞表面，进而引起自身免疫反应。此外，UVB 照射还促使表皮角质形成细胞合成 TNF-α、IL-6、IL-8 和 IL-10 等多种细胞因子，促使角质形成细胞上细胞间黏附分子-1(ICAM-1)表达升高，进而促进白细胞归巢至皮肤组织。

2. 位于人类第 6 对染色体短臂上的主要组织相容性复合物(MHC)基因参与 CLE 的免疫反应调节。具有特定基因单元型的患者，如 HLA-Cw7、DR3、DQw1 和 HLA-B7、Cw7、DR3，其发生 DLE 的几率最高(相对危险度为 7.4)，而 HLA B8、DR3、DRw52 单元型与 SCLE 及抗 Ro/SSA 抗体的生成相关。

3. 在某些免疫缺陷的状态下，CLE 的发病率升高。例如，C1q 缺陷的患者可发生 LE 样光敏性皮疹，而几乎所有的 C1q 纯合子遗传缺陷患者将发生 SLE 样综合征(主要表现为皮肤黏膜发疹，皮损类型不一，有时还可伴发肾小球肾炎)。

【病理】

SLE 的基本病理变化包括结缔组织黏液样水肿、纤维蛋白样变性和坏死性血管炎。

皮肤病理改变主要包括表皮萎缩，基底细胞液化变性，真皮上部嗜色素细胞增加，胶原纤维水肿和纤维蛋白样变性，血管和皮肤附属器周围成片淋巴细胞、少数浆细胞和组织细胞的浸润，血管壁炎性改变等。基底膜带免疫球蛋白和(或)补体的沉积(即狼疮带形成)为特征性表现。

肌肉以横纹肌累及为主。肌束间和肌束内结缔组织呈小病灶性纤维蛋白样变性，部分肌纤维亦可有不同程度的变性。

肾脏中以肾小球最先受累，后出现肾小管病变。主要表现为肾小球毛细血管壁纤维蛋白样变性或局灶性坏死，内有透明血栓和苏木素小体；或毛细血管袢基底膜分节状增厚，形成"铁丝圈"样损害，为 DNA、抗 DNA 抗体、补体和纤维蛋白等的沉积。除了毛细血管病变外，肾小球细胞数目亦可增多，主要为系膜细胞增生。肾小球囊壁上皮细胞可增生形成新月体。晚期病例肾小球纤维组织增多、血管闭塞、甚或与囊壁粘连而纤维化。国际肾脏病学会/肾脏病理学会(ISN/RPS)和世界卫生组织(WHO)将狼疮性肾炎分为六型：Ⅰ型为正常或微小病变型；Ⅱ型为系膜增殖型；Ⅲ型为局灶节段增殖型；Ⅳ型为弥漫增殖型；Ⅴ型为膜型；Ⅵ型为肾小球硬化型。

心脏及心包结缔组织发生纤维蛋白样变性伴淋巴细胞、浆细胞、组织细胞和成纤维细胞的浸润。心肌变化与横纹肌相似。心内膜炎为心内膜的结缔组织先后发生局灶性纤维蛋白样变性淋巴细胞和成纤维细胞增生及纤维形成等所致。如此反复发生，形成疣状心内膜炎，若累及瓣膜和乳头肌可影响瓣膜功能(以二尖瓣损害率最高)，称 Libman-Sacks 综合征。

肺病变初起为肺小血管炎和肺小血管周围炎，以后波及肺间质和实质，为间质肺泡壁和毛细血管的纤维蛋白样变性、坏死和透明性变，伴有淋巴细胞和浆细胞浸润。

神经系统可见小血管、毛细血管内皮细胞增殖和淋巴细胞等浸润。有广泛的微血栓和局限性软化灶等。已发现脉络膜丛上可有免疫球蛋白和补体免疫复合物的沉积，脑脊液中可有 DNA 和抗 DNA 免疫复合物。

脾脏常有包膜纤维增厚，滤泡增殖，红髓内浆细胞增多，中心动脉出现特殊纤维化(即动脉周围出现又厚又密的同心状胶原纤维硬化环，称洋葱脾)。

【临床表现】

(一) 皮肤型红斑狼疮(cutaneous lupus erythematosus, CLE)临床表现

Gilliam 根据皮损是否具有特征性的狼疮组织表现将 CLE 分为 LE 特异性皮损(LE-specific skin lesions)和非 LE 特异性皮损(LE-nonspecific skin lesions)两类。

1. 红斑狼疮特异性皮损(LE-specific lesions)

(1) 慢性皮肤型红斑狼疮(chronic cutaneous lupus erythematosus，CCLE)：包括盘状红斑狼疮(discoid lupus erythematosus，DLE)、疣状红斑狼疮(又称增殖性红斑狼疮或肥厚性红斑狼疮)、深部红斑狼疮(又称狼疮性脂膜炎)和肿胀性狼疮 4 型。在慢性皮肤型红斑狼疮皮损中，局限性 DLE 进展为 SLE 的几率约为 5%，泛发性 DLE 进展为

SLE 的几率约为 20%，而狼疮性脂膜炎和肿胀性狼疮很少进展为 SLE。

DLE 的原发损害为边界清楚的盘状红色斑疹或斑片，直径在几毫米至 15cm 不等，伴有轻、中度脱屑。随着皮损的进展，其表面皮屑逐渐变为灰白色，增厚并与皮肤黏着，或堆积在扩张的毛囊口形成角栓（即毛囊角栓）。去除表面鳞屑可见圆锥形角栓，称为“毯钉征”。随后皮损缓慢向外周呈离心性扩张，皮损外围炎症活动伴色素沉着，皮损中央则逐渐萎缩形成瘢痕，可伴毛细血管扩张和色素减退。瘢痕形成和（或）萎缩是 DLE 皮损区别于亚急性皮肤型红斑狼疮的重要特征，可见于半数以上的患者。DLE 皮损好发于面部、头皮、耳、颈前 V 形区和上臂伸侧等处。若皮损局限在头颈部，称局限性 DLE，若同时累及颈部以下的区域，称泛发性 DLE。

（2）亚急性皮肤型红斑狼疮（subacute cutaneous lupus erythematosus，SCLE）：SCLE 常与抗 Ro/SSA 抗体有关。SCLE 可发生于 SLE 患者，亦可由药物引起或与干燥综合征、补体缺陷病等相关。皮损主要包括银屑病样皮疹和环状皮疹两种，好发于颈前 V 区、上胸部、肩背、上臂和前臂的伸侧以及手背、指背等曝光部位。

（3）急性皮肤型红斑狼疮（acute cutaneous lupus erythematosus，ACLE）：是指在系统性疾病急性活动状态下发生的局限性或泛发性皮损。有时皮疹会非常严重，类似中毒性表皮坏死松解症样表现。

1）局限性 ACLE：一般在系统性症状出现前数周或数月发生，表现为面颊颧部的水肿性红斑，跨越鼻梁形成“蝶形红斑”。皮损境界非常清楚，一般不累及鼻唇沟区域，患者常自以为是“日晒伤”。此种红斑与光过敏的关系非常密切，常发生于系统性疾病的活动期，提示病情活动。

2）泛发性 ACLE：见于 5%～10% 的 SLE 患者。它表现为广泛分布的麻疹样疹或发疹性皮损，由多个红斑、丘疹相互融合，对称发生，渐扩展至全身，常有掌跖、手背和指背等处的累及。ACLE 皮损以曝光部位较为显著，手部皮疹常避开指（趾）关节，而仅累及指（趾）节处皮肤。泛发性 ACLE 可与面颊疹共存。皮损消退后留有色素沉着。

3）中毒性表皮坏死松解症样 ACLE（TEN-like ACLE）：红斑狼疮和其他免疫激活状态（如结缔组织病、移植物抗宿主反应、恶性肿瘤和 HIV 感染等）会增加药物毒副反应发生的风险。目前已有不少关于 TEN 样 LE 的报道，皮损在数周或数月内逐渐发生，不伴严重的系统累及，既往无服药史。TEN 样 ACLE 患者一般有 SLE 病史、ANA、抗 Ro/SSA 抗体或类风湿因子阳性。很多人认为这种类型的急性狼疮皮损提示病情活动。TEN 样 ACLE 是界面性皮炎扩展引起侵袭性炎症性表皮基底层损伤的结果。由于多数具有 ACLE 皮损的患者既往有 SLE 病史或即将进展为 SLE，所以这类患者发生 SLE 的几率及潜在致死率均很高，临床医师对此应保持高度警惕。

2. 非红斑狼疮特异性皮损（LE-nonspecific lesions）　该类皮损在组织学上不具有苔藓样组织反应/交界面皮炎等 LE 特征性表现，多见于 SLE 患者（皮损情况可反映疾病活动程度），亦可出现于其他自身免疫病。非 LE 特异性皮损与 SLE 的关联度较 LE 特异性皮损高，可反映疾病活动情况，以小血管皮肤白细胞破碎性血管炎常见，表现为下垂部位的可触性紫癜或荨麻疹型血管炎。此外光过敏、口腔溃疡、非瘢痕性脱发、甲周毛细血管改变、丘疹结节性黏蛋白沉积症和大疱性红斑狼疮等亦可见到（表 22-3-2）。

表 22-3-2　非红斑狼疮特异性皮损

1. 光过敏
2. 口腔溃疡
3. 非瘢痕性脱发
   - 静止期脱发
   - 狼疮发
   - 斑秃
4. 血管炎
   - 小血管白细胞破碎性血管炎
     - i　可触性紫癜
     - ii　荨麻疹型血管炎
   - 结节性动脉周围炎
5. 血管病
   - Degos 病（恶性萎缩性丘疹病）样皮疹
   - 白色萎缩样皮疹
   - 抗磷脂综合征
   - 网状青斑
   - 血栓性静脉炎
   - 雷诺现象
   - 红斑肢痛症
6. 甲和毛细血管改变
7. 丘疹结节性黏蛋白沉积症
8. 大疱性红斑狼疮
9. 间质肉芽肿性皮炎
10. 指端硬化
11. 类风湿结节
12. 皮肤钙化
13. 皮肤松弛症
14. 多形红斑
15. 腿部溃疡
16. 黑棘皮病（B 型胰岛素抵抗）

（二）系统性红斑狼疮（SLE）临床表现　SLE 的临床表现复杂多样。多数呈隐匿起病，开始仅累及 1～2 个系

统，表现为轻度的关节炎、皮疹、隐匿性肾炎和(或)血小板减少性紫癜等。随着疾病的进展，多数患者逐渐出现多系统损害，仅有少数患者长期稳定在亚临床或轻型狼疮状态。SLE的自然病程多表现为病情的加重与缓解交替。

1. 皮肤和黏膜　约80%～85%的SLE患者有皮疹。鼻梁和双侧颧颊部呈蝶形分布的水肿性红斑是SLE的特征性改变(图22-3-1)。其他皮肤损害包括光过敏、脱发、甲周红斑和指(趾)甲远端弧形斑、盘状红斑、结节性红斑、脂膜炎、网状青斑和雷诺现象等。颜面部蝶形红斑、甲周红斑和指(趾)甲远端弧形斑具有特征性，常出现较早，是早期诊断SLE的重要依据。另一种损害为斑丘疹，有疼痛或瘙痒感，局部发生或泛发，有时呈丘疹或毛囊性丘疹表现，有时可在原有红斑或正常皮肤上出现水疱、大疱或血疱，疱液初起清澈后变混浊，亦可为血性，疱壁紧张，溃破后形成糜烂、溃疡、结痂和瘢痕；多见于面部和其他暴露部位，日光曝晒是主要促发因素。上述损害消退后，可继发表皮萎缩、色素沉着或角化等。有时可见瘀点、瘀斑、网状青斑、结节(约10%)等表现。此外，还可有指(趾)坏疽、足背坏疽等结节性多动脉炎表现。皮疹有时可呈荨麻疹样，持续数天不消退，不伴瘙痒，是白细胞破碎性血管炎的一种。少数患者还可有红斑肢痛症、弥散性血管内凝血等，多见于终末期。其他尚有杵状指、雷诺现象和脱发。脱发呈弥漫性或以前额部为著，头发失去光泽和油腻，呈枯黄状，易折断脱落，长短参差不齐，于缓解期毛发可再生。约1/3患者有光过敏现象。黏膜损害累及唇、颊、硬腭、齿龈、舌和鼻腔，约占20%，常伴有毛细血管扩张性红斑或弥漫性潮红，其上可见点状出血、糜烂，少数有水疱和溃疡等。



图22-3-1　系统性红斑狼疮典型皮疹

2. 发热　是SLE常见的全身症状，占92%以上。SLE的热型不一，以长期低热较为多见，既可为首发症状，也可为伴发症状。

3. 骨、关节、肌肉　90%以上的患者有关节症状，主要为对称性多关节炎，常累及指(趾)关节。有关节肿胀和疼痛，但一般不引起骨质破坏。5%～40%的患者可发生无菌性骨坏死，其中以股骨头坏死最为常见，单侧或双侧肱骨头、胫骨头和胫骨嵴等亦可累及。此外，SLE患者还可有肌肉疼痛和显著的乏力感。

4. 肾　50%～70%的SLE患者在病程中会出现肾脏受累，主要表现为肾炎或肾病综合征。肾炎时尿内出现红细胞、白细胞、蛋白和管型，肾功能测定早期往往正常，逐渐进展，后期可出现尿毒症。肾活检显示几乎所有SLE均有肾脏病理学改变。因此，有条件的狼疮性肾炎患者均应作肾活检。肾活检的价值在于：①依病理分型特征进行鉴别诊断与预后判断；②协助判断狼疮性肾炎活动性及病变程度，制定个体化治疗最佳药物、配伍和剂量；③重复肾活检可判断疗效，以指导进一步调整治疗方案。狼疮性肾炎对SLE的预后影响甚大，肾功能衰竭是SLE的主要死亡原因之一。

5. 心血管　约70%的患者有心脏病变。心包炎最多见，主要为干性纤维素性心包炎，若壁层和脏层心包相互粘连，可造成缩窄性心包炎。心包炎也可有少量积液，但心脏压塞少见。患者除心前区不适及气急外，最主要的症状是心前区疼痛和心包摩擦音，部分患者可有心影增大、心音减弱等。行超声心动图检查可明确诊断。其次是心肌炎，患者可有气短、心前区疼痛、心动过速、心音减弱、奔马律、脉压小等，继之出现心脏扩大，导致心力衰竭。心电图可有相应改变，如低电压、ST段抬高、T波低平或倒置、PR间期延长等。亦可无症状而在某种诱因下突然发生心肌炎。SLE还可发生心内膜炎，常与心包炎并存。典型的疣状心内膜炎(Libman-Sach心内膜炎)症状一般不明显，目前临床上较少见。当病变累及瓣膜时，最常见二尖瓣受累，偶尔可同时累及主动脉瓣和三尖瓣，引起瓣尖乳头肌粘连变形，造成瓣膜狭窄或闭锁不全。心内膜血栓可脱落引起栓塞。心内膜炎还可并发感染性心内膜炎。

心律失常常见，可呈房性、室性期前收缩和快速心率，以及各级房室传导阻滞。主要由于心肌炎或全心炎症扩展侵犯房室束或左右束支或冠状动脉炎使窦房结、房室结和房室束附近动脉管腔变窄，促使传导系统产生局限性退行性变所致。

约50%病例可发生动脉炎和静脉炎。比较常见的为锁骨下静脉的血栓性静脉炎，少数可出现冠状动脉炎，表现为心绞痛和心电图ST-T改变，甚至出现急性心肌梗死。除冠状动脉炎外，长期使用糖皮质激素加速动脉粥样硬化，以及抗磷脂抗体导致动脉血栓形成可能是冠状动脉病变的另外两个重要原因。

部分病例还可有周围血管病变，如血栓闭塞性脉管炎和游走性静脉炎等。

6. 呼吸系统　常见胸膜炎，有时可合并胸腔积液，多为渗出液。狼疮性肺炎的影像学特征是阴影较广且易变；若伴发肺间质病变可有肺间质毛玻璃样改变和慢性肺间质纤维化。患者常有活动后气促、干咳和低氧血症。肺功能

检查显示肺泡弥散功能下降。肺动脉高压和弥漫性出血性肺泡炎是重症 SLE 表现。

7. 神经系统　往往在急性期或终末期出现。轻者仅有偏头痛、性格改变、记忆力减退或轻度认知障碍；重者可表现为脑血管意外、昏迷或癫痫持续状态等，病情严重者可导致死亡。在除外感染、药物等继发因素的情况下，结合影像学、脑脊液、脑电图等检查可诊断神经精神性狼疮。以弥漫性高级皮质功能障碍为表现的神经精神性狼疮，多与抗神经元抗体、抗核糖体 P 蛋白（Ribonsome P）抗体相关；有局灶性神经定位体征的神经精神性狼疮，又可进一步分为两种情况：一种伴有抗磷脂抗体阳性；另一种常有全身血管炎表现和明显病情活动。在治疗上应有所侧重。横贯性脊髓炎在 SLE 不多见，主要表现为下肢瘫痪/无力伴病理征阳性。脊髓的磁共振检查有助于明确诊断。

8. 消化系统　约 40%的病例有消化道症状，常见食欲减退、吞咽困难、恶心、呕吐、腹痛、腹泻、腹水、便血等。腹痛可能与肠系膜血管炎、蛋白丢失性肠炎、急性胰腺炎等有关。多为脐周隐痛，严重时可出现外科急腹症。约 10%～30%的病例有肝脏病变，表现为肝肿大、黄疸和肝功能异常等。Runyon 认为，SLE 患者的 ALT、AST、r-GT、AKP 和胆红素水平高于正常值 2 倍时提示有肝脏炎症。

9. 造血系统　贫血常见，多为正细胞正色素性贫血。短期内出现重度贫血常是自身免疫性溶血所致，多有网织红细胞升高，Coomb 试验阳性。SLE 可出现白细胞减少，一般为粒细胞和（或）淋巴细胞减少。活动期 T、B 淋巴细胞的绝对数和相对数显著下降，并且 T 淋巴细胞的下降程度与疾病活动度平行。T 淋巴细胞的减少与细胞免疫功能减退或抗淋巴细胞抗体有关。B 淋巴细胞虽数目下降，但其功能反而增强。此外，治疗 SLE 的细胞毒药物也常引起白细胞减少，这点在临床实践中需特别注意。血小板减少与血清中存在抗血小板抗体、抗磷脂抗体以及骨髓巨核细胞成熟障碍有关。部分患者在起病初期或疾病活动期伴有淋巴结肿大和（或）脾肿大。

10. 淋巴网状系统　约半数患者有局部或全身淋巴结肿大，以颈、腋下浅表淋巴结肿大较多见。肿大淋巴结一般无压痛，质软，病理检查示慢性非特异性炎症。约 1/3 患者有肝大，极少引起黄疸和肝硬化。1/5 病例有脾大。

11. 眼　包括结膜炎、葡萄膜炎、眼底改变、视神经病变等。20%～25%的患者有眼底改变，包括眼底出血、视盘水肿，视网膜渗出物有细胞样体出现在眼底中心血管附近，呈圆形或卵圆形的白色混浊物，是继发于小血管闭塞引起的视网膜神经变性灶，一般是可逆的。其他可有眼底出血、玻璃体内出血和巩膜炎等。

12. 其他　SLE 常继发干燥综合征。有学者发现，约 90%的患者有外分泌腺（如泪腺、唾液腺）受累，表现为口、眼干燥，血清抗 Ro/SSA 和抗 La/SSB 抗体常阳性。部分患者可有腮腺肿胀，提示 SLE 病情活动。SLE 还可与其他结缔组织病如皮肌炎、硬皮病和类风湿关节炎等重叠。除此之外，SLE 还可合并其他自身免疫病如重症肌无力、桥本甲状腺炎、天疱疮、类天疱疮、Behcet 病和卟啉病等。

几种特殊类型的狼疮如下：

1. 药物性狼疮（drug-induced lupus）　其与 SLE 的区别在于：①发病年龄较大；②临床表现少，较少累及肾、皮肤和神经系统，而以胸膜、肺和心包受累较多；③抗组蛋白抗体阳性率可高达 95%，而抗 dsDNA 抗体和抗 Sm 抗体阳性率<5%；④血清补体水平不低；⑤相关药物停用后病情自行缓解。

2. 新生儿红斑狼疮（neonatal lupus erythematosus, NLE）　女性新生儿多见，常在出生后 3 个月内发病。皮损主要表现为环状红斑，好发于头、颈和眶周等暴露部位，有时非暴露部位也可受累。部分新生儿可伴完全性或不完全性房室传导阻滞，此外还可有血小板减少、白细胞减少、溶血性贫血、肝脾肿大和肾小球肾炎等。患婴抗 Ro/SSA 抗体阳性为本病的血清学标志。本病通常为一过性，若仅有皮肤损害，预后较好，多数病例在 6～12 个月内皮损自然消退，只有少数病例渐发展成活动性 SLE，伴有房室传导阻滞者预后较差。

3. 妊娠与 SLE　活动期 SLE 患者妊娠存在流产、早产、死胎和诱发母体病情加重的风险。因此应避免怀孕。若患者不伴重要脏器损害、病情稳定一年或一年以上，细胞毒药物及免疫抑制剂（环磷酰胺、甲氨蝶呤等）停药半年，小剂量激素（≤10mg/d）维持时可考虑怀孕。通常，在妊娠后期至产后 6 周内，患者较易出现病情加重，因此，患者在妊娠期内应适当用药，并且在分娩前适当增加激素剂量。泼尼松在胎盘处可被灭活，不影响胎儿，可作为妊娠期用药；而地塞米松可直接透过胎盘，对胎儿有影响，故一般不建议使用，只有在妊娠后期需促进胎肺成熟时才可选用。环磷酰胺、甲氨蝶呤等免疫抑制剂会影响胎儿生长发育或导致畸胎，故妊娠前需至少停药半年。对于有习惯性流产病史和抗磷脂抗体阳性的孕妇，可口服小剂量阿司匹林（50～100mg/d）和（或）小剂量低分子肝素抗凝以防止流产或死胎。此外，血清抗 Ro/SSA 阳性的患者，在妊娠开始时至分娩后的 6 个月内需注意连续监测胎儿及新生儿，以便及早发现和处理新生儿狼疮。

【实验室检查】

（一）血常规　如上述。

（二）血沉　增快。

（三）血清蛋白　白蛋白降低，α_2 和 γ 球蛋白升高，纤维蛋白原升高，冷球蛋白和冷凝集素可升高。

（四）免疫球蛋白　活动期血 IgG、IgA、IgM 均增高，以 IgG 为著，非活动期患者可正常或轻度升高。有大量蛋白尿的慢性患者，血中 IgG 值可降低。

（五）类风湿因子　20%～40%的病例阳性。

（六）梅毒生物学假阳性反应　2%～15%的病例阳性。

（七）抗磷脂抗体　主要针对磷脂和磷脂辅蛋白的一组自身抗体。临床开展的检测抗体包括抗心磷脂抗体、β_2GPI和狼疮抗凝物三种，与抗磷脂综合征相关，在SLE患者中较多见（前者12%～30%阳性，后者15%～34%阳性）。有抗磷脂抗体的SLE患者常有不典型的表现，抗核抗体常阴性，多有大小动静脉栓塞、狼疮性脑病、肺动脉高压、血小板减少、反复自发性流产等。

（八）LE细胞　活动性SLE，40%～70%阳性。硬皮病和类风湿关节炎约10%阳性。慢性活动性肝炎和普鲁卡因胺、肼屈嗪所致药疹等亦可为阳性，因敏感性差，临床很少开展该项检查。

（九）抗核抗体（ANAs）　这是一组针对细胞核或细胞质内核酸和核蛋白的自身抗体。ANAs免疫检测可用于SLE筛查，其敏感度为95%，特异度为65%。因不同底物所含的抗原不同，所测得的ANA结果也不尽相同，如鼠肝含Ro/SSA抗原量低于HEP-2细胞，故含抗Ro/SSA抗体的血清在鼠肝为底物作ANA测定时呈阴性结果，若改为HEP-2为底物则呈阳性。鉴于正常人和慢性感染患者亦可有低滴度的ANAs，因此，滴度≥1：80者临床意义较大。ANAs滴度与疾病活动度并非完全平行，而取决于患者抗核抗体谱的组成。

荧光核型可见周边型、均质型和斑点型，偶见核仁型。核型与ANA中抗体的种类有关。ANAs主要包括：

1. 抗脱氧核糖核酸（DNA）抗体　包括抗双链DNA（dsDNA）和抗单链DNA（ssDNA）两种。抗dsDNA抗体为SLE特有，与疾病活动度相关，荧光核型示周边型，提示肾损害，预后差，特异度为95%，敏感度为70%。

2. 抗脱氧核糖核酸核蛋白（DNP）及组蛋白抗体　两者免疫荧光核型均为均质型。前者与LE细胞形成有关，SLE阳性率约为70%；后者SLE阳性率约为30%～50%，但药物性狼疮阳性率可达95%以上。

3. 抗核小体抗体（AnuA）　为近年来新发现的抗体，在SLE中，特别是在活动性狼疮和狼疮性肾炎的诊断中敏感度可达69.9%～71%，特异度达97.3%～99%，对于抗ds-DNA和抗Sm抗体均阴性者具有重要意义。

4. 抗生理盐水可提取性核抗原（ENAs）抗体　是一组针对细胞内可提取核抗原的自身抗体。由于该类核抗原可溶于生理盐水中，故将其称为生理盐水可提取的核抗原。实际上ENA也包括了一部分胞质抗原和既在核内又在胞质内的抗原。临床上应用较多者包括：

（1）抗Sm抗体：作用的抗原是U族小分子细胞核核糖核蛋白粒子（UsnRNP）。检测敏感性仅为25%，但特异度高达99%，因此被认为是SLE的标记性抗体。抗Sm抗体与疾病活动度和脏器损害无明显关联。

（2）抗U_1RNP抗体：作用的抗原为U_1snRNP，可在多种炎症性风湿病中出现，SLE阳性率约为40%。高滴度的U_1RNP是诊断混合结缔组织病的重要血清学依据。

（3）抗Ro/SSA和La/SSB抗体：抗Ro/SSA抗体作用抗原为小分子细胞质核糖核蛋白粒子（scRNP）；抗La/SSB抗体作用抗原亦为小分子核糖核蛋白粒子，存在于胞核和胞质内。前者在SLE中的阳性率为30%～40%，在SCLE中的阳性率为63%，由于该抗体能通过胎盘，因而可用于新生儿狼疮的筛查；后者在SLE中的阳性率为10%～20%。抗Ro/SSA和抗La/SSB抗体可引起新生儿狼疮及房室传导阻滞等先天性心脏病。抗Ro/SSA和抗La/SSB阳性的患者多有干燥综合征、光敏感、血管炎、紫癜、淋巴结肿大、白细胞减少和类风湿因子阳性等。

（4）抗核糖体RNP（rRNP）抗体：作用抗原是核糖体大亚基上的3条分子量分别为38kD、16.5kD和15kD的磷酸化蛋白。是SLE的另一个标记性抗体，阳性率为24%。

5. 其他　包括抗Ku抗体、抗内皮细胞抗体、抗中性粒细胞胞质抗体、抗神经元抗体、抗板层素和抗纤维结合蛋白抗体、抗Ⅶ型胶原抗体和抗神经节苷脂抗体等。这些抗体的灵敏度、特异度及其与疾病活动度的关联等仍有待进一步研究。

（十）狼疮带试验（LBT）　皮肤直接免疫荧光显示表皮和真皮连接处局限性免疫球蛋白沉积带。慢性萎缩性或角化过度皮损的荧光带呈团块状，新发的SLE皮损呈颗粒状或细线状，而在SLE正常皮肤呈点彩状。此免疫荧光带为免疫球蛋白（主要为IgG，其次为IgM）与补体（C_3和C_4）在表皮和真皮连接处沉积所致，它存在于76%～92%的SLE和90%的DLE皮损中，也存在于60%的SLE正常皮肤中，但不见于DLE正常皮肤中。

（十一）血清补体测定　约75%～90%的SLE患者血清补体减少，以C_3、C_4为主。活动期患者更为显著。类风湿关节炎、皮肌炎和硬皮病一般不出现补体水平下降，可借此与SLE区别。

（十二）毛细血管镜检查　SLE患者手指甲皱襞和舌尖微循环可出现多种障碍，表现为：①微血管袢增多，微血管张力较差，微血管扩张特别是静脉臂扩张较显著，甚至有巨血管出现；②微血流障碍，如血色暗红，微血管袢顶淤血，袢内血细胞聚集，流速减慢或淤滞等；③微血管周围有渗出和出血等。

【诊断】

DLE的诊断主要依据皮疹特点及皮肤病理检查，诊断困难者可作免疫荧光带试验。SCLE的诊断主要依据皮疹特点和抗Ro/SSA、抗La/SSB抗体阳性。ACLE的诊断主要依据皮疹特点、病史和实验室检查。

SLE累及多脏器，病情复杂多变，诊断有时比较困难，特别是无皮疹或早期症状不典型者。根据病史、体格检查

和实验室检查，发现有多系统受累表现特别是有特异性自身免疫证据者，应警惕狼疮。目前普遍采用美国风湿病学会(ACR)1997年推荐的SLE分类标准(表22-3-3)。符合该分类标准11项中的4项或4项以上者，在除外感染、肿瘤和其他结缔组织病后，可诊断SLE。其敏感性和特异性分别为95%和85%。

表22-3-3　美国风湿病学会(ACR)1997年修订的SLE分类标准

1）颊部红斑：固定红斑，扁平或高起，在两颧突出部位红斑
2）盘状红斑：片状高起于皮肤的红斑，黏附有角质脱屑和毛囊栓；陈旧性病变可发生萎缩性瘢痕
3）光过敏：对日光有明显的反应，引起皮疹，从病史中得知或医师观察
4）口腔溃疡：经医师观察到的口腔或鼻咽部溃疡，一般为无痛性
5）关节炎：非侵蚀性关节炎，累及2个或更多的外周关节，有压痛、肿胀或积液
6）浆膜炎：胸膜炎或心包炎
7）肾脏病变：尿蛋白＞0.5g/24小时或＋＋＋，或管型(红细胞、血红蛋白、颗粒或混合管型)
8）神经病变：癫痫发作或精神病，除外药物或已知的代谢紊乱
9）血液学疾病：溶血性贫血或白细胞减少，或淋巴细胞减少，或血小板减少
10）免疫学异常：抗dsDNA抗体阳性，或抗Sm抗体阳性，或抗磷脂抗体阳性(包括抗心磷脂抗体、或狼疮抗凝物、或至少持续6个月的梅毒血清试验假阳性三者中具备一项阳性)
11）抗核抗体：在任何时间和未用药物诱发"药物性狼疮"的情况下，抗核抗体滴度异常

注：该诊断标准的11项中，符合4项或4项以上者，在除外感染、肿瘤和其他结缔组织病后，可诊断为系统性红斑狼疮，同时具备第7条肾脏病变者，可诊断为狼疮性肾炎

临床上可能会遇到诊断依据不足四项的早期不典型SLE病例，可表现为：原因不明的反复发热，抗炎退热治疗往往无效；反复发作的关节痛和关节炎，持续多年而不产生畸形；持续性或反复发作的胸膜炎、心包炎；抗生素或抗结核治疗不能治愈的肺炎；不能用其他原因解释的皮疹[如面部及肩背部的DLE损害、指(趾)间出现红斑、瘀点或瘀斑等]，网状青斑，雷诺现象；肾脏疾病或持续不明原因的蛋白尿；血小板减少性紫癜或溶血性贫血；不明原因的肝炎；反复自然流产或深静脉血栓形成或脑卒中发作，等等。对于以上不典型表现，需提高警惕，必要时可进一步查血清补体C_3和C_4、抗磷脂抗体，甚至狼疮带试验等以辅助诊断。

需要特别强调的是，在ACR 1997年修订的分类标准中，免疫学异常和高滴度抗核抗体更具有诊断意义。因此，对于出现免疫学异常的患者，即使不够诊断SLE，也应密切随访，以便及早明确诊断及时治疗。

【病情评估及预后】

(一) 病情活动的表现　SLE的各种临床症状，特别是新近出现的症状，与疾病活动相关。此外，多数与SLE相关的实验室指标也可提示病情活动。SLE病情活动的主要表现有：中枢神经系统受累(可表现为癫痫、精神病、器质性脑病、视觉异常、脑神经病变、头痛、脑血管意外等，但需排除中枢神经系统感染)、肾脏受累(包括管型尿、血尿、蛋白尿、白细胞尿)、血管炎、关节炎、肌炎、发热、皮肤黏膜表现(如新发红斑、脱发、黏膜溃疡)、胸膜炎、心包炎、低补体血症、DNA抗体滴度增高、血三系减少(需除外药物所致的骨髓抑制)及血沉增快等。目前国际上通用的几个用于评估SLE病情活动性的标准包括BILAG、SLEDAI和SLAM等，其中以BILAG和SLEDAI最为常用。

(二) 病情轻、重度评估　轻型SLE指诊断明确或高度怀疑者，但临床稳定且无明显内脏损害。所有系统BILAG评分为C类或D类，SLEDAI积分＜10分。中度活动型狼疮是指有明显重要脏器累及且需要治疗的患者，BILAG评分B类(≤2系统)，或SLEDAI积分在10～14分。重型SLE是指狼疮累及重要脏器，任何系统BILAG评分至少1个系统为A类和(或)＞2个系统达到B类者，或SLEDAI≥15分。具体而言包括：

1. 心脏　冠状动脉血管受累、Libman-Sacks心内膜炎、心肌炎、心脏压塞、恶性高血压。

2. 肺脏　肺动脉高压、肺出血、肺炎、肺梗死、肺萎缩、肺间质纤维化。

3. 消化系统　肠系膜血管炎、急性胰腺炎。

4. 血液系统　溶血性贫血、粒细胞减少(WBC＜1000/mm^3)。

5. 肾脏　肾小球肾炎持续不缓解、急进性肾小球肾炎、肾病综合征。

6. 神经系统　抽搐、急性意识障碍、昏迷、脑卒中、横贯性脊髓炎、单神经炎/多神经炎、精神性发作、脱髓鞘综合征。

7. 其他　包括皮肤血管炎、严重弥漫性皮损、溃疡、大疱、肌炎、非感染性高热有衰竭表现等。

狼疮危象指急性且危及生命的重症 SLE，如急进性狼疮性肾炎、严重的中枢神经系统损害、严重的溶血性贫血、血小板减少性紫癜、粒细胞缺乏症、严重心脏损害、严重狼疮性肺炎/肺出血、严重狼疮性肝炎、严重血管炎等。

进行 SLE 活动性和病情轻、重度的评估有助于确立合理有效的治疗方案。

（三）预后　虽然 SLE 目前仍无法根治，但是随着诊疗水平的日益提高，患者的预后与过去相比已有显著提高。据最新资料显示，SLE 的 1 年存活率为 96%，5 年存活率为 90%，而 10 年存活率也已超过 80%。急性期患者死亡的主要原因是多脏器严重损害和感染，特别是伴有严重神经精神性狼疮和急进性狼疮性肾炎的患者，病死率较高；慢性肾功能不全和药物（特别是长期使用大剂量激素）的不良反应，包括冠状动脉粥样硬化性心脏病等，是 SLE 远期死亡的主要原因。

【治疗】

（一）患者宣教

1. CLE 患者　对初发 SCLE 患者必须首先除外药物诱发可能，对肼屈嗪、普鲁卡因胺、青霉胺、抗生素和磺胺类药物等应合理使用。应劝诫患者戒烟，因为吸烟不仅增加 CLE 的患病风险，而且还会影响抗疟药的疗效。患者应注意避免日光曝晒或紫外线照射，使用防晒霜和遮光衣物等。

2. SLE 患者　鼓励患者树立乐观情绪，正确认识疾病，消除恐惧心理，建立战胜疾病的信心；生活规律化，注意劳逸结合，适当休息，预防感染；教育患者理解规则用药和长期随访的意义和必要性，学会自我认识疾病活动的征象，遵从医嘱，配合治疗；嘱咐患者避免各类诱因刺激，如急慢性感染、紫外线暴露、某些口服药物和刺激性外用药等，坚持使用防晒霜和遮光衣物，女性患者还应注意避孕，特别是活动期或伴严重脏器损害的患者。

（二）药物治疗　SLE 目前没有根治的办法，但合理有效的治疗方案可使大多数患者达到病情缓解。早期诊断和早期治疗，可以避免或延缓组织脏器发生不可逆性损害，有助于改善预后。由于 SLE 患者间个体差异较大，临床医师应根据病情的轻重程度，评估治疗的风险和效果，选择最佳方案。因此，总的治疗原则：一是个体化，二是权衡风险/效果比。

1. 轻型 SLE 的药物治疗　患者病情活动，但无明显内脏损害，仅有发热、皮疹、光过敏、关节炎或轻度浆膜炎等，可选用以下药物。用药期间应注意避免感染、过敏、妊娠、生育和环境变化等因素而致病情加重。

（1）局部用药：对于少量局限性皮损，可使用中效至超强效的糖皮质激素软膏和钙神经素抑制剂（如 0.1%他克莫司软膏和 1%吡美莫司霜剂）。面部皮疹应尽量避免使用强效激素类外用药，一旦使用，疗程不应超过一周。

（2）抗疟药：可控制皮疹和减轻光敏感，常用磷酸氯喹 0.25～0.5g/d 或硫酸羟基氯喹 0.2～0.4g/d。注意眼底随访，有心动过缓或传导阻滞者禁用。

（3）沙利度胺：对抗疟药不敏感的顽固性皮损可选择，常用量为 50～100mg/d。用药期间患者应注意避孕，1 年内有生育意向的患者忌用。

（4）非甾体抗炎药（NSAIDs）：如吲哚美辛、布洛芬缓释胶囊和美洛昔康等，可用于控制关节炎。应注意消化道溃疡、出血、肾、肝功能等方面的副作用。

（5）小剂量激素（泼尼松≤10mg/d）：有助于控制病情。

（6）中药制剂：雷公藤对关节痛、血管炎性皮损及狼疮性肾炎疗效较好，但毒副作用较大，包括闭经、月经减少、月经周期紊乱、子宫和卵巢萎缩、胃肠道症状、肝功能损害、白细胞低下等，育龄期妇女需慎用；复方甘草酸苷片/胶囊和白芍总苷胶囊具有类激素作用，而没有激素副作用，临床上常将其作为激素替代用药或与他药联合使用，具有一定疗效，特别是白芍总苷胶囊，对缓解关节痛和 SLE 所继发的口干、眼干等症状均具有较好的疗效；

（7）免疫抑制剂：文献表明，硫唑嘌呤、甲氨蝶呤和吗替麦考酚酯等免疫抑制剂对难治性 CLE 有效，可权衡利弊考虑使用。

2. 中度活动型 SLE 的治疗

（1）糖皮质激素：个体化糖皮质激素治疗可显著抑制炎症反应，对淋巴细胞有直接细胞毒作用，抑制抗原抗体反应。通常泼尼松剂量为 0.5～1mg/(kg·d)。初始剂量必须用足，因为激素量不足时非但不能迅速控制病情，反而有可能延误病程造成重要脏器不可逆性损伤或使激素总量增加而产生更多的副作用。若初量已足够，患者在 12～36 小时内可退热，1～2 天内关节痛消失，发热引起的毒血症状明显好转；若用药后 2 天内病情无好转，应将原剂量增加 25%～100%，直至症状有明显改善为止。病情基本控制后，可开始减量。

（2）免疫抑制剂：若激素效果不好，可考虑联用，如：

1）甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）：是二氢叶酸还原酶抑制剂，通过抑制核酸的合成发挥细胞毒作用。它主要作用于细胞周期的 S 期，属于细胞周期特异性药物。使用剂量为 7.5～15mg，每周 1 次。主要用于关节炎、肌炎、浆膜炎和皮肤损害为主的 SLE。其不良反应主要包括胃肠道反应、口腔黏膜糜烂、肝功能损害和骨髓抑制，偶见药物性肺炎和药物性肺纤维化，可致肝纤维化。

2）硫唑嘌呤（azathioprine，AZA）：是嘌呤类似物，通过抑制 DNA 合成抑制淋巴细胞的增殖，具有抗炎和免疫抑制双重作用。AZA 起效缓慢，多在 3 个月后起效，但作用持久，可阻止 SLE 病情进展。使用剂量为 1～2.5mg/(kg·d)，常用剂量为 50～100mg/d。副作用主要包括骨髓抑制、胃肠道反应和肝肾功能损害等。少数对药物特别敏

感的患者可在用药初期即出现严重脱发和骨髓抑制，甚至发生严重的粒细胞缺乏和血小板缺乏症。对于后者，多数患者的血象可在停药后2～3周内恢复正常，而少数病情严重者需按粒细胞缺乏或急性再障处理，这类患者应终生禁用该药。

3. 重型SLE的治疗　对于重型SLE患者的治疗可分为两个阶段。首先，在急性期需迅速控制病情，防止或延缓内脏损害，尽可能使疾病达到完全缓解，此即诱导缓解阶段；其次，在病情完全缓解后需继续治疗，以巩固疗效，防止病情反跳，即巩固治疗阶段。在诱导缓解阶段，临床医师需谨慎评估治疗的风险和效果，在追求疗效的同时，还应注意免疫抑制剂的毒副反应，特别是要注意预防感染。常用的治疗药物包括：

（1）糖皮质激素：是目前治疗重型SLE的首选药物，可显著抑制炎症反应，能抑制中性粒细胞向炎症部位趋附，抑制中性粒细胞和单核细胞的吞噬功能及各种酶的释放，具有抗增殖及免疫抑制作用，对淋巴细胞有直接的细胞毒作用，此外也可调整各种细胞因子水平，抑制抗原抗体反应。

泼尼松（强的松）的剂量为1～1.5mg/(kg·d)。待病情稳定后可开始减量，以每1～2周减10%为宜，减至0.5mg/(kg·d)后应按病情适当延长减量间隔时间，维持量应尽可能小于10mg。减量前需确认患者病情持续稳定，对于病情不稳定者，可暂时维持原剂量不变或酌情增加剂量，也可考虑加用环磷酰胺/硫唑嘌呤/甲氨蝶呤等联合治疗。联合用药不仅能提高疗效，还可减少激素用量及其不良反应。地塞米松等长效和超长效激素应避免使用，因其对下丘脑-垂体-肾上腺轴的影响较大。对于长期激素治疗的患者，需积极预防感染，此外，还应密切监测血压、血糖、血脂、血钾和骨密度等。

脉冲疗法：上述剂量糖皮质激素效果不明显或发生狼疮危象时，可改用脉冲疗法，具体用法详见狼疮危象的治疗。

（2）免疫抑制剂：糖皮质激素联用免疫抑制剂治疗SLE，无论以肾功能衰竭进展的速度或是病死率衡量，效果皆优于单用糖皮质激素者。因此，对于有免疫抑制剂适应证者，使用宜早不宜晚。适用情况包括：单独用糖皮质激素无效者；不能耐受长期大量糖皮质激素治疗者；狼疮性肾炎；狼疮危象（与甲泼尼龙冲击疗法合用）；急性症状控制后需进一步减少激素维持量或更顺利地逐渐递减激素者。主要药物包括：

1）环磷酰胺（cyclophosphamide，CTX）：环磷酰胺（癌得星）进入机体后转换成烷化剂，进而与细胞核蛋白起反应致使细胞破坏，属于细胞周期非特异性药物。它干扰DNA和RNA的功能，与DNA发生交叉联结，阻抑DNA的合成，对S期作用较为明显。CTX抑制B细胞增殖和抗体生成，对体液免疫具有强而持久的抑制作用。CTX对重症SLE，特别是狼疮性肾炎和血管炎有效，联合应用环磷酰胺和激素可以有效地诱导疾病缓解，阻止病变进展，改善远期预后。目前普遍采用的是大剂量CTX冲击疗法：0.5～1.0g/m²体表面积，加入生理盐水250ml中静脉滴注，每3～4周1次。通常在用药6～12个月后可达到病情缓解，而后续应用硫唑嘌呤、吗替麦考酚酯等药物的巩固治疗维持1～2年。由于患者对治疗的敏感性和耐受性存在个体差异，因此具体方案应视具体情况因人而异。

大剂量CTX冲击前需监测血常规，白细胞计数对CTX的使用具有重要指导意义，应避免白细胞过低（低谷不小于3.0×10^9/L）。通常白细胞下降在大剂量CTX进入体内后的第3天左右出现，7～14天达低谷，之后逐渐上升，21天左右恢复正常。CTX冲击治疗除了易引起感染和白细胞减少外，其常见副作用还包括性腺抑制（特别是在女性，可引起卵巢功能衰竭）、胃肠道反应、脱发和肝功能损害等，少见远期致癌（主要是淋巴瘤等血液系统肿瘤）、出血性膀胱炎、膀胱纤维化和长期口服CTX导致的膀胱癌。

有学者倡导小剂量冲击治疗：500mg静滴，每2周一次，连续3个月，随后改硫唑嘌呤或吗替麦考酚酯的维持治疗。该法与大剂量冲击疗法相比，两组患者的疾病活动度评分均有明显改善，疗效无明显差异，但小剂量冲击组的不良反应发生率显著低于大剂量冲击组。

2）环孢素A（cyclosporine A，CSA）：是一种非细胞毒的免疫抑制剂，可特异性抑制T淋巴细胞产生IL-2，发挥选择性的细胞免疫抑制作用。CSA对LN，特别是Ⅴ型LN有效，常用剂量为3～5mg/(kg·d)，分两次口服。用药期间注意监测血压、肝肾功能（包括尿酸）和血钾等，有条件者可监测血药浓度以便于调整剂量。若血肌酐水平较用药前升高30%，需要减药或停药。CSA对LN的总体疗效不及CTX冲击疗法，但它对血液系统受累患者的疗效较其他免疫抑制剂安全。

3）吗替麦考酚酯（霉酚酸酯，mycophenolate mofetil，MMF）：为次黄嘌呤单核苷酸脱氢酶抑制剂，可抑制嘌呤合成途径，从而抑制淋巴细胞活化。已有研究证实MMF治疗狼疮性肾炎（lupus nephritis，LN）有效，能够有效控制Ⅳ型LN的活动。荟萃分析也证实MMF在缓解和部分缓解SLE疗效上等同于CTX，对阻止终末期狼疮性肾炎发生，疗效等同于CTX。MMF肝肾毒性小，对卵巢功能抑制作用小，不增加恶性肿瘤发生率，副作用总体低于CTX。因此，目前推荐作为增殖性狼疮性肾炎（LN Ⅲ型、Ⅳ型）首选用药之一。常用剂量为1～2g/d，分2次口服；病情缓解后药物减量，维持期用量为250～500mg/d。需注意，随着药物剂量的增加，患者继发感染的风险亦增加。

（3）大剂量静脉输注免疫球蛋白（IVIG）：本法是一项强有力的辅助治疗措施，适用于狼疮危象、激素或免疫抑制剂治疗无效、合并全身严重感染和SLE患者妊娠伴有抗磷脂综合征等情况者。方法为400mg/(kg·d)静脉滴注，连

22

续 3～5 天为一个疗程。IVIG 对重症 SLE 有救急作用，为抢救赢得先机。它不仅有免疫治疗作用，同时还可抵御感染，能在一定程度上提高患者的非特异性免疫力，对机体起到保护作用。可能的作用机制包括：封闭单核-吞噬细胞系统及 B 淋巴细胞；清除肾组织免疫复合物；充当活化补体成分的受体；与循环免疫复合物或感染性抗原形成不溶性免疫复合物等。

4. 狼疮危象的治疗　通常采用大剂量甲泼尼龙(methylprednisolone, MP)冲击治疗，同时辅以对症支持治疗。目的在于挽救生命，阻止或延缓疾病进展，改善预后。在患者顺利度过危象期后，应按重型 SLE 进行后续治疗。甲泼尼龙冲击疗法的具体用法为：MP 500～1000mg，加入 5%葡萄糖 250ml，缓慢静脉滴注 1～2 小时，每天 1 次，连续 3 天为 1 疗程，疗程间隔期为 5～30 天，冲击后/间隔期需给予泼尼松 0.5～1mg/(kg・d)，冲击次数和间隔期长短应视具体病情而定。MP 冲击疗法对狼疮危象的疗效立竿见影，但通常不能持久，因此，必须联合其他药物(如 CTX 冲击疗法等)共同治疗，否则病情容易反复。用药前后需注意预防感染。

5. 其他治疗

(1) 来氟米特(leflunomide, LFM)：是一种新型"多环节"免疫抑制剂，主要通过抑制机体内细胞及体液介导的免疫反应发挥作用。它是一种嘧啶合成抑制剂，通过活性代谢产物 A77 1726 抑制二氢乳清酸脱氢酶而发挥作用。它抑制 B 细胞增殖，延缓细胞周期，有效阻断各种炎症刺激诱导的 NF-κB 激活及基因表达，抑制 Th1 细胞活化，促进 Th2 细胞分化，抑制外周血单核细胞外渗。国内临床试验提示，来氟米特对增生性狼疮性肾炎有效，先予每日 1mg/(kg・d)，3 天之后予每日 20～40mg 维持。来氟米特主要不良反应包括胃肠道功能紊乱、高血压、脱发、粒细胞减少和转氨酶升高等。对 HBsAg 阳性且 Child 分级 B 级以上，酒精性肝硬化患者需慎用。单纯 HBsAg 阳性，需检测 HBV-DNA 和肝功能，必要时服用抗病毒药物治疗。

(2) 生物制剂：疗效较为肯定的有抗 CD20 单抗，其他尚处于研究阶段的生物制剂主要从以下几方面入手：阻断 T 细胞的活化和 T-B 细胞间的协同作用；抑制抗 dsDNA 抗体的产生和沉积；抑制补体的激活和沉积；调节细胞因子产生等。

抗 CD-20 单抗：利妥昔单抗(rituximab, RTX,)是针对 B 淋巴细胞表面 CD20 的人鼠嵌合型单克隆抗体，它可与成熟 B 细胞表面的膜蛋白 CD20 特异性结合，通过补体依赖的细胞毒作用(CDC)及抗体依赖性细胞介导的细胞毒作用(ADCC)诱导细胞凋亡。SLE 患者使用利妥昔单抗后，体内成熟 B 细胞(包括记忆 B 细胞)被有效清除，自身抗体生成减少，外周血循环中抗原抗体复合物含量随之下降，病情从而得到缓解。国外研究已证实，利妥昔单抗对儿童起病的系统性红斑狼疮、狼疮肾炎、狼疮肺炎、狼疮导致的血小板减少性紫癜和难治性狼疮有效，不仅可以使病情得到缓解，同时还可抑制自身抗体的产生。近年来，国内研究也证实利妥昔单抗对难治性狼疮，尤其是狼疮性脑病、自身免疫性血小板减少有效，有望成为新的 SLE 诱导缓解药物。应用利妥昔单抗前，需排除患者有无乙肝感染，若 HBsAg 阳性，建议合并应用抗病毒药物或密切监测 HBV-DNA 复制率和肝功能。目前推荐剂量为 375mg/m^2，联合 CTX 500～1000mg，每周一次，共四次；参照药物应用说明书应用，用药前 1 小时，服用解热镇痛药或抗组胺类药物，静脉滴注甲泼尼龙 40mg，整个治疗过程需静脉输液泵，观察有无过敏反应和监护血压、心率与呼吸频率；根据患者病情和一般情况可以调整剂量。需预防感染，既往报道临床应用最重要的不良事件是严重感染，包括颅内、肺部等部位，为真菌、组织胞浆病、耐药细菌的感染，最终导致患者死亡。

(3) 辅助治疗

1) 免疫增强剂：使 SLE 患者细胞免疫功能恢复正常，如左旋咪唑、胸腺素和转移因子等，可作为 SLE 患者预防和治疗合并感染的辅助用药。

2) 血液置换：其原理是除去机体特异性自身抗体、免疫复合物及参与组织损伤的非特异性炎症介质(如补体、C 反应蛋白和纤维蛋白原等)，改善单核-吞噬细胞系统清除循环免疫复合物的能力，一般在多脏器损害、激素疗效不明显、器质性脑病综合征、全血细胞减少及急进性肾炎等重症病例进行。一般每次置换 1～1.5L，每周 2～6L，分 2～3 次进行，持续 2～3 周。该法对急重症 SLE 患者效果显著，但疗效持续时间短，且价格昂贵。因血浆置换后可有"抗体反跳"现象，故应于代偿期内给予环磷酰胺以巩固疗效。

3) 自体干细胞移植：选择对象为难治性患者，部分重症患者或难治性患者经自体干细胞移植，病情获得缓解或减轻。目前不推荐为常规治疗方案，有条件时可视患者具体情况选择应用。

4) 透析疗法与肾移植：晚期肾损害病例伴肾功能衰竭者，如一般情况尚好，可进行血液透析或腹膜透析，以改善氮质血症等情况。肾移植需在肾外损害静止时进行，用亲属肾作移植，2 年存活率为 60%～65%，尸体肾移植为 40%～45%。

5) 伴发抗磷脂综合征的治疗：通常辅以阿司匹林肠溶片 100～300mg/d 口服，预防动、静脉血栓形成。对曾有血栓形成者，应使用华法林防止复发，首次剂量为 5～20mg，此后每天维持量为 2.5～7.5mg，开始可与肝素或低分子量肝素合用，待华法林发挥作用后可停用肝素或低分子量肝素，用药期间定期检测出凝血功能，调整用量，目标是使患者的凝血酶原时间延长>50%，活动度降至 20%～30%，INR 维持在 2.0～3.0。

6) 缺血性骨坏死的治疗：早期患者应尽量减少糖皮质激素用量，保护关节不受各种重力，并可试用骨髓减压术。股骨头坏死的晚期病例需手术治疗。

7）中医中药：本病可分为热毒炽盛、阴虚血虚、毒邪攻心、肝郁血瘀等症施治。热度炽热型相当于急性和亚急性病例，治以清热解毒、滋阴凉血，方用犀角地黄汤（又名清热地黄汤）加减；阴虚血虚型相当于轻度活动病例，治以养阴补血、凉血解毒，方用知柏地黄汤加减或大补阴丸。阴阳二虚型见于肾病病例，治以滋阴壮阳，方用二仙汤和右归饮加减。毒邪攻心型见于心脏受累病例，治以养心安神，气血二补，方用养心汤加减。肝郁血瘀型见于肝脾肿大病例，治以疏肝理气、活血化瘀通络，方用逍遥散加减。

此外，雷公藤制剂、红藤制剂以及复方金荞麦片均可应用，特别是雷公藤制剂，为有一定疗效的中成药物。华山医院冯树芳等通过实践证实，针刺亦可改善乏力、关节痛、蝶形红斑和雷诺现象。

8）内分泌疗法：尚有试用环丙孕酮（cyproterone）、溴隐亭（bromocriptine）、达那唑（danazol）及他莫昔芬（tamoxifen）治疗的先例，具有一定疗效。

【预防】

1. 树立乐观情绪，正确对待疾病，生活规律化，注意劳逸结合。

2. 去除各种诱因，包括精神刺激、感染和刺激性外用药物等。

3. 避免日光曝晒和紫外线等照射，使用防晒霜和遮光衣物。需注意，寒冷和 X 线等过多暴露也可引起本病加重。

4. 避免使用可能引起药物性狼疮的药物。

5. 育龄期患者应注意节育。活动期患者应避免妊娠，若有意外妊娠者宜早作治疗性流产。

参考文献

1. 王侠生，廖康煌，杨国亮. 皮肤病学. 上海：上海科学技术文献出版社，2005.

2. 中国医师协会风湿免疫科医师分会. 临床诊疗指南风湿病分册(试行版). 2010.

3. Victoria P Werth, Cristian Vera-Kellet, Jan P Dutz. Skin. In: Robert G. Lahita, George Tsokos, Jill Buyon, Takao Koike, eds. Systemic Lupus Erythematosus. 5th ed. London: Academic Press, 2010.

4. Costner MI, Sontheimer RD, Provost TT. Lupus erythematosus. In: Sontheimer RD, Provost TT, eds. Cutaneous Manifestations of Rheumatic Diseases. 2th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins, 2004.

5. Richard D Sontheimer, Christopher B Hansen. Autoimmune Connective Tissue Diseases. In: John C. Hall, Brian J. Hall, eds. Hall's Manual of Skin as a Marker of Underlying Disease. Hamilton, Ontario, Canada: BC Decker, Inc. , 2010.

6. Ruiz-Irastorza G, Khamashta MA. Lupus and pregnancy: integrating clues from the bench and bedside. Eur J Clin Invest, 2011, 41: 672-678.

7. Bertsias GK, Ioannidis JP, Aringer M, et al. EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus with neuropsychiatric manifestations: report of a task force of the EULAR standing committee for clinical affairs. Ann Rheum Dis, 2010, 69(12): 2074-2082.

8. Coca A, Sanz I. B cell depletion in lupus and Sjogren's syndrome: an update. Curr Opin Rheumatol, 2009, 21: 483-488.

9. George C Tsokos. Systemic Lupus Erythematosus: Mechanisms of Disease. N Engl J Med, 2011, 365: 2110-2121.

22

第四章　类风湿关节炎

姜林娣

类风湿关节炎（rheumatoid arthritis, RA）是一常见的以关节慢性炎症性病变为主要表现的全身性自身免疫病。类风湿关节炎主要侵犯外周关节，但肺、心、神经系统、血液、眼等器官或组织亦可受累。主要病理变化为滑膜细胞增生，炎症细胞浸润，血管翳形成，侵蚀入软骨及骨组织。滑膜持续炎症导致关节结构破坏、畸形和功能丧失。

【流行病学】

类风湿关节炎几乎见于全世界所有的地区和各个种族，各地成人年发病率约为(2～4)/10 000，患病人数约占世界总人口的 1.0%。在某些人群中如北美印第安披玛族人患病率可高达 5.0%，在我国约为 0.32%～0.36%。

类风湿关节炎可以发生于任何年龄，但多见于30岁以后，女性高发年龄为45～54岁，男性随年龄增加而上升。女性易患本病，女性与男性罹患本病的比例为3∶1。

【病因】

类风湿关节炎的病因尚未完全阐明。遗传、激素、环境因素等均参与类风湿关节炎发病。

（一）遗传因素　类风湿关节炎一级亲属家族年发病率为10%，患病OR为4.4。同卵双生子同患病率为21%～32%，高于异卵双生子9%，提示遗传因素在类风湿关节炎发病中的重要作用。近年来全基因组扫描发现，HLA-DR和HLA-DQ与类风湿关节炎有关。与类风湿关节炎易感性相关的DR4亚型有DRBl*0401、DRB1*0404、DRB1*0405、DRB1*0408和DRB1*0410。不同种族HLA-DRB1亚型存在差异。我国学者报道，汉族人类风湿关节炎患者HLA-DR4阳性率为43%～54%，正常人为14%～25%。HLA-DR4阳性者患类风湿关节炎的相对危险性是阴性者的5～7倍。目前认为与类风湿关节炎相关的DR4亚型β链第三高变区70～74位点氨基酸序列为高度的保守型，称之为“易感基因”或“共同表位”。HLA-DR4分子参与致病抗原肽的提呈，且DR4阳性者关节破坏发生早，关节外表现多，预后较差。

DQ等位基因某些亚型增加了类风湿关节炎发病危险，且独立于DR；另一方面，与DR连锁亦可增强类风湿关节炎易感性。国内研究提示类风湿关节炎的易感性DR4/DQA1*0301、DR4/DQ B1*0401基因型是汉族人易感基因。

（二）感染因素　支原体、EB病毒、细小病毒B19、风疹病毒、结核杆菌、反转录病毒、肠病毒、细菌等都曾被认为可能是类风湿关节炎的病原体，但是迄今未能在滑膜组织或关节积液中获得某一确定的微生物。近年来研究认为某些微生物（如反转录病毒）或直接结合到细胞表面，或整合到细胞核酸中从而改变了细胞表面抗原成分；或微生物（如EB病毒）激活了B淋巴细胞；或某些微生物具有与机体相同的某些基因序列；或微生物作为超抗原或直接激活免疫淋巴细胞等方式参与了致病方式。

（三）性激素　类风湿关节炎患病率的性别差异，绝经期前妇女的发病率显著高于同龄期的男性；75%患者妊娠期间病情缓解，尤其在妊娠最后三个月症状明显改善；90%患者往往在分娩后数周或数月后可出现疾病复燃；口服避孕药可缓解病情，上述征象说明了性激素在类风湿关节炎发病中的协同作用。

【发病机制】

类风湿关节炎是在易感基因基础上，由环境致病因素如感染等启动了T细胞活化和自身免疫反应，导致炎性细胞因子、自身抗体、氧自由基大量增多；导致了关节组织的炎症损伤、滑膜增生、骨和软骨的结构破坏等。

类风湿关节炎外来的抗原可能是某些病毒和细菌等微生物的致病性抗原蛋白或多肽，例如EB病毒gp110糖蛋白、结核分枝杆菌热休克蛋白，与HLA-DRβ1*0401或*0404有共同的氨基酸序列，通过分子模拟机制诱发了自身免疫反应。机体潜在的自身抗原包括HLA-DR_4（QKRAA）、热休克蛋白、变性免疫球蛋白（IgG）、Ⅱ型胶原、gp39软骨抗原、蛋白多糖等致病抗原被滑膜组织中的A型滑膜细胞、树突样细胞、巨噬细胞等吞噬、加工和处理，激活T淋巴细胞，并在局部释放足够量的IL-1、GM-CSF、TNF、γ-干扰素等细胞因子，诱发了关节及关节外一系列炎症和损伤。如IL-1促使软骨释放前列腺素E_2和血栓素B_2抑制了软骨的生长和修复；刺激滑膜细胞释放纤溶酶原激活物，降解结缔组织；还可激活单核细胞、滑膜细胞分泌胶原酶和前列腺素，促进了滑膜组织破坏。滑膜的淋巴细胞和单核细胞等所产生的碱性成纤维细胞生长因子、血小板生长因子、肝细胞生长因子等，从而促进血管翳的形成和软骨的破坏。

入侵抗原同时被前B淋巴细胞吞噬并呈递给T淋巴细胞，在Th2细胞因子IL-4、IL-5的促发下，使前B细胞增殖分化，合成抗免疫球蛋白抗体类风湿因子（rheumatic factor，RF）。在关节腔内形成的免疫复合体沉积于关节软骨表面，通过经典途径激活补体，从而刺激促炎性细胞因子的产生和免疫损伤。如巨噬细胞被激活后释放白细胞趋化因子，促使中性粒细胞在关节腔内集聚，释放溶酶体酶、胶原酶和超氧阴离子等炎性介质；刺激软骨细胞、巨噬细胞、滑膜成纤维细胞等产生蛋白溶解酶类、金属蛋白酶类及前列腺素等诱发关节炎症反应，降解胶原和蛋白多糖等软骨细胞基质，从而致软骨分解、关节结构破坏和纤维组织增生。

类风湿关节炎患者血浆自由基增多，而清除自由基能力减退。氧自由基包括超氧阴离子、羟自由基等，可与多聚不饱和脂肪酸生成烷自由基、烷氧自由基、烷过氧自由基等脂性自由基。自由基通过抑制核糖核苷酸还原酶致软骨细胞DNA合成减少，干扰和破坏了软骨细胞生成。高浓度的氧自由基参与破坏粗面内质网、核蛋白体，抑制蛋白聚糖合成，使透明质酸解聚软骨基质；增加尿激酶型纤溶酶原激活剂，间接活化基质金属蛋白酶，降解细胞外基质，或通过超氧阴离子与一氧化氮生成过氧亚硝基阴离子激活基质金属蛋白酶，致胶原蛋白降解，并形成自身抗原；脂质过氧化产物与蛋白质赖氨酸残基结合，使其具有免疫原性，因此诱导了机体异常自身免疫反应。羟自由基还参与了炎症介质前列腺素E_2的合成，促进关节慢性持续性炎症。

类风湿关节炎滑膜细胞、成纤维细胞、淋巴细胞、软骨细胞的凋亡过程均存在异常。类风湿关节炎滑膜细胞增生活跃，与p53、Fas、FasL、Bax、Bcl-2等表达异常和体内调节因子失常有关。在滑膜细胞上p53过度表达，促使RA滑膜细胞增生活跃。成纤维细胞的凋亡同样与p53、Fas、

Bcl-2及 TGF-β_1有关。高水平的 p53 能增强成纤维细胞凋亡，而生理水平的 p53 则抑制成纤维细胞凋亡（保护细胞）。类风湿关节炎患者体内既存在淋巴细胞凋亡增加，也存在自身反应性 T、B 淋巴细胞增加。Fas/FasL 及 CD40/CD40L 在 T、B 淋巴细胞凋亡中起重要调节作用，T 细胞受基质细胞衍生因子 1α 保护，对 Fas 引起的凋亡是有抵抗性的，且高表达 Bcl 族抗凋亡因子，B 细胞凋亡的减少与线粒体凋亡抑制因子增加有关。软骨细胞凋亡主要由一氧化氮（NO）诱导，Bcl-2 则调节软骨细胞的分化表型。

总之，类风湿关节炎是多基因关联的多抗原驱动的自身免疫反应诱导的炎症性疾病。

【病理】

类风湿关节炎的基本病变有 3 种：①关节滑膜炎：弥漫性或灶性淋巴细胞和浆细胞浸润，并伴有淋巴滤泡形成；②类风湿血管炎：血管内皮细胞增生肿胀，管腔狭窄、阻塞，血管壁纤维素变性、坏死，血管周围淋巴细胞及浆细胞浸润；③类风湿结节：结节中央为大片纤维素样坏死灶，坏死灶周围呈栅栏状或放射状排列的纤维母细胞，最外层为增生的毛细血管和聚集的单核细胞、浆细胞及淋巴细胞，外周由纤维组织包绕。

（一）关节滑膜炎 疾病的早期滑膜充血、水肿、组织变得疏松。可见滑膜被覆细胞可脱落，表面滑膜组织可见坏死及纤维素渗出。毛细血管增生、通透性增高，故有较多浆液渗入到关节腔内。急性期可见中性粒细胞、淋巴细胞和单核细胞浸润。反复发作者转为慢性滑膜炎，滑膜细胞增生活跃，以 A 型滑膜细胞（巨噬细胞样细胞）增生较 B 型成纤维样细胞明显，细胞层增厚可达 8～10 层。滑膜内小血管周围有大量淋巴细胞、浆细胞及单核细胞浸润，呈弥漫性或局灶性滤泡。新生血管和纤维组织增生和机化，致滑膜不规则增厚，表面形成许多小绒毛突入关节腔，尤以滑膜和软骨连接处为明显。大量增生的纤维组织、新生血管和炎性细胞形成血管翳，侵蚀性长入软骨及骨表面，致软骨表面糜烂和溃疡。增生的滑膜细胞、巨噬细胞及中性粒细胞等炎性细胞释放的蛋白多糖酶和胶原酶进一步降解软骨基质中的蛋白多糖和胶原。软骨下骨板破坏及骨质疏松多在病变反复发作 1～2 年后明显可见，严重者可引致病理性骨折。滑膜炎性纤维素性渗出、吸收和机化，可造成关节面纤维素性强直、骨质增生和钙盐沉着，关节呈骨性强直。关节囊纤维化、韧带肌腱松弛、肌肉萎缩挛缩、半脱位等关节畸形。

（二）关节外表现

1. 呼吸系统 常见类风湿结节、弥漫性间质性肺纤维化（约占 41%）、胸膜炎（约占 38%）。

（1）类风湿结节：常见于胸膜下、肺实质、叶间隔等部位。多见于关节病变较严重、RF 滴度较高的患者。从事矿工或吸入过多粉尘所致的肺内的结节称为类风湿尘肺，也称为 Caplan 综合征。结节中心区常有空洞形成。

（2）弥漫性间质性肺纤维化：早期改变以血管、细支气管周围间质纤维素性渗出及淋巴细胞浸润为特征的间质性肺炎或非特异性肺泡炎或细支气管炎为主。病变进一步发展可致毛细血管及肺泡区广泛纤维化，细支气管壁增厚，管腔变窄，肺泡间隔增宽、扭曲，肺间质纤维化，最终形成蜂窝肺。

（3）胸膜炎：胸膜上可见类风湿肉芽肿。

2. 心血管系统 心脏损害发生率为 35%，其中心包炎占 30%～40%，心肌炎占 10%～20%，瓣膜病变占 3%～20%，冠状动脉病变占 15%。临床有明显症状的心包炎仅占 1%，心包液为渗出液，少数患者发生心脏压塞和心包缩窄。瓣膜病变表现为非特异心瓣膜炎，在瓣膜环和基底部可有细小的类风湿肉芽肿形成，一般不影响瓣膜的功能。其中最受影响的部位是主动脉瓣，其次是二尖瓣。心肌病变多为局灶性、结节性肉芽肿及血管炎性心肌损害。

3. 神经系统 类风湿血管炎、肉芽肿病变及滑膜肿胀增厚是引发脑、脊髓、周围神经、自主神经等损害的主要病理基础。其中以周围神经病变和颈椎半脱位引起的压迫性脊髓病多见。

【临床表现】

60%～70%类风湿关节炎患者缓慢起病，在数周或数月内逐渐出现掌指关节、腕关节等四肢小关节肿痛、僵硬，8%～15%的患者可在某些外界因素如感染、劳累过度、手术、分娩等刺激下，在几天内以急性起病方式。发病时常伴乏力、食欲减退、体重减轻等全身不适，有些患者可有低热。除关节表现外，还可见肺、心、神经系统、血液、眼等系统受累表现。

（一）关节表现 典型患者表现为对称性、外周多关节炎症。大小关节均可侵犯，但以指间关节、掌指关节、腕关节及足跖关节最常见，其次为肘、肩、踝、膝、颈、颞颌及髋关节。远端指间关节、脊柱关节极少受累。病初可以是单一关节，亦可呈游走性多关节肿痛。受累关节因炎症充血、水肿、渗液，呈梭形肿胀（图 22-4-1）。因水肿液蓄积在关节炎症部位，故晨起或关节活动起始时出现僵硬和疼痛更为明显，称此现象为晨僵（stiffness morning）。晨僵是类风湿关节炎突出的临床表现，往往持续时间较长，超过 1 小时以上。晨僵时间长短是反映关节滑膜炎症严重程度的一个指标。关节炎症反复发作或迁延不愈，表明炎症可能侵及关节软骨、软骨下骨及关节周围组织，最终可导致关节肌肉萎缩或关节畸形，严重影响关节功能。常见关节畸形有尺侧腕伸肌萎缩，致手腕向桡侧旋转、偏移，手指向尺侧代偿性移位，形成指掌尺侧偏移；近端指间关节严重屈曲，远端指间关节过伸呈"钮孔花"样畸形；近端指间关节过伸，远端指关节屈曲畸形，形成鹅颈样畸形（图 22-4-2）；掌指关节脱位；肘、膝、踝关节强直畸形等。

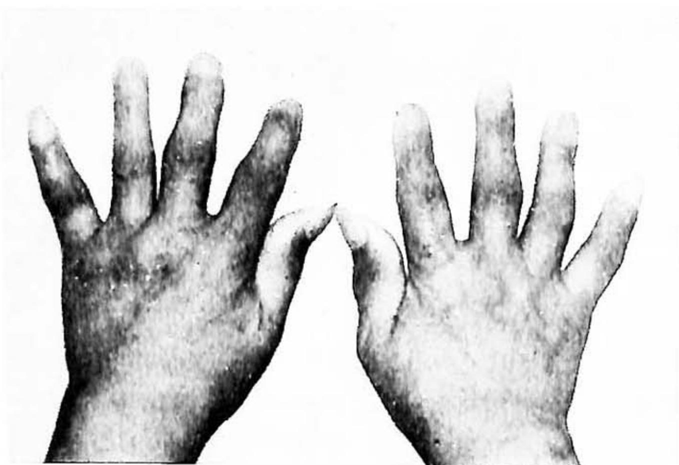


图 22-4-1　类风湿关节炎
近端指间关节梭形肿胀

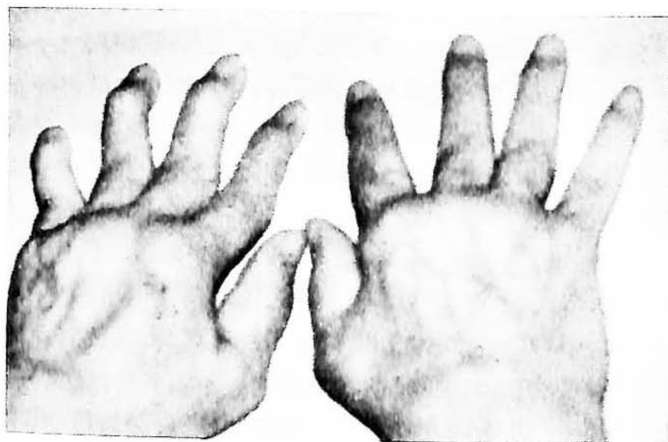


图 22-4-2　类风湿关节炎
"鹅颈"样畸形

（二）关节外表现　当病情严重或关节症状突出时易见关节外表现。受累的脏器可以是某一器官，也可同时伴有多个内脏受累，受累程度也不同，故其临床表现不甚一致。

1. 皮下结节　15%～25%的患者伴有皮下类风湿结节。可出现在类风湿关节炎的任何时期，大多见于病程晚期，类风湿因子持续阳性，有严重的全身症状者。结节易发生在关节隆突部以及经常受压的部位，如肘关节鹰嘴突附近、足跟腱鞘、手掌屈肌腱鞘、膝关节周围等。结节大小在0.2～3cm，呈圆形或卵圆形，触之有坚韧感，无压痛。也可常见于心包、胸膜、心肺、脑等处，若结节影响脏器功能，可出现受损脏器的症状。一般来说，类风湿结节出现提示类风湿关节炎病情的活动，但有时结节也会出现在关节炎好转时，与病情发展和关节表现不一致。

2. 肺部表现　包括间质性肺炎、肺间质纤维化、胸膜炎和类风湿尘肺等。胸膜炎常见于疾病活动期，广泛的胸膜病变可引起少至中等量胸水，常为渗出液，RF阳性，补体水平降低，渗液内白细胞、蛋白、胆固醇和乳酸脱氢酶均可增高，但糖含量明显低下，应用激素治疗可使之好转。并发间质性肺炎时，可表现为干咳、乏力、呼吸困难，严重者可出现弥漫性肺间质纤维化，致低氧血症和呼吸衰竭。类风湿尘肺发生于从事矿工职业的患者。

3. 心脏表现　类风湿关节炎可伴心包炎、心肌炎、心内膜炎和心瓣膜炎。临床上有明显表现的心包炎很少，大多发生在类风湿关节炎病情活动时。心包积液量往往较少，渗出液特点与胸膜炎相同。极少数患者可发生心脏压塞；少数病程长和病情严重的患者可出现缩窄性心包炎；3%～5%患者的心瓣膜上可见类风湿结节，超声心动图可发现无临床上症状和体征的患者，其中二尖瓣最常见，可造成瓣膜功能不全。冠状动脉病变是类风湿关节炎全身广泛血管炎的一部分，但冠状动脉炎并发心绞痛或急性心肌梗死者罕见。

4. 神经系统表现　类风湿关节炎的神经系统损害表现多样。周围神经纤维病变可致感觉异常或减退，肌肉无力和萎缩，腕管综合征，足下垂。脊髓病变主要是类风湿结节、血管炎等导致的脊髓和脊神经根受压表现。寰枢椎半脱位病变最常见，约占36%，可见颈背部疼痛、四肢无力、瘫痪甚至突然死亡。椎基底动脉受压可引起眩晕、一过性脑缺血、四肢无力等不适。类风湿关节炎脑病可表现为脑血管意外、脑梗死、蛛网膜下腔出血及痴呆等。

5. 其他　眼部损害常表现为干燥性角膜炎、巩膜炎、巩膜外层炎等；胃肠系统出现食管炎、胃炎、溃疡等，多与治疗药物不良反应有关。16%～65%的患者可出现轻至中等度贫血，为疾病持续活动所致慢性消耗，体内蛋白和铁代谢障碍，消化道失血，炎症介质抑制红系生成等有关。

【实验室检查】

尚缺乏特异性实验室诊断指标，临床上常用的检查方法如下：

1. 血常规　病情较重或病程长者，红细胞和血红蛋白有轻至中度降低，贫血大多属正细胞、正色素型，约25%为缺铁性贫血。Felty综合征患者可见全血细胞减少。

2. 血沉和C反应蛋白　可作为判断疾病活动程度或病情缓解的指标。在类风湿关节炎活动期，血沉增快，C反应蛋白升高；经治疗缓解后下降。

3. 自身抗体　可检测到类风湿因子（rheumatoid factor，RF）、抗核周因子抗体（antiperinuclear factor，APF）、抗角蛋白抗体（antikeratin antibody，AKA）、抗聚角蛋白微丝蛋白抗体（antifilaggrin antibody）、抗Sa抗体、抗RA33抗体、抗Ⅱ型胶原抗体、抗钙蛋白酶抑素抗体等自身抗体，新的抗体发现为研究类风湿关节炎的发病、预测预后和早期诊断提供了参考。

（1）RF：是抗人IgG分子Fc片段上抗原决定簇的特异抗体。RF可分为IgM型、IgG型、IgA型和IgE型。约70%～80%类风湿关节炎患者可检测到RF阳性，在血清中检测到的RF主要是IgM型。IgG RF多固定于组织内，血清中较少，IgG RF阳性多见于有类风湿结节、类风湿血

管炎以及Felty综合征者。

除类风湿关节炎外，RF阳性亦见于干燥综合征、系统性红斑狼疮、混合性结缔组织病、多发性肌炎、Grave病、病毒性肝炎、结核、麻风、亚急性感染性心内膜炎等疾病；此外1%～5%正常人也可阳性。但正常人及非类风湿关节炎患者RF滴度低，且很少有IgG-RF型。

（2）瓜氨酸相关蛋白抗体：包括抗APF、AKA、filaggrin、抗CCP等抗体。APF抗体检测的底物为人颊黏膜上皮细胞；AKA采用间接免疫荧光法以大鼠食管上皮为底物检测人体抗角蛋白抗体；filaggrin是构成真核细胞骨架细丝间的基质蛋白，从人体表皮中提取filaggrin抗原以此来检测类风湿关节炎患者血清中的AFA抗体。目前研究认为APF、AKA、filaggrin等共同靶作用位点主要为环瓜氨酸肽，故又称之为瓜氨酸相关蛋白抗体。荟萃分析显示抗CCP抗体诊断类风湿关节炎敏感性为77.3%(95%CI 63.1%～89.2%)，特异性为93.85%(95%CI 85.5%～98.1%)。抗突变型瓜氨酸波形蛋白抗体(anti-mutated citrulline vimentin antibody，MCV)其抗原为波形蛋白经由酞酰精氨酸脱亚氨酶(PAD)的瓜氨酸化，使该蛋白决定簇(瓜氨酸)结构发生了变化，与CCP抗体相比较，特异度和敏感度均有提高。

（3）其他自身抗体：Sa抗原存在于人体的正常组织如脾、胎盘和类风湿关节炎患者的血管滑膜翳中。抗Sa抗体主要为IgG型，多出现于疾病的头几个月，故可用于早期诊断，其滴度与病情活动性有一定相关性。RA33抗原是从HeLa细胞或腹水Ehrilich瘤细胞核中提取，用于检测类风湿关节炎患者血清中抗Sa抗体。

4. 滑膜液检查　类风湿关节炎的滑膜液微混浊，黏稠度较低，滑液中白细胞升高，一般为5000～50 000/μl，中性粒细胞＞50%，白蛋白＞40g/L，透明质酸酶＜1g/L，镜下可见巨噬细胞、多形核细胞及其残核(Reiter细胞)。

5. 关节X线摄片　临床X线检查常规双手(包括腕)或双手相加双足相检查。美国风湿病学院根据X线所见分为以下4期：

Ⅰ期：正常或关节端骨质疏松。

Ⅱ期：关节端骨质疏松，偶有关节软骨下囊样破坏或骨侵蚀改变。

Ⅲ期：明显的关节软骨下囊性破坏，关节间隙狭窄，关节半脱位等畸形。

Ⅳ期：除Ⅱ、Ⅲ期改变外，并有纤维性或骨性强直。

6. 影像学CT和磁共振(MRI)　对平片难以显示的病变进行检测。CT有助于发现平片未显示的早期骨关节侵蚀、关节脱位，如齿状突骨侵蚀、脊柱受压、股骨头脱位等改变。MRI能清晰地显示关节内透明软骨、肌腱、韧带、滑膜、骨髓结构改变等，能早期发现滑膜炎、骨髓水肿、骨侵蚀、血管翳、肌腱炎和肌腱断裂、关节腔积液、关节软骨破坏等，具有较常规X线早期发现病变的优势，有助于疾病早期诊断。尽管MRI被推荐为临床表现不典型、诊断不明确、病程早期患者重要的检查手段，但是MRI对软组织和骨髓改变具有较高的敏感性，影像学特征缺乏特异性；MRI检查价格较高，不利于临床普遍开展；MRI评价无公认的标准。最近OMERACT(outcome measures in rheumatology)就有关MRI测量关节炎标准建立了国际小组，并进行有益的探索。关节超声可以显示四肢关节滑膜、肌腱、骨病变，有利于类风湿关节炎诊断和病情评估，具有便捷、安全、价廉优势。缺点是检查者需要一定的工作经验，评价缺乏可行的、定量的标准。

【诊断与鉴别诊断】

1987年美国风湿病学院(ACR)提出类风湿关节炎的修订诊断标准，要求7项中符合4项可诊断为类风湿关节炎。在国外该标准的敏感性为91%～94%，特异性为89%。我国临床试验证实敏感性为91%，特异性为88%。

（一）美国风湿病学院修订的类风湿关节炎分类标准(1987年)

1. 晨僵至少1小时(≥6周)；
2. 3个或3个以上关节肿(≥6周)；
3. 腕、掌指关节或近端指间关节肿(≥6周)；
4. 对称性关节肿(≥6周)；
5. 皮下结节；
6. 手X线片改变(至少有骨质疏松和关节间隙狭窄)；
7. 类风湿因子阳性(滴度＞1∶32)；

符合以上4项者可诊断。

2009年美国风湿病学会(ACR)和欧洲抗风湿病联盟(EULAR)提出了新的RA分类标准(表22-4-1)。该标准包括关节受累情况、血清学指标、滑膜炎持续时间及急性时相反应物4个部分，4个部分评分的总得分6分以上可确诊RA。提出该标准的目的是为了强调类风湿关节炎早期诊断的重要性。通过早期诊断、实现早期治疗，达标治疗，改善患者预后，提高患者生活质量。

（二）判断病期以X线分期为准。

（三）类风湿关节炎功能分级标准

Ⅰ级：胜任日常生活中各项活动(包括生活自理、职业和非职业活动)。

Ⅱ级：生活自理和工作，非职业活动受限。

Ⅲ级：生活自理和工作，职业和非职业活动受限。

Ⅳ级：生活不能自理，丧失工作能力。

注：生活自理包括穿衣、进食、沐浴、整理和上厕所。非职业指娱乐和(或)休闲，职业指工作、上学、持家。

【鉴别诊断】

类风湿关节炎尚无特异性的实验室诊断指标，RF、抗CCP抗体和X线征象虽具有重要诊断意义，但并非类风湿关节炎特有，在临床上需要与其他疾病相鉴别。

表 22-4-1　ACR/EULAR 2009 年 RA 诊断标准

关节受累情况		得分(0～5 分)
受累关节数	受累关节情况	
1	中、大关节	0
2～10	中、大关节	1
1～3	小关节	2
4～10	小关节	3
>10	至少 1 个为小关节	5
血清学		得分(0～3 分)
	RF 或抗 CCP 抗体均阴性	0
	RF 或抗 CCP 抗体至少 1 项低滴度阳性	2
	RF 或抗 CCP 抗体至少 1 项高滴度(超过正常值 3 倍以上)阳性	3
滑膜炎持续时间		得分(0～1 分)
	<6 周	0
	>6 周	1
急性时相反应物		得分(0～1 分)
	CRP 或 ESR 均正常	0
	CRP 或 ESR 增高	1

(一) 其他弥漫性结缔组织病　系统性红斑狼疮(SLE)、系统性硬化病(SSc)、混合结缔组织病(MCTD)等其他结缔组织病可以以对称性多关节炎为首发症状,且 RF 也可以阳性,早期难与类风湿关节炎相鉴别。SLE 多发生于青年妇女,一般无软骨和骨质破坏,全身症状明显,常有面部红斑及内脏损害,多数有肾脏损害,出现蛋白尿。血清抗 dsDNA 抗体、抗 Sm 抗体阳性有利于 SLE 诊断;SSc 好发于 20～50 岁女性,手指呈腊肠样改变,伴有雷诺现象,可有张口困难、面具脸等特殊表现;MCTD 具有多项风湿病的某些临床表现,且有高滴度的抗 RNP 抗体阳性。

(二) 血清阴性脊柱关节病(SpA)　是一种与类风湿关节炎不同的脊柱关节病。多见于年轻男性,HLA-B_{27}(+),以累及脊柱、骶髂关节为主,肌腱端炎为其病理特征。RF 阴性。SpA 包括强直性脊柱炎(AS)、赖特综合征、银屑病关节炎、肠病性关节炎、反应性关节炎等,可参见本篇第六章"血清阴性脊柱关节病"。

(三) 骨性关节炎　为退行性骨关节病。多发生于中年以后,随年龄增加患病率增加。主要累及远端指间关节和髋、膝等负重关节。活动时疼痛加重,常伴有关节内"咔嚓"声。RF 一般阴性。关节 X 线检查可见到关节边缘骨呈唇样增生。

(四) 风湿热　为 A 族乙型溶血性链球菌感染引起。多见于 6～16 岁,发病前 1～2 周发热、咽痛,此后出现膝、肘、肩、髋等大关节游走性肿痛,血清抗链球菌溶血素"O"及抗链激酶阳性。一般无关节畸形,部分患者有心脏炎和心瓣膜病变,可伴有环形红斑、皮下风湿结节和舞蹈症。

(五) 痛风性关节炎　痛风性关节炎多为男性患者,呈急骤起病,好发部位为第一跖趾关节,炎症局部红、肿、热、痛明显,疼痛剧烈不能触摸。血尿酸升高(男性>7mg/dl 或 420 μmol/L,女性>357 μmol/L)。慢性患者在受累关节附近或皮下组织如耳轮、尺骨鹰嘴、跖趾等部位有痛风石,如用偏振光显微镜检查痛风石内容物可发现尿酸钠针形结晶。

(六) 成人 Still 病(adult onset Still disease, AOSD)　除有关节症状外,发热、反复发作一过性皮疹、肝脾淋巴结肿大等全身症状明显,白细胞一般高于 15.0×10^9/L,分类中性粒细胞增多伴核左移,各种病原体检查阴性,抗感染治疗无效。RF, ANA 常为阴性,糖皮质激素治疗有效。

【治疗】

治疗目的是缓解关节症状,延缓病情进展,减少残疾发生,尽可能维护关节功能,以改善患者的生活质量。

近几年来,随着对类风湿关节炎基础研究的深入,新型、便捷、安全而有效的药物不断地被研发和临床应用,使得类风湿关节炎的治疗"柳暗花明",并使得众多患者大大获益;使得人们对类风湿关节炎有了全新的认识,类风湿关节炎不再是一种"不死的癌症",它将是一个可以治疗,可以控制病情,可以逆转病情,可以杜绝晚期病变,并且通过医患双方努力向着可以治愈目标努力的疾病。类风湿关节炎治疗强调早期诊断、早期治疗、达标治疗和严密监测,以此从根本上改善患者不良预后,提高患者生活质量。

(一) 一般治疗　急性期全身症状严重,关节肿痛明显,应以卧床休息为主,并保持关节于功能位置。缓解期应尽早开始关节功能锻炼,运动量应量力而行循序渐进,以避免长期卧床导致肌肉萎缩、关节强直。应适当补充营养,增加优质蛋白和高纤维素食物。

(二) 药物治疗

1. 非甾体抗炎药(NSAIDs)　NSAIDs 通过抑制环氧化酶(cyclooxygenase, COX)减少前列腺素合成而起到消炎止痛的作用。起效较快,能在较短的时间内缓解症状,是治疗类风湿关节炎的首选药物。NSAIDs 的品种很多,包括:①水杨酸类:阿司匹林(aspirin)0.6～1.0g,3～4 次/天;②吲哚衍生物:吲哚美辛(消炎痛,indomethacin)75mg,2～3 次/天;舒林酸(sulindac)200mg,1～2 次/天;③丙酸衍生物:布洛芬(ibuprofen)0.3～0.6g,3～4 次/天,布洛芬 0.3g,2 次/天,萘普生(naprosyn)0.2～0.4g,2～3 次/天;④灭酸类:双氯芬酸(diclofenac)75mg,2 次/天;奥湿克 1～2 片,2 次/天;⑤吡唑酮类:安乃近、保泰松;⑥昔康类:吡罗昔康(piroxicam)20mg,每晚 1 次;美洛昔康(meloxicam)7.5mg,1～2 次/天;⑦昔布类:塞来昔布(celecoxib)100～

200mg，1～2次/天。

此类药物可同时抑制生理性前列腺素的合成，削弱对胃肠黏膜的保护作用，减少肾内血流，对血小板功能也有影响，因此，常见的不良反应有恶心、呕吐、上腹疼痛、胃黏膜糜烂出血、消化性溃疡出血、穿孔、肾功能损害、血小板功能异常、血细胞减少、皮疹、转氨酶升高、哮喘、头晕、头痛等。对于肾功能减退、发生过心血管不良事件或高危人群，在选用NSAID时需谨慎，避免大剂量和长时间应用。

20世纪90年代初研究发现，COX存在不同异构体即COX-1、COX-2和COX-3。COX-1产生的花生四烯酸代谢产物在正常状况下，参与调节多种生理功能，如促进胃黏膜合成和释放前列腺素，保护胃黏膜，增加肾血流灌注和血小板聚集；COX-2则产生于脂多糖、IL-1、TNF等致炎症因子刺激或应激条件下，促进局部炎症反应。新型的昔布类药物（如塞来昔布celecoxib）选择性地抑制COX-2生成，而不影响COX-1的水平，在发挥抗炎镇痛作用时，胃肠道反应明显减少，适合于消化道不良事件发生的高危人群，如老年患者、以往有消化道溃疡史、合并应用糖皮质激素、凝血功能异常者。

2. 糖皮质激素　可减轻临床症状，但长时间使用可引起水盐代谢和糖、脂肪、蛋白质代谢紊乱，严重感染等不良反应。在发生下述情况：如急性发作期伴有发热，多关节严重肿痛应用NSAIDs无效者，伴有严重关节外表现如血管炎、心包炎、胸膜炎、神经系统病变、重度巩膜炎、Felty综合征等可考虑用药。激素的用量可依据疾病的严重程度和病程而定。对于关节慢性炎症，药物难以控制的类风湿关节炎激素宜用小剂量维持，一般泼尼松为5～10mg/d。病情严重者短时间内可给予中等或大剂量，取得疗效后再调整剂量至最小。对全身症状已控制，仅留1～2个关节症状较重者，可行关节腔内注射治疗，常用制剂如醋酸确炎松-A每次2.5～10mg或乙酸倍他米松每次1.5～6.0mg。一年关节内用药一般不得超过3～5次。最近有文献资料提示早期活动性类风湿关节炎短时间内口服小剂量的糖皮质激素（相当于泼尼松5～10mg/d）能延缓关节侵蚀，尤其是早期发生关节侵蚀患者。全身用药者建议每天加服钙片1500mg，VitD 400～800IU以预防骨质疏松。

3. 改变病情药物（disease-modifying arthritis drugs，DMARDs）　因这类药物起效时间比较晚，需要3～6个月。目前认为DMARDs可以改善患者的症状、血沉，及早使用能延缓关节骨破坏。但是此类药物常有各种不同的毒副作用，应密切观察，定期进行实验室检查。

（1）抗疟药（antimalarials）：通过改变细胞内酸性微环境稳定溶酶体的功能；抑制由PHA诱导的TNF-α、IFN-γ的合成，减少自身抗体的形成和淋巴细胞的增殖，可减少炎症渗出，减轻关节症状，提高甲氨蝶呤有效血浓度，对早期和轻度的类风湿关节炎常有良好的疗效。常用的抗疟药有磷酸氯喹和硫酸羟基氯喹，用法是磷酸氯喹4mg/kg，硫酸羟基氯喹6mg/kg。常见不良反应有恶心、呕吐、血细胞减少、神经肌肉症状、心脏毒性，长期使用可造成角膜蓄积、角膜损害、视网膜炎，严重的可引起视力减退甚至失明。因此，在服药期间，应定期进行眼科检查，一旦出现视网膜病变，应立即停药，并服用大量的维生素C、硫酸软骨素、氯化铵等促进氯喹排泄药物。

（2）柳氮磺胺吡啶（sulfasalazine，SSZ）：能抑制白细胞移动，降低蛋白溶解酶活性；抑制多种细胞因子如IL-6、IL-1α、IL-β肿瘤坏死因子等。推荐剂量为1.5～3.0g/d。常见不良反应为胃肠道和神经系统，如恶心、呕吐、腹泻、头痛、眩晕等，其他还有皮疹、男性精子数减少和骨髓抑制等。

（3）青霉胺：可使RF二硫键解聚，抑制胶原纤维的交联，抑制中性粒细胞及T淋巴细胞功能，从而发挥免疫抑制和阻止关节破坏作用。宜从小剂量开始治疗，缓慢加量至0.25～0.5g/d。不良反应有恶心、呕吐、口腔溃疡、味觉异常、血细胞下降、蛋白尿、血尿、重症肌无力，偶尔出现Goodpasture综合征。

（4）金制剂（gold salt）：治疗类风湿关节炎的疗效是肯定的，但是它的作用机制还不清楚。有研究提示可能抑制免疫球蛋白的生成，抑制抗原诱导的炎症反应。金制剂有口服金和注射金两种。注射金常用的有硫代苹果酸钠金（aurothiomalate）、硫代葡萄糖金和放射性胶体^{198}金（可作关节腔内注射）。口服金制剂金诺芬（auranofin）商品名为瑞得，是一种磷化氢金的羟基化合物，一般剂量为每日口服6mg。常见不良反应有皮疹、口腔炎、腹泻、蛋白尿、全血细胞减少等。

（5）甲氨蝶呤（methotrexate，MTX）：为二氢叶酸还原酶抑制剂，可使细胞内叶酸缺乏，干扰核蛋白合成，从而抑制淋巴细胞增殖和炎症反应。MTX治疗类风湿关节炎的疗效是肯定的，而且小剂量治疗毒副反应较轻，因此，常作为治疗类风湿关节炎的首选DMARDs。用药剂量为7.5～25mg，每周一次，口服或注射。MTX常见的不良反应包括恶心、食欲缺乏、口炎、脱发、骨髓抑制等，联合叶酸的补充疗法有助于减轻上述不良反应，降低MTX的停药率。MTX严重不良反应包括肝脏损害和肺部病变。因此有慢性活动性乙型肝炎、酒精性肝病等肝脏疾患者应慎用，对MTX用药总剂量超过1.5～2.0g后，应注意监测肝功能，必要时可行肝活检。肺部病变发生率较低，与使用剂量无关，一旦出现呼吸困难、低氧血症等应立即停药，对症处理和应用糖皮质激素治疗。

（6）来氟米特（leflunomide）：为新型免疫抑制剂，系噁唑类衍生物。经口服吸收后在肠壁和肝脏迅速转化为A77 1726，在体内发挥免疫调节作用。作用机制包括以下几个方面：①通过竞争抑制二氢乳酸脱氢酶活性，从而抑制嘧啶的生物合成；②抑制酪酸激酶的活性，从而抑制致炎细胞的信息传导；③抑制NF-κβ的激活，阻止致炎因子如TNF-α、IL-1的表达；④抑制抗体的产生和分泌。该药用于

治疗类风湿关节炎取得了良好疗效，国内多中心研究评价来氟米特与MTX随机对照临床试验，结果显示疗效接近于MTX。常见的不良反应包括：腹泻、皮疹、白细胞减少、肝功能异常、高血压等。

(7) 硫唑嘌呤(azathioprine，AZA)：是6-巯基嘌呤的衍生物，在体内干扰嘌呤核苷酸的代谢和DNA的合成，故该药具有抗炎效能，减少RF的生成并改善病情。每日口服剂量为1.0～2.0mg/kg。但不良反应较多，为非首选治疗药物。常见的不良反应有胃肠道不适、骨髓抑制、肌无力、肝毒性、流感样症状。有人报道AZA应用于脏器移植的患者有诱发淋巴瘤和皮肤癌的危险性。

(8) 环磷酰胺(cyclophosphamide，CTX)：为一种周期非特异性烷化剂，能抑制DNA合成，抑制各种细胞增殖，特别是对IL-2依赖的某些免疫细胞。常用剂量每日口服1.0～2.0mg/kg，静脉注射为200mg，每两周一次。CTX的不良反应较大，是非类风湿关节炎治疗的首选和常用药物，当出现严重血管炎、间质性肺炎等严重情况时可选用。常见不良反应包括胃肠道症状、脱发、骨髓抑制、出血性膀胱炎、不育等。

(9) 环孢素(cyclosporin，CsA)：作用于$CD4^+$早期活化过程，抑制IL-2和其他细胞因子的分泌，阻止细胞免疫在类风湿关节炎的致病作用；还可抑制细胞因子诱发的B细胞活化。CsA的毒性较大，最突出的是肾毒性，常致血清肌酐升高和近端肾小管分泌功能障碍。其他还有肝损害、胃肠道不适、皮疹、高血压等。

(10) 雷公藤(tripterygium wilfordii)：为卫矛科雷公藤属双子叶植物，具有消炎解毒，祛风湿功效。我国学者经多年的研究发现，雷公藤能减少外周血单个核细胞产生IgM和IgM-RF。对病情轻、中度的患者治疗效果较好。雷公藤多苷片治疗剂量为10～20mg，3次/天。主要不良反应包括皮疹、口炎、血细胞减低、腹泻、肝功能异常等，经减量或对症处理后可消失。雷公藤对男女生殖系统有影响，育龄妇女服药后出现月经紊乱、闭经和不育；男性患者精子数目减少和活性降低，故对未婚和有生育需求的男女慎用本药。

(11) 其他植物药：青藤碱、白芍总苷等可单用或联合其他二线药物治疗。青藤碱可引起皮疹、皮肤瘙痒、血细胞减少等不良反应。有哮喘病史、再生障碍性贫血者慎用。

4. 生物制剂 抗肿瘤坏死因子抗体、白介素-1受体拮抗剂、抗白介素-6抗体、CTLA4Ig、抗CD20抗体等生物制剂已在临床应用或处于临床试验阶段，其长期的疗效、安全性和治疗策略还有待进一步的临床观察与总结。

(1) 抗炎性细胞因子的生物制剂

1) 肿瘤坏死因子(tumor necrosis factor，TNF)拮抗剂：包括英利昔单抗(infliximab)、依那西普(etanercept)和阿达木单抗(adalimumab)等。英利昔单抗是人鼠嵌合的抗TNF-α单克隆抗体，它能与可溶性和细胞膜表面的TNF-α高亲和力结合，从而使TNF-α丧失生物活性。用法：每次3mg/kg，第0、2、6周以及以后每8周一次静脉应用。依那西普是一种完全人源化的重组可溶性TNFp75受体二聚体融合蛋白，与人体内源性的可溶性受体相似，能与血浆中可溶性TNF-α和细胞膜表面的TNF-α高亲和力结合并中和其作用，且可以和TNF-β结合。用法：25mg，皮下注射，每周2次。阿达木单抗是完全人源化的单克隆TNF抗体。TNF拮抗剂可抑制滑膜细胞增生，减少软骨细胞、纤维细胞和软骨细胞释放基质金属蛋白酶，抑制滑膜细胞、内皮细胞、巨噬细胞释放前列腺素，阻止炎症细胞的移动和聚集，减少IL-1、IL-6和IL-8释放，能缓解关节炎症症状和防止关节破坏。有研究证实TNF拮抗剂与MTX合用较单独用MTX疗效好。目前推荐在两种DMARDs(其中之一为MTX)充分治疗后无效或不耐受的患者中使用。

TNF拮抗剂最主要的不良反应为感染，包括结核杆菌感染、真菌感染、机会感染和细菌感染。因此，该类药不可应用于现时感染者，TNF拮抗剂均有增加结核杆菌感染或复燃的报道，在我国患者中应用前需排除结核和潜在结核感染，筛查乙型肝炎病毒，若有感染者需抗病毒治疗。伴有充血性心力衰竭者和有神经脱髓鞘病史者不宜应用。其他如上呼吸道感染、皮疹、肝功能损害、腹泻等不良反应也有报道，但都较轻微。此外是注射部位反应或注射后过敏表现，严重的出现过敏性休克、呼吸困难等。

2) 白介素-1受体拮抗剂(IL-1Ra)：荟萃分析提示重组IL-1Ra(anakinra)治疗疗效不及包括TNF拮抗剂在内的其他生物制剂。

3) 抗IL-6受体单克隆抗体：为完全人源化的抗IL-6受体的单克隆抗体(atlizumab)，在治疗类风湿关节炎的临床试验中证实治疗有效，用法：4～10mg/kg，每4周1次。

(2) 去B细胞治疗：B细胞在类风湿关节炎发病中起着重要作用，B细胞被活化可合成类风湿因子等自身抗体直接致关节损伤和引起关节外表现；B细胞尚可提呈抗原；参与激活$CD4^+$ T细胞克隆增殖；分泌炎症细胞因子如TNF-α，促进炎症反应等。近年来有报道称抗CD20单抗在难治性类风湿关节炎患者中应用获得病情缓解，因此，去B细胞治疗有可能并成为治疗类风湿关节炎的新的途径。

1) 利妥昔单抗(美罗华，rituxan)：是人鼠嵌合的抗CD20单克隆抗体，它包含人IgG1和鼠可变区Kappa恒定区。CD20为前B细胞和成熟B细胞上表达的一种抗原，应用利妥昔单抗能暂时性去除$CD20^+$ B细胞亚群。常见的不良反应包括血小板减少、发热、皮疹、轻度低血压、无症状室性期前收缩。

2) B淋巴细胞刺激物(B lymphocyte stimulator，BlyS)：包括BAFF、TALL 1、THANK、TNFSF13B等，均为285氨基酸的肿瘤坏死因子(TNF)家族，能特异性刺激

B淋巴细胞活化。

（3）抑制T细胞活化生物制剂 CTLA4(cytotoxic T-lymphocyte antigen-4)表达在活化的T细胞表面，CTLA4-Ig(abatacept)为CTLA4-人IgG1的Fc段的融合蛋白，能抑制共刺激分子CD28和B7-1/B7-2活化T细胞的第二刺激信号，因而可抑制T细胞活化。建议用于DMARD充分治疗无效以及TNF抑制剂治疗失败后。用法：10mg/kg静脉输注，每周1次。

5. 干细胞移植　自体干细胞移植可以改善关节症状，下降RF滴度。疗效通常可持续24个月，但易于复发。有报道称干细胞移植后复发的患者滑膜炎较移植前减轻，也易于药物控制。

（三）外科治疗　根据不同的病期施行不同的手术。单关节炎、大关节炎为主时可行病变滑膜切除术。对中、晚期患者由于关节骨受到破坏，在切除滑膜后，还需行关节清理术、骨矫正术、关节成形术或人工关节置换术等。

（四）辅助治疗　应用理疗(热浴、蒸气浴、药浴等)、按摩、体疗、日常生活活动训练和职业技能培训等，以改善血液循环、使肌肉放松，消退肿、痛，促进关节肌肉功能恢复。

（五）联合用药　根据患者病情采取不同治疗策略。常用的方案包括金字塔方案、下台阶方案、上台阶方案、锯齿形方案等。病理生理研究结果显示类风湿关节炎在病初两年内进展是最为明显的，特别是高滴度RF或抗CCP抗体、HLA-DR4阳性、多关节受累者，建议对于这一类疾病活动度高、关节侵蚀高危患者应早期积极应用DMARDs治疗，采用两种或两种以上慢作用药物联合治疗已成为国内外学者的共识。常用的联合治疗方案包括甲氨蝶呤与羟氯喹、甲氨蝶呤与柳氮磺胺吡啶、甲氨蝶呤与青霉胺，甲氨蝶呤加TNF拮抗剂等。临床上应全面评价和分析患者病情，制订个体化综合治疗方案。

（六）疗效评价和临床缓解标准　疗效评价通常采纳美国风湿病协会制订的ACR20、ACR50和ACR70，以28个关节计数法评价关节疾病活动性(DAS28评分)。ACR20定义为压痛及肿胀关节数有20%改善以及下列5项中至少3项有20%改善：疼痛VAS评分、疾病总体状况的医师评价VAS评分、疾病总体状况的患者评价VAS评分、HAQ评分、CRP或ESR。ACR50和ACR70采用相同的标准分别定义为50%及70%的改善。

DAS28评分：

$$DAS28=[0.56\times sqrt(t28)+0.28\times sqrt(sw28)+0.70\times Ln(ESR)]\times 1.08+0.16$$

得分≤2.6定义为疾病缓解，>2.6～3.2为轻微活动，>3.2～5.1为中度活动，>5.1为疾病严重活动(注：t为关节压痛数，sw为关节肿胀数)。

1999年ACR临床缓解标准如下：

1. 晨僵时间小于15分钟；
2. 无乏力；
3. 无关节痛(通过问病史得知)；
4. 活动时无关节压痛或疼痛；
5. 软组织或腱鞘无肿胀；
6. 红细胞沉降率(魏氏法)：女性<30mm/1h，男性<20mm/1h。

至少达到以上6项中的5项，并持续至少2个月，且无血管炎、心包炎、胸膜炎、肌炎或无法解释的近期体重减轻或发热。

该缓解指标要求严格，尽管通过临床积极治疗也很少有患者实现此标准，且与影像学缓解、患者生活质量改善缺乏良好相关性。2011年，ACR和EULAR基于循证医学证据提出了新的缓解标准，该标准与X线进展、HAQ有良好的相关性。2011年ACR/EULAR类风湿关节炎缓解定义：

基于临床指标的定义如下：

在任何时候，患者必须满足如下所有条例：

压痛关节数≤1；肿胀关节数≤1；患者总体评分≤1(0～10)

基于指数的定义如下：

在任何时候，患者的SDAI评分≤3.3(注：SDAI=SJC+TJC+PtGA+CRP(mg/dl)，SJC为肿胀关节数，TJC为压痛关节数，PtGA为患者对疾病总体评价)。

22

【预后】

10%～20%类风湿关节炎患者疾病快速进展，在1～2年内发展成严重残疾。还有10%患者病情较轻，能自行缓解。大部分患者表现为慢性反复发作。若早期积极的治疗，可使80%以上患者病情缓解。一般来说，类风湿因子阴性、起病时症状明显、HLA-DR4阴性的患者预后较好。类风湿关节炎的主要结局是残疾，它严重影响患者生活质量，对家庭和社会造成严重的经济负担。在类风湿关节炎自然病程中，5～10年致残率为60%，病程30年的致残率为90%。寿命缩短10～15年，而伴关节外表现者的5年生存率仅为50%。因此，进展性类风湿关节炎被看做和Ⅳ期淋巴瘤、三支冠状动脉病变有相似严重预后的疾病。

特殊类型的类风湿关节炎：

1. 缓和的血清阴性对称性关节炎伴凹陷性水肿综合征(syndrome of remitting seronegative symmetric synovitis with pitting edema，RS_3PE)　是一种病因未明的特殊类型的关节炎，好发于老年男性，基本病理改变为滑膜炎，以屈伸肌腱鞘滑膜的炎症为特征。临床表现为对称性腕关节、屈肌腱鞘及手关节的急性炎症，伴手背部凹陷性水肿，双侧肘、肩、髋、膝、踝及足关节均可受累，RF阴性，对非甾体抗炎药反应差，小剂量糖皮质激素有显著疗效。

2. Felty综合征　类风湿关节炎伴发肝、脾脏、淋巴结

肿大、贫血、白细胞减少和血小板减少称之为 Felty 综合征。本综合征少见，约占类风湿关节炎患者的1%。常发生于类风湿关节炎病程晚期，患者全身症状显著，关节炎症明显，特别是中老年患者。肝脾中等度肿大，常有脾功能亢进和肝硬化临床表现，脾切除常只能收到暂时效果。其产生的原因可能为类风湿血管炎累及肝脾、脾功能亢进或存在抗血细胞抗体。分子生物学研究发现，伴有 Felty 综合征的患者 HLA-DR4 阳性率明显升高。

3. 回纹型风湿病(panlindromic rheumatism，PR)　有学者也称之为复发性风湿症，为反复发作性关节及关节周围组织红、肿、热、痛，疼痛往往较剧烈而无法行走，症状在数小时内可达高峰，每次在数小时至数天内出现或消失。多表现为膝、腕、肩、手等小关节炎症，可有手指、腕关节或肌腱处皮下结节，但发热等全身症状不常见，发作间隙期无任何症状。可伴有血沉升高，50%患者 RF 呈现阳性，滑膜液检查表现为非特异性急性炎症反应，无结晶。多数患者反复发作自行缓解，30%～40%患者病情演变为典型的类风湿关节炎。

参考文献

1. Aletaha D，Neogi T，Silman AJ，et al. 2010 Rheumatoid Arthritis Classification Criteria. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. Arthritis Rheum，2010，69：2569-2581.

2. Saag KG，Teng GG，Finney C，et al. American college of rheumatology 2008 recommendations for the us of nonbiologic and biologic disease-modifying antirheumatic drugs in rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum，2008，59：762-784.

3. Smolen JS，Landewe R，Emery P，et al. Eular recommendations for the management of rheumatoid arthritis with synthesis and biological disease-modifying antirheumatic drugs. Ann Rheum Dis，2010，69(6)：964-975.

附：幼年特发性关节炎

孙利　徐虹

幼年特发性关节炎(juvenile idiopathic arthritis，JIA)是儿童时期一种常见的结缔组织病，以慢性关节炎为主要特点，并伴有全身多系统受累，是造成小儿关节残疾和失明的主要原因。2001 年国际风湿病联盟提出并修订了 JIA 的分类，取代了欧洲命名的“幼年慢性关节炎”和美国命名的“幼年类风湿关节炎”。

JIA 是指 16 岁以前起病，持续 6 周或 6 周以上的单关节炎或多关节炎。关节炎定义为：关节肿胀/积液，或存在下列体征中的两项或两项以上：①活动受限；②关节触痛；③关节活动时疼痛；④关节表面皮温增高并除外其他疾病所致

JIA 分为七个类型，依据为患病开始 6 个月是否存在全身症状以及受累关节的数量。不同类型 JIA 的临床表型、实验室检查、诊断要点及治疗原则不完全相同。

【病因、发病机制及病理】

尽管在遗传学、病理学及分子生物学诸方面取得了许多进展，但 JIA 的病因至今仍不清楚。虽然病理以关节病变为主，但全身其他部位结缔组织亦可受累。受累关节呈慢性非化脓性滑膜炎，早期关节滑膜充血、水肿、滑膜积液增多，滑膜增生形成绒毛状突出于关节腔中；炎症继续发展，引起关节囊外层纤维组织及附近的肌腱、腱鞘炎症；滑膜绒毛状增生可波及关节软骨缘，形成血管翳，软骨被吸收，软骨下骨被侵蚀；随之关节面相互粘连，关节腔为纤维组织所替代，引起关节间隙狭窄。

【临床表现】

(一) 全身型 JIA　关节炎起病急骤，并伴有明显的全身症状。典型的弛张热，持续超过两周，至少合并以下症状之一：易消散的皮疹(发热时出现，体温下降后消退)、淋巴结肿大、多浆膜炎、肝脾肿大等。关节炎症状多数在发病时出现，可为多或少关节炎，发热时加剧，热退后减轻或缓解，也可在急性发病数月后出现。

(二) 少关节型 JIA　发病高峰在 6 岁之前，多见女童，是 JIA 最常见亚型。在发病初 6 个月内≤4 个关节受累。如果病程>6 个月，关节受累数>4 个，定义为扩展型少关节型；病程中持续≤4 个，则定义为持续型少关节型。大关节为好发部位，常为非对称型；其次为小关节如颞颌关节、颈椎关节等。最常见的关节外表现为虹膜睫状体炎，约 20%～30%患儿发生慢性虹膜睫状体炎，可造成视力障碍甚至失明，但部分患儿眼睛发红及畏光等表现并不明显，仅在常规裂隙灯检查中发现。

(三) 多关节型 JIA(RF 阴性)　关节起病隐匿，发病最初 6 个月，受累关节≥5 个，RF 阴性。受累关节呈对称性或非对称性，可同时累及大或小关节，以近端指间关节最易受累，其次为颈椎及下颌关节。

(四) 多关节型 JIA(RF 阳性)　典型的关节炎症状表现为渐进性、对称性的多关节受累，多累及手部的小关节。关节受累情况与成人类风湿关节炎相似，但可多达 30 个以上关节受累。病初可能伴有低热，约 10%的患儿可出现类风湿结节，常见于肘关节周围。本型关节症状较重，最终约半数以上发生关节强直及畸形，影响关节功能。

(五) 银屑病性关节炎　兼有关节炎和银屑病，或关节炎兼具以下至少两条：指(趾)炎、指甲异常(2 个以上指甲凹陷或指甲松动)、一级亲属有银屑病史。银屑病皮损可晚于关节炎多年发生。关节炎受累总数少，多为非对称性，大小关节均可受累，足趾病变较手指关节更为显著。

(六) 附着点相关性关节炎　以此定义取代了幼年强直性脊柱炎及血清阴性附着点关节炎综合征。男童多见，6

岁以上起病，有家族易感性，与 HLA-B_{27}显著相关。以骶髂关节、脊柱和四肢大关节的慢性炎症为主。附着点炎为此型特征性表现，髌骨下韧带、跟骨肌腱、插入跟骨的跖腱膜是最常受累的部位。病初关节炎以对称或非对称髋关节炎、膝关节炎、踝关节炎为主，而脊柱很少受累，部分患儿可能逐渐进展为类似成人强直性脊柱炎的骶髂关节炎和脊柱炎。

（七）未分化 JIA　指不完全符合上述任何一型 JIA 关节炎的诊断标准或剔除标准或同时具有以上某型关节炎表现之一者。

【实验室检查和辅助检查】

本病缺乏特异的实验室诊断指标。活动期可有轻、中度贫血，血沉增快，C 反应蛋白增高。全身型 JIA 可表现为周围血白细胞明显增多、中性粒细胞计数增高及血小板数增高。重症患儿可有三系血细胞数下降，肝酶异常，血清铁蛋白增高，凝血功能异常等。血清抗核抗体、RF、抗 CCP 抗体、HLA-B_{27}与临床分型及特殊临床表现有关，应定期眼科检查，及早发现虹膜睫状体炎。

X 线检查：早期无明显骨质改变，仅见关节附近软组织肿胀，随后出现骨质疏松、骨膜破坏、骨囊性变、关节腔狭窄等。CT 及 MRI 分辨率较高，可早期发现轻微病变。

【诊断】

16 岁以前起病，不明原因关节肿胀持续 6 周以上，可除外其他疾病的上述各型表现者。

【鉴别诊断】

需与感染性疾病（化脓性关节炎、骨髓炎、结核等）、肿瘤性疾病（白血病、恶性肿瘤、脊柱占位等）及其他结缔组织疾病（风湿热、川崎病、系统性红斑狼疮等）相鉴别。

【治疗】

JIA 治疗原则为缓解疼痛和炎症；减少或延缓骨、关节破坏；及时评估疗效和治疗的副作用。

（一）药物治疗

1. 非甾体类抗炎药（NSAIDs）

（1）萘普生：15～20mg/（kg·d），每天 2 次。

（2）布洛芬：30～40mg/（kg·d），每天 3～4 次。

（3）双氯芬酸钠：1～3mg/（kg·d），每天 3 次。

2. 缓解病情药物（DMARDs）

（1）传统药物

1）甲氨蝶呤：首选，每周 10～15mg/m^2，每周 1 次，可口服。皮下或肌内注射利用度优于口服。

2）柳氮磺胺吡啶：30～50mg/（kg·d），每天 2 次。

3）来氟米特：美国风湿病学会 2011 年 JIA 治疗建议中，推荐来氟米特用于高度活动和中度活动伴不良预后因素的多关节型 JIA 治疗。来氟米特维持剂量依体重而不同，体重小于 20kg 为 10mg，隔日服用；体重 20～40kg 为 10mg/d；体重大于 40mg 为 10～20mg/d 服用。

4）羟基氯喹：5～6mg/（kg·d），分次或顿服。

（2）生物制剂

1）肿瘤坏死因子拮抗剂：包括依那西普、英夫利昔单抗和阿达木单抗，儿童最常用的是依那西普，剂量为 0.8mg/（kg·w），分 1～2 次皮下注射。

2）IL-1 受体拮抗剂：anakinra 多运用于全身型 JIA。

3）IL-6 受体单克隆抗体：tocilizumab 临床试验显示对全身型 JIA 效果明显。

3. 糖皮质激素　主要用于全身型 JIA 患者，泼尼松 1～2mg/（kg·d），分次，最大剂量为 60mg/d。若合并巨噬细胞激活综合征，需大剂量甲强龙冲击，15～30mg/（kg·d），最大剂量为 1g 每天，连用 3 天。

（二）理疗　对保持关节活动和肌力极为重要。根据具体情况选择锻炼方式或夹板固定等手段，防止发生关节畸形。

【预后】

本病病程迁延可达数年。除少关节型 JIA 外，其余各型大多数需要药物维持以控制疾病活动，特别是 JIA 多关节型（RF 阳性）患者如不能有效控制疾病活动，可造成严重关节畸形甚至残疾。少关节型 JIA 患者发生慢性虹膜睫状体炎的概率高于其他亚型，特别是小年龄女童。眼部表现多隐匿，且与关节活动不平行，应及时诊治以免失明。

第五章　成人斯蒂尔病

邹和建

成人斯蒂尔病是一种病因未明的、以长期间歇性发热、一过性多形性皮疹、关节炎或关节痛、咽痛为主要临床表现，伴有周围血白细胞总数及粒细胞增高和肝功能受损、淋巴结肿大、胸膜炎等多系统受累的临床综合征，自 Wissler(1943 年)首先报道后，Fanconi(1946 年)相继描述，因其临床表现酷似败血症或感染引起的变态反应，故称为 Wissler-Fanconi 综合征。国内在 1964 年命名该病为"变应性亚败血症"，1995 年以来的文献报道病例约 500 例，未报道的病例更多，所以该病并不少见。上述两命名亦已相继被国际及国内所废用，现统一称之为成人斯蒂尔病，或更确切地称为成人起病斯蒂尔病(adult onset Still disease, AOSD)。

有认为本症是一种介于风湿热与幼年型特发性关节炎之间的变应性疾病，与幼年特发性关节炎全身型(Still 病)极相似。也有认为可能是类风湿关节炎的某个临床阶段或是其一种临床变异型。但经长期观察，大多患者不遗留关节强直、畸形等后遗症。

【病因和发病机制】

发热是 AOSD 突出的临床症状，在寻找病因时，发现 AOSD 与感染有某种联系。20 世纪 70～80 年代先后从 AOSD 患者齿槽中发现了链球菌，从血清中检测到葡萄球菌 A 复合物、耶尔森菌抗体、链球菌溶血素 O 抗体以及副流感病毒、腮腺炎病毒、风疹病毒、巨细胞病毒、微小病毒 B19、丙型肝炎病毒等病毒抗体。提示 AOSD 可能与感染有关，但未能取得一致结果。尽管 AOSD 临床表现酷似细菌性败血症，但是几乎所有被诊断的患者病原学检查均为阴性。在临床上，尝试采用不同的抗生素或抗病毒药治疗，均不能取得疗效。因此，AOSD 已被公认为是一种非感染性疾病，血培养阴性成为诊断 AOSD 的必要条件。尽管 AOSD 为非感染直接所致，但是人们观察到在接种乙脑、破伤风、白喉疫苗后，可以诱发 AOSD 发病，提示感染虽不是 AOSD 的本质，但是一些病原体可能参与或始动了 AOSD 的发病。

从临床免疫反应来看，AOSD 的发病是对某种致病抗原的过度应激状态或免疫激惹状态，表现为：

(1) 细胞免疫异常：在 AOSD 活动期，患者血清 IL-18、IL-1、sIL-2R、IL-6、IL-8 及 TNF-α 水平显著高于缓解期和正常对照组，其中 IL-18 被认为是 AOSD 发病中的关键细胞因子。这些细胞因子的增高与发热、出现皮疹及血沉、C 反应蛋白、铁蛋白和 α-抗糜蛋白酶升高等一致，说明有大量单核细胞被活化；活动期 AOSD 患者血清中 T 细胞受体 γδ 表型阳性细胞(TCR-γδT cells)和中性粒细胞 Fc-γR Ⅱa 和 Fc-γR Ⅲa 分子表达增多，被激活的这些免疫活性细胞不仅产生大量促炎性细胞因子，有些细胞还具有细胞毒作用。

(2) 免疫复合物增加：部分 AOSD 患者，特别是反复发作或慢性迁延的 AOSD 患者有免疫球蛋白增高，多数为 IgG，也可以是 IgM 或 IgA 增高；某些 AOSD 皮损处可见到免疫复合物损伤的表现。

(3) 淋巴结肿大及骨髓粒细胞增生：淋巴结肿大可以是致病微生物感染或炎症刺激反应。AOSD 淋巴结活检可表现为反应性淋巴结炎、坏死性淋巴结炎和大量生发中心形成；AOSD 骨髓检查可见浆细胞岛或"嗜血现象"，提示 AOSD 体内存在对某些抗原免疫激惹的现象。

自 1989 年 White 提出超抗原(superantigen, SAg)的概念以来，许多研究提示，AOSD 发病可能与超抗原关系密切，遗传背景在 AOSD 发病过程中也起到一定的作用。

【病理】

皮损活组织检查显示真皮胶原纤维水肿，毛细血管周围中性粒细胞、淋巴细胞和浆细胞浸润。关节滑膜肥厚水肿、细胞增殖、血管增生、内皮细胞肿胀、淋巴细胞和浆细胞浸润，纤维蛋白沉积。浅表淋巴结病理提示为非特异慢性炎症。全身症状严重者的尸检结果证实在患者内脏(肾、心等)有淀粉样变。

【临床表现】

男女均可发病，以 20～40 岁发病率最高，约占 70%。

一般起病急骤，主要表现为：

（一）发热　呈弛张热型，多在39℃以上，一日内体温波动在2℃以上，偶见高热稽留数日。无明显感染的毒血症症状。发热持续1～2周后自行消退，热退后犹如常人，间歇1周至数周后复发。热程绵延可数月，有的甚至数年至10余年。

（二）皮疹　整个病程中几乎所有患者会出现皮疹，常随发热出现，皮疹可“忽隐忽现”短暂存在呈一过性，随热退而消散。皮疹的显现常为发热的先兆。发热和皮疹是本症最为突出的临床表现。皮疹的特点为反复发作性，多形性及多变性，分布于躯干和四肢，也可见于面部。皮疹的形态以散在的点状和小片红斑、斑丘疹为多见，可呈猩红热样、麻疹样、荨麻疹样、多形红斑、环状红斑、结节红斑等多种表现。消退后常不留痕迹或偶有轻微色素沉着。

（三）关节肌肉症状　90%以上患者有关节炎症状，以累及大关节为主，如膝、肘、腕、踝、髋关节等，也可侵犯指（趾）、颈椎等关节。表现为关节压痛、疼痛，肿胀较轻且少。一般无明显骨质损害。这些症状在发热时发作或加剧，持续数天到数周后自行缓解，多数恢复正常，个别病例可遗留关节变形。约80%患者有肌肉疼痛。

（四）淋巴结肿大　半数以上有全身淋巴结肿大，以儿童病例为常见。多见于颈部、腋下和腹股沟处，境界清楚无压痛。累及肠系膜淋巴结时，可致急性腹痛，易误诊为急腹症，肿大淋巴结在热退时可随之缩小。

（五）其他表现　咽痛常见，为本病较具特征性的临床表现之一。而心脏病变中以心包炎为常见，且多伴胸膜炎（多浆膜腔炎），偶可合并心肌炎。约半数患者有肝脾肿大，质软无压痛，热退后可缩小。反复发作者，少数患者可发生内脏淀粉样变，累及肾脏则出现蛋白尿和水肿，严重者出现肾病综合征乃至尿毒症。神经系统累及可出现脑膜刺激症状及脑病的表现，如头痛、呕吐、抽搐、脑脊液压力增高及脑电图改变。

【实验室检查】

急性发作或发热时，患者白细胞总数均增高，一般在(10～20)×10⁹/L，甚至可高达50×10⁹/L者。分类中性粒细胞增多、核左移。我们的临床病例分析提示，中性粒细胞比例升高诊断价值高于白细胞数，尤其是比例高于80%。久病者可出现轻到中度贫血，常为低色素性。骨髓检查显示粒细胞增生，胞质有毒性颗粒及空泡，提示感染性骨髓象。血沉明显增快，即使在不发热期或间歇期亦然；血培养阴性；患者血清铁蛋白和糖化铁蛋白比值下降对诊断AOSD有重要意义。血清铁蛋白水平与病情活动呈正相关，因此不仅有助于本病的诊断，而且有助于评价病情活动程度及药物治疗效果。其他各项血清及免疫学检查均无特异性。类风湿因子多为阴性，少数可为弱阳性。病变活动期者IgG可增高，血清C反应蛋白及血清铁蛋白常作为活动指标。肝功能检查多有不同程度的异常。高热时可有蛋白尿出现，热退后可消失，持续不消者应考虑肾累及可能。

【诊断与鉴别诊断】

目前，国内外AOSD的诊断主要依据美国的Cush标准和日本标准（表22-5-1、表22-5-2）。

表22-5-1　成人斯蒂尔病诊断的Cush标准

必备条件	另需具备下列任何2项
发热≥39℃	血白细胞≥15×10⁹/L
关节痛或关节炎	皮疹
类风湿因子<1：80	胸膜炎或心包炎
抗核抗体<1：100	肝大或脾大或淋巴结肿大

表22-5-2　成人斯蒂尔病诊断的日本标准
（Yamaguchi标准）

主要条件
- 发热≥39℃并持续1周以上
- 关节痛持续2周以上
- 典型皮疹
- 血白细胞≥10×10⁹/L

次要条件
- 咽痛
- 淋巴结和（或）脾肿大
- 肝功能异常
- 类风湿因子和抗核抗体阴性

排除
1. 感染性疾病（尤其是败血症和传染性单核细胞增多症）
2. 恶性肿瘤（尤其是恶性淋巴瘤、白血病）
3. 其他风湿病（尤其是多发性动脉瘤、有关节外征象的风湿性血管炎）

注：以上诊断指标中符合5项或以上（其中主要指标需2项或以上）者即可诊断为成人Still病

临床实践发现，按照Cush标准进行诊断，有部分恶性肿瘤或其他弥漫型结缔组织病可能被误诊为本病，因此，在确立诊断前，需要排除其他有类似临床表现的疾病。日本标准则在诊断原则中明确提出，需要排除感染性疾病、恶性肿瘤、其他风湿病方可诊断。复旦大学附属中山医院住院病例分析提示发热患者伴有咽痛、皮疹、关节炎或关节痛，可以明显提高诊断阳性似然比，有助于AOSD诊断。在临床实践中，某些肿瘤需要反复多次检查方能得到可靠的证据，弥漫性结缔组织病早期往往没有特异性临床表现或“标志性”抗体出现，给排除诊断带来很大困难。国内外多项病例报道提到，AOSD起病常伴有肝功能异常，乳酸脱氢酶显著升高，疾病处于活动期时，血清铁蛋白常高于2000μg/L，绝大多数患者临床查体发现颈部、腹股沟淋巴结肿大，尽管

进行淋巴结活检，有时也难以下诊断结论。在一组诊断为AOSD，以后确诊为恶性淋巴瘤的患者中，在作出AOSD诊断之前，曾行肿大淋巴结的病理检查，未能发现肿瘤细胞，随着病情的进展，再次活检时才得以明确诊断；部分临床诊断困难患者采用PET-CT协助诊断，发现恶性病变倾向淋巴结或排除淋巴瘤，但仍有极少数患者采用多种诊断方法无法明确诊断；AOSD缺乏实验室诊断的特异性标志物，鉴于上述原因，AOSD诊断必须建立在排除其他疾病基础上。此外，临床诊断为AOSD的患者中，包含了部分误诊的病例，因此，有人认为AOSD可能并非一种独立的疾病。但从绝大多数本病患者的病程和预后看，确实具有其他疾病不能解释的临床特征。AOSD病程分为单循环、多循环和反复发作残留关节炎。相当一部分本病患者可以在治疗后持续缓解或痊愈，部分患者经多次复发后缓解。因此目前认为，本病确实为一种独立的疾病。正因为本病有较高的误诊率，对于疑似病例进行反复多次检查以除外其他疾病非常重要，即使临床上已经诊断为本病，在治疗过程中仍应密切观察，发现确切证据时，及时纠正诊断。

需与本病鉴别的疾病如下：

（一）败血症　发热前常有寒战，中毒症状重；皮疹多见为出血性，呈瘀点和瘀斑，病程持续而非一过性和间歇性；血常规示白细胞总数和中性粒细胞增高且伴嗜酸性粒细胞减少或消失；血培养阳性，合理抗生素治疗有效。

（二）风湿热　有发热和关节症状。皮疹主要为环状红斑或皮下结节，罕见反复发作性和一过性皮疹。心脏炎和舞蹈症为其主要特点，常伴心内膜炎并遗留心瓣膜病变。

（三）类风湿关节炎　以侵犯四肢小关节、顽固性关节肿痛与遗留畸形为特点，少有高热等全身症状；血清类风湿因子/抗CCP抗体阳性，关节摄片可见侵蚀性改变及骨质疏松。发生在幼年特发性关节炎全身型(Still病)与本症主要症状相似，但发热多为低热、脾肿大较明显，关节症状多持续6周以上，具备红、肿、痛及僵直。

（四）系统性红斑狼疮　具备长期发热、皮疹及关节症状等特点，但皮疹以面部蝶形水肿性红斑为主，血象白细胞总数减少，血清抗核抗体阳性，滴度高，多伴较明显的内脏损害如狼疮性肾炎等。

（五）淋巴瘤　表现为长期发热、淋巴结肿大及多种皮疹。但淋巴结肿大常为进行性，皮疹多为浸润性斑丘疹、结节、斑块和溃疡。取淋巴结和皮肤组织病理检查可明确诊断。

【治疗】

本病如能早期诊断、合理治疗，绝大多数患者病情可以得以控制，并且减少复发。轻症者可单独采用非甾体类抗炎药，疗效不佳者可合用或改用糖皮质激素。病情控制仍不佳者，可采用MTX等DMARDs药物，难治者可使用生物制剂。

（一）非甾体抗炎药　可选用选择性或特异性COX-2抑制剂，如双氯酚酸类、塞来昔布等药物，可起到抗炎、控制体温、减轻关节疼痛的作用，可减少糖皮质激素用量。国外文献资料显示，60%患者单纯应用该药可以控制病情，而我国不足5%患者单纯应用非甾体抗炎药奏效。

（二）糖皮质激素　是本症最有效的药物，常用剂量为泼尼松0.5～1.0mg/(kg·d)，为避免和减少复发，应待症状完全缓解，血沉、血清铁蛋白和C反应蛋白等恢复正常后才开始递减剂量，以最小维持量使用3～6个月。部分患者对常规剂量糖皮质激素反应不佳者，可以给予甲泼尼龙500～1000mg/d，缓慢静滴，连续用药3天，必要时1～3周后重复给予，间隔期及冲击治疗后，采用常规剂量泼尼松或甲泼尼龙口服，待病情稳定，实验室指标改善后逐步减量，维持治疗，直至停药。我国研究结果认为，若应用3天糖皮质激素体温未降至正常提示预后不佳，有可能为多循环病程，病情易反复。

（三）免疫抑制剂　严重病例尤其是应用糖皮质激素治疗效果不显著或虽有效而减量后即发者，可加用其他免疫抑制剂如甲氨蝶呤(MTX)。剂量为每周口服一次，每次10～15mg。临床研究发现，合用MTX后，可增加疗效，减少糖皮质激素剂量。有利于控制糖皮质激素的不良反应：环孢素A(cyclosporine A,CsA)：3～5mg/(kg·d)口服，维持量为2～3mg/(kg·d)，在部分顽固病例中具有一定的效果。该药常见不良反应有高血压、肝肾毒性、继发感染及胃肠道反应等；其他一些免疫抑制剂(或慢作用药物DMARDs)如：来氟米特、羟氯喹、硫唑嘌呤、环磷酰胺也可采用。

（四）生物制剂及免疫治疗　在AOSD的发病中，常伴有TNF-α等细胞因子的增高。这些细胞因子导致了炎症的发生和持续。随着TNF-α拮抗剂的问世，为AOSD的治疗开辟了新的途径。尽管此类药物尚无治疗AOSD的适应证，但在临床试用中，取得了一定疗效。也有报道应用IL-1拮抗剂anakinra治疗顽固性AOSD患者，取得了令人满意的疗效。

在AOSD的患者中，常见细胞免疫、体液免疫异常激活，血液中免疫球蛋白明显增高，通过血浆净化疗法以及免疫吸附治疗，可以清除体内大量产生的细胞因子和异常免疫球蛋白，而起到一定的治疗作用。在部分患者中，采用大剂量丙种球蛋白输注也可产生一定疗效。

（五）中医中药治疗　常以养阴清热、活血解毒为治则，有使用清骨散和青蒿鳖甲散或秦艽鳖甲散治愈本症的报告。也可试用雷公藤制剂、昆明山海棠片等。

参考文献

Jiang L, Wang Z, Dai X, et al. Evaluation of clinical measures and different criteria for diagnosis of adult onset Still's disease in a Chinese population. J Rheumatol, 2011, 38(4): 741-746.

第六章　血清阴性脊柱关节病

邹和建

血清阴性脊柱关节病(spondylarthropathy,SpA)是一组以关节病为主,多系统受累的免疫、炎症性疾病。20世纪70年代初,Wright和Moll将血清类风湿因子(rheumatoid factor,RF)阴性的关节炎统称为血清阴性关节炎,因该组疾病易并发脊柱炎,故又称血清阴性脊柱关节病。该组疾病包括:强直性脊柱炎(ankylosing spondylitis,AS)、赖特综合征(Reiter syndrom,RS)、银屑病关节炎(psoriatic arthritis,PsA)、反应性关节炎(reactive arthritis,ReA)、炎性肠病关节炎、幼年发病的脊柱关节病和一组分类未定的"未分化脊柱关节病"。也有学者将Whipple病和白塞病纳入SpA范围。该组疾病有以下共同特点:①有家族聚集倾向;②与$HLA\text{-}B_{27}$基因有不同程度的相关;③在临床表现上有很多共同之处和重叠;④外周关节炎常为病程中突出表现;⑤类风湿因子阴性(准确地说,类风湿因子阳性率与正常人群相似);⑥无类风湿皮下结节;⑦有不同程度的骶髂关节炎;⑧病理变化以肌腱端周围和韧带附着于骨的部位为主(附着端炎),也可发生在眼、主动脉瓣、肺实质和皮肤,不同于以滑膜病变为主的类风湿关节炎。

【发病机制】

尚不明确。目前研究认为,环境因素与遗传特性(易感性)是导致发病的两个重要因素。研究发现,血清阴性脊柱关节病与$HLA\text{-}B_{27}$有密切关联,AS患者中$HLA\text{-}B_{27}$阳性率高达90%～95%,赖特综合征或反应性关节炎为60%～80%,银屑病关节炎为50%,而正常人群中$HLA\text{-}B_{27}$阳性率仅为4%～8%。在$HLA\text{-}B_{27}$阳性的AS患者一级亲属中,有10%～27% $HLA\text{-}B_{27}$阳性的成年人患AS,因此认为$HLA\text{-}B_{27}$与SpA密切相关。以前认为$HLA\text{-}B_{27}$可能是易感基因,也可能是与其他致病基因连锁不平衡而在SpA患者中阳性率增高,但近年在$HLA\text{-}B_{27}$转基因大鼠研究中发现,大鼠转染了$HLA\text{-}B_{27}$基因后所表现的脊柱关节病以及全身表现与人类SpA酷似,这似乎更支持$HLA\text{-}B_{27}$与SpA的直接相关。$HLA\text{-}B_{27}$阳性人群中,仅有2%发生SpA,而在AS患者中,亦有10%患者为$HLA\text{-}B_{27}$阴性,因此认为$HLA\text{-}B_{27}$并非直接致病基因,而是这组疾病的易感基因。感染是血清阴性脊柱关节病发病的重要起始因素之一。肠道和泌尿道感染后可引起赖特综合征,福氏志贺痢疾杆菌、沙门菌属、耶尔森菌和幽门螺杆菌感染可导致反应性关节炎,以及肠道肺炎克雷伯杆菌感染与AS相关都支持这一观点。国内研究发现,肺炎克雷伯杆菌表面固氮酶第188～193位的6个氨基酸多肽结构与$HLA\text{-}B_{27}$超变区第72～77位6个氨基酸多肽结构相同,提示微生物表达的抗原与B_{27}抗原相似,微生物抗原被视为异物,机体为清除微生物而引起免疫反应,但同时与自身组织交叉反应引起发病。这一学说称为"分子模拟机制"。其他一些学说认为$HLA\text{-}B_{27}$可能是病原体抗原的受体,与抗原结合后提呈给T细胞而导致发病。另外T细胞受体基因也有可能参与致病过程。

【临床表现及实验室检查、X线表现】

血清阴性脊柱关节病的共同特点为侵犯脊柱、外周关节和关节周围结构,常伴有特征性关节外表现。主要的几种疾病特点见表22-6-1。

(一)强直性脊柱炎　男性发病明显高于女性,发病高峰年龄为20～30岁,40岁以后及8岁以下发病者少见。国内患病率为0.3%,本病发病缓慢,开始感到腰背部或腰骶部不适或疼痛,有时可放射至髂嵴或大腿后侧,疼痛可因咳嗽、喷嚏或其他牵扯腰背的动作而加重。清晨或久坐、久站后腰背部疼痛加重并伴僵硬感,活动后疼痛及僵硬可缓解,数月或数年后可出现胸或颈椎疼痛,进行性脊柱运动受限甚至畸形。半数左右的患者以外周关节为首发症状,几乎绝大部分患者在病程中均出现外周关节症状,以髋、膝、踝和肩关节居多。髋关节受累高达66%,出现髋部疼痛,活动障碍,有时患者主诉为腹股沟处疼痛,其中1/3患者发展为关节强直。肌腱、韧带骨附着点炎症为AS特征性改变。胸肋关节、柄、胸联合等部位附着点炎症可导致胸痛、呼吸受限;跟腱、足弓附着点炎症可导致站立、行走时疼痛。患者全身症状一般较轻,少数有低热、疲劳和体重下降。虹膜炎或虹膜睫状体炎见于1/4的患者,部分可先于AS关

表 22-6-1　几种血清阴性脊柱关节病临床比较

	强直性脊柱炎	Reiter 综合征	银屑病关节炎	肠病性关节炎	反应性关节炎	未分化脊柱关节病
性别	男>女	男>女	男=女	男=女	男=女	男=女
年龄	16～30 岁为多	青中年	任何年龄	任何年龄	任何年龄	任何年龄
起病方式	缓慢	急	不定	缓慢	急	不定
$HLA-B_{27}$	>90%	60%～80%	20%(有骶髂关节炎者为 50%)	<50%	80%	±
骶髂关节炎	25% 下肢>上肢	90% 下肢>上肢	>95% 上肢>下肢	偶见 下肢>上肢	>95% 下肢>上肢	+ 下肢=上肢
葡萄膜炎	++	++	+	+	+	±
结膜炎	-	+	-	-	+	-
皮肤指甲受累	-	多见	几乎全有	-	-	±
黏膜受累	-	+	-	+	-	±
尿道炎	-	+	-	-	±	±
脊柱受累	+++	+	+	+	+	±
自限性	-	±	±	±	±	±
缓解、复发	-	±	±	-	±	±

节症状出现；其他全身改变包括主动脉瓣关闭不全、二尖瓣关闭不全、心脏扩大、房室传导阻滞和束支传导阻滞，见于3.5%～10%的患者。肺部改变为：双肺上部纤维化、囊状变，甚至空洞形成；1/4 的患者有慢性中耳炎改变；由于骨折导致脊髓压迫可出现相应的神经症状；慢性进行性马尾综合征为强直性脊柱炎后期罕见而重要的并发症，表现为尿道、肛门括约肌功能不全，大腿或臀部痛觉消失，逐渐发展为尿、便失禁，阳痿，其发生原因未明。肾脏损害少见，主要为 IgA 肾病和肾淀粉样变。超过 40 岁以上发病的 AS，称为晚发型 AS，突出特点为全身症状明显，如发热、贫血，血沉显著升高，外周关节受累明显。

早期强直性脊柱炎体征不多，可有骶髂关节、髂嵴、耻骨联合等部位以及肌腱、韧带附着点压痛。有周围关节或关节外表现者可有相应的体征。随着疾病的发展可见明显脊柱关节活动障碍甚至畸形。以下体检阳性有助于强直性脊柱炎的诊断：①Patric 试验（"4"字试验）：患者仰卧，一侧膝关节屈曲并将足跟部放置在对侧伸直的膝上。检查者用一只手下压屈曲的膝（此时髋关节在屈曲、外展和外旋位），用另外一手压对侧骨盆，引出膝关节屈曲侧骶髂关节疼痛视为阳性。有膝或髋关节病变者不能完成该试验，无参考意义；②枕壁试验：正常人在立正、双侧足跟紧贴墙根时，后枕部应紧贴墙面，而强直性脊柱炎患者因颈部僵直和（或）胸椎段畸形后凸，使后枕部不能触及墙壁，即枕墙距>0cm，为阳性；③胸廓活动试验：用软尺在第 4 肋间隙水平测量深吸气和深呼气时胸廓周径的变化，两者之差在正常值小于 2.5cm 为阳性；④Schober 试验：于双髂后上棘连线中点（A 点）上方垂直距离 10cm 处作标记（B 点），然后嘱患者弯腰，双膝保持伸直位，测量脊柱的最大前屈度 AB 间距离变化，正常移动距离应该增加 5cm 以上，即 AB 距离由 10cm 增至 15cm 以上，如脊柱受累，则 AB 间增加的距离小于 4cm，为阳性；⑤骨盆按压试验：患者侧卧，从另一侧按压骨盆引起骶髂关节疼痛为阳性。活动期患者血沉增快，血清 C 反应蛋白增高，RF 阴性，$HLA-B_{27}$ 阳性率大于 90%，近半数血清抗肺炎克雷伯杆菌抗体水平增高。X 线骶髂关节摄片具有特征性，表现为关节边缘模糊、骨质糜烂、骨硬化、关节间隙变窄及关节融合等，分为五级：0 级：正常；Ⅰ级：可疑或轻微骶髂关节炎；Ⅱ级：轻度骶髂关节炎，可见局限性侵蚀、硬化，关节边缘模糊，但关节间隙无变化；Ⅲ级：中度或进展性骶髂关节炎，伴有以下一项或一项以上改变：骨质破坏、硬化、关节间隙狭窄或增宽或者部分强直；Ⅳ级：严重异常，骶髂关节硬化、融合、强直。脊柱 X 线早期有椎体方形变，椎小关节模糊和轻度椎旁韧带钙化，晚期椎间盘钙化，纤维环及前后韧带钙化、骨化，并有骨桥形成，形成"竹节样改变"。

儿童强直性脊柱炎（juvenile ankylosing spondylitis，JAS）临床特点：8～16 岁间发病，以外周关节（尤其是膝、髋关节）以及附着端炎为主要表现，足跟、足弓受累常见。全身症状，如发热，较成年人发病多见。中轴关节表现不明显，15%有髋关节受累，超过半数患者因诊治延迟，致残疾或行人工髋关节置换术。骶髂关节炎常在发病数年后才出

现，故X线检查意义有限。$HLA\text{-}B_{27}$阳性对JAS诊断价值远大于成人AS。

女性强直性脊柱炎：发病较晚，外周关节，尤其是膝关节受累多于男性，耻骨炎多见，脊柱受累少，疾病预后好。

$HLA\text{-}B_{27}$阴性强直性脊柱炎：发病年龄较大，急性虹膜炎不如$HLA\text{-}B_{27}$阳性者多见，但伴发银屑病、溃疡性结肠炎和克罗恩病者较多。一般病情较轻，少有家族聚集性。

（二）赖特综合征（Reiter syndrom）　消化道或泌尿道感染3～30天后出现关节炎、非淋球菌性尿道炎及结膜炎为赖特综合征三联症，亦称完全型赖特综合征；只有初始感染（尿道炎、宫颈炎或痢疾）和随后发生的关节炎，而无无菌性尿道炎、结膜炎者为不完全型赖特综合征。在前驱感染后3～30天，多数在2周内发病，首发症状以尿道炎居多，其次为结膜炎和关节炎。全身症状有发热、体重骤减、衰弱和大汗。关节症状出现在初发感染2～4周后，为非对称性多关节或少关节炎，轻重不等，主要累及膝、髋、踝等负重关节，还可累及肩、肘、跖、掌、骶髂关节。由于发作活动期和消退期间隔进行，给人以"游走性"的印象。关节炎一般持续1～3个月，个别病例长达半年以上或可迁延不愈，最后演变为慢性关节炎。肌腱附着点病变和腊肠指（趾）是较为特异的征象；还可有背部、足底、足跟、胸壁和下肢软组织刺痛。90%病例可出现非特异性泌尿生殖系炎症的症状和体征，表现为尿频、尿痛、排尿困难、尿道分泌黏液或脓性分泌物，男性常并发前列腺炎、附睾炎、出血性膀胱炎等；女性偶可有阴道炎、宫颈炎或输卵管炎。2/3病例可出现轻重不等的双侧结膜炎，约于1～4周内缓解。少数病例可出现角膜炎、巩膜炎、虹膜睫状体炎、视网膜炎。25%病例出现皮损，最常见于足底和手掌。皮疹开始呈棕色斑，迅速转为小丘疹，继而发展为脓疱疹，破溃后其中含角化质，常在其他症状出现几周内发生，持续3～4周。其他临床表现尚有无痛性口腔浅表性溃疡、旋涡状龟头炎及心脏、神经系统和肺部受累。

实验室检查可见血沉增快，C反应蛋白及外周血白细胞增高，类风湿因子及抗核抗体阴性。60%～80%患者$HLA\text{-}B_{27}$阳性。尿道分泌物检查见大量白细胞，常出现脓尿或伴血尿，但培养为无菌或非致病菌。X线检查早期无异常改变，随着病程进展，常见关节附近骨质疏松、关节腔变窄和侵蚀性改变。病程长者可有骶髂关节炎和脊柱韧带骨赘的X线表现。骨膜反应、足跟骨刺等附着端病变常被认为是Reiter综合征X线特征。

（三）银屑病关节炎（psoriatic arthritis，PsA）　银屑病关节炎见于5%皮肤银屑病患者。发病高峰年龄约40岁。多数缓慢发病，约1/3患者可起病较急，伴发热等全身症状。大部分患者关节症状在银屑病发病5～10年后出现，亦有1/3患者先于银屑病或与银屑病同时出现。关节症状的轻重与银屑病皮损的活动性相一致。目前将银屑病关节炎分为五类，各类型之间可互相转化。

1. 非对称性关节炎　此型最常见，见于50%～70%的患者中，以手、足远端或近端指（趾）间关节及跖趾关节多见，膝、髋、踝和腕关节亦可受累。由于伴发腱鞘炎症，受累的指（趾）可呈典型的"腊肠指（趾）"。此型中皮损可很轻，甚至缺如。

2. 远端指间关节炎　此型为典型的银屑病关节炎。约占5%～10%，常伴有指甲凹陷、指甲松脱、甲下过度角化、白甲症及甲周红肿。

3. 对称性多关节炎　占15%。有些临床上与类风湿关节炎较难鉴别，但受侵犯的关节不及类风湿关节炎广泛，畸形程度亦比类风湿关节炎轻。类风湿因子常阴性，类风湿结节罕见。

4. 银屑病脊柱炎　见于20%银屑病关节炎患者。可出现骶髂关节炎、韧带骨赘。韧带骨赘可发生在无骶髂关节炎者，并可累及脊柱的任何部分。

5. 残毁性关节炎（arthritis mutilans）　见于5%的患者中，出现手、足、脊柱侵蚀性或破坏性多关节炎，引起关节畸形和致残。

银屑病关节炎大多伴有银屑病皮损和指（趾）甲病变。1/3患者伴炎症性眼病，如：结膜炎、虹膜炎等。少数患者可并发类风湿关节炎及强直性脊柱炎。实验室检查类风湿因子阴性，少数患者类风湿因子阳性须注意是否并发类风湿关节炎。病情活动时血沉增快，免疫球蛋白以及血尿酸增高。银屑病脊柱炎患者中50%$HLA\text{-}B_{27}$阳性。

X线检查与类风湿关节炎相似，但远端指（趾）间关节最易受累，骨质破坏严重者，指（趾）骨末节远端可有骨质溶解，使之变细、变尖。形成"铅笔头"样。末节指（趾）骨近侧端有侵蚀，骨质增生、膨大，呈帽檐样，伴随着近端指骨变细，形成"铅笔帽"样畸形。脊柱受累时，两邻近椎体中部之间的韧带骨化，形成骨桥，对称分布。骶髂关节炎早期为单侧或非对称性，晚期可发展为双侧融合。

（四）炎性肠病关节炎　在溃疡性结肠炎和克罗恩病（Crohn disease）等炎性肠病中，有15%～25%可伴有外周关节炎，以女性居多。关节病变常为单关节或少关节，非对称性、游走性，以下肢多发，2/3患者有膝关节受累，半数累及踝关节。关节炎活动常和肠病活动一致，一般持续2个月，缓解后不遗留关节畸形。大约5%～10%的患者呈慢性经过，持续1年以上。腊肠指（趾）、跟腱炎和跖底筋膜炎均可见。骶髂关节炎和脊柱炎发病隐袭，可表现为腰背、臀、胸或颈部疼痛。腰和颈部运动受限及扩胸度减少。近1/4患者可伴有皮肤结节红斑、网状青斑、血栓性静脉炎和小腿溃疡。3%～11%患者可伴发虹膜睫状体炎。X线检查受累关节可见明显异常，慢性病例可见关节糜烂及关节间隙狭窄，骶髂关节及脊柱受累者可见与强直性脊柱炎相似的X线表现。

Whipple病为一多系统疾病，其突出表现为脂肪泻、明显消瘦、发热、关节痛、浆膜炎、淋巴结疼痛、贫血、白细胞增多和血小板增多。多见于中年白人男性。该病患者大多有

关节症状，且可比其他症状早出现10年以上。最常受累的关节为膝和踝，其他少见的关节依次为掌指、髋、肩、肘及跖趾关节。关节炎仅持续1～3周，消退后不遗留后遗症。骶髂关节炎和脊柱炎的发生率分别占20%和5%。

（五）反应性关节炎（reactive arthritis） 大约1%～3%的肠道或泌尿生殖系感染的患者发生反应性关节炎，一般在前驱感染1～2周后发病。典型表现为非对称性少关节炎，以膝、踝和跖趾等下肢关节多见。腊肠指（趾）、跟腱炎、跖底筋膜炎及足跟痛常见。脊柱及骶髂关节受累者可有腰背痛。关节炎呈自限性，一般3～5个月消退，个别长达1年，转为慢性者少见。实验室检查可见白细胞增高、血沉增快、C反应蛋白增高、血清类风湿因子阴性，X线检查28%的患者可有骶髂关节炎表现。

（六）未分化脊柱关节病 部分病例虽具有脊柱关节病的某些征象，如外周关节炎，X线检查有骶髂关节炎的放射学改变，同时伴有HLA-B_{27}阳性，但又不符合某一特定脊柱关节病的分类标准，即被称为“未分化脊柱关节病”（undifferentiated spondyloarthropathy，USpA）。其中可能包括AS早期患者或AS“流产型”，或尚待分化的混合或重叠类型等。

【诊断与鉴别诊断】

诊断：脊柱关节病诊断多采用1992年欧洲脊柱关节病研究小组（European spondylarthropathy study group，ESSG）颁布的标准见表22-6-2，强直性脊柱炎的诊断多采用1966年发布，1984年修订的纽约标准见表22-6-3。

表22-6-2 ESSG（European spondylarthropathy study group）脊柱关节病分类标准（1992年）

主要标准：
1. 炎性脊柱疼痛
   曾经有或正患有脊柱疼痛，具有下列5项特征之4项。
   特征：a. 45岁以前发病 b. 隐匿起病 c. 伴有晨僵 d. 活动后好转 e. 至少持续3个月
2. 滑膜炎
   曾有或现在有非对称性下肢为主的关节炎

次要标准：
1. 家族史 一级亲属或二级亲属有下列任何一种疾病
   强直性脊柱炎 银屑病 反应性关节炎 急性眼葡萄膜炎 炎性肠病
2. 银屑病 过去或现在由医师诊断为银屑病
3. 炎性肠病 过去或现在由医师诊断为Crohn病、溃疡性结肠炎，并被X线或内镜检查证实
4. 交替性臀部疼痛 过去或现在出现左右两侧臀部交替性疼痛
5. 附着点病变 有或曾有跟腱和足底筋膜自发性疼痛或压痛
6. 急性腹泻 关节炎发生前1个月内急性腹泻
7. 尿道炎 关节炎发生前1个月内出现的非淋球菌尿道炎或宫颈炎
8. 骶髂关节炎 双侧2～4级或单侧3～4级X线改变

（X线分级：0——正常；1——可疑；2——轻度；3——中度；4——强直性改变）
1条主要标准+1条次要标准，即可考虑诊断

表22-6-3 强直性脊柱炎的修订纽约标准

A. 诊断
1. 临床标准
   a. 腰痛、僵3个月以上，活动后改善，休息无改善
   b. 腰椎额状面和矢状面活动受限
   c. 胸廓活动度低于相应年龄、性别的正常人
2. 放射学标准
   双侧骶髂关节炎≥2级或单侧骶髂关节炎3～4级

B. 分级
1. 肯定强直性脊柱炎 符合放射学标准和1项以上临床标准
2. 可能强直性脊柱炎
   a. 符合3项临床标准
   b. 符合放射学标准而不具备任何临床标准（应除外其他原因所致骶髂关节炎）

2009年，ASAS专家组提出了新的中轴型脊柱关节病的分类标准，该标准的敏感性优于上述两个标准，但其特异性仍待进一步评估。该标准在早期中轴性脊柱关节病的诊断上具有一定优势，目前在临床研究、药物临床试验中得以应用。其内容如下：

起病年龄<45岁和腰背痛≥3个月的患者，加上符合下述其中一种标准：①影像学提示骶髂关节炎加上≥1个下述的SpA特征；②HLA-B_{27}阳性加上≥2个下述的SpA特征。

影像学提示骶髂关节炎指：①MRI提示骶髂关节活动性（急性）炎症，高度提示与SpA相关的骶髂关节炎；②明确的骶髂关节炎影像学改变（根据1984年修订的纽约标准）。

SpA的特征包括：①炎性背痛；②关节炎；③附着端炎（跟腱）；④眼葡萄膜炎；⑤指（趾）炎；⑥银屑病；⑦克罗恩

病/溃疡性结肠炎；⑧对 NSAIDs 治疗反应好；⑨SpA 家族史；⑩HLA-B_{27}阳性；⑪ CRP 升高。

HLA-B_{27}检测对诊断的意义：尽管 SpA 与 HLA-B_{27}基因密切相关，但是应该客观地评价 HLA-B_{27}基因对 SpA 诊断的价值。研究发现，在 SpA 患者中，HLA-B_{27}阳性者发病较早，更容易出现骶髂关节炎、脊柱炎、急性前葡萄膜炎，临床症状也较为严重。相反，HLA-B_{27}阴性者，更多的表现为周围关节炎，指甲、皮肤病变，炎性肠病或未分化脊柱关节病。HLA-B_{27}并非 SpA 诊断的必备条件，HLA-B_{27}也不能除外 SpA 诊断。但是，在下列情况下，HLA-B_{27}检测仍具有较大的临床意义：①临床上高度怀疑 SpA 诊断又缺乏典型 X 线影像学证据时，HLA-B_{27}阳性结果可显著增加诊断的正确性；②在患有炎性关节病变的儿童中，HLA-B_{27}阳性将提醒医师警惕 SpA 的可能性；③在腰背疼痛及强直的患者中，且不伴有银屑病及炎性肠病时，HLA-B_{27}阴性有利于除外强直性脊柱炎的诊断。

血沉增快、C 反应蛋白增高、贫血常提示疾病活动，而自身抗体检测多为阴性。

鉴别诊断：SpA 系一组疾病，根据前述的临床特点可以相互鉴别。但在临床表现不典型时，鉴别仍较困难。此外，SpA 尚需与非 SpA 各种累及脊柱、关节的疾病进行鉴别。强直性脊柱炎与类风湿关节炎鉴别要点见表 22-6-4。此外尚需与致密性骨炎、弥漫性特发性骨肥厚(diffuse idiopaehic skeletal hyperosteosis，DISH)、机械性损伤或退行性下背部疼痛性疾病鉴别。致密性骨炎几乎均见于生育后女性，X 线典型的表现为在髂骨中下 2/3 部位有明显的骨硬化区，呈三角形者尖端向上，密度不均，不侵犯骶髂关节面，无关节糜烂或狭窄，界限清楚，骶骨侧骨质正常。DISH 多见于中老年人，男性多见。多表现为脊柱及周围关节的疼痛和僵硬，但脊柱活动很少受累。本病 X 线表现严重而临床表现相对较轻。机械性损伤及退行性下背痛多与活动有关，而 AS 活动后僵痛减轻。Reiter 综合征表现为肢体单关节肿痛时，需与类风湿关节炎、细菌性关节炎、痛风性关节炎相鉴别。关节滑液检查发现致病菌或尿酸盐结晶分别为细菌性关节炎、痛风性关节炎的特征。银屑病的皮损及甲部病变有助于银屑病关节炎的诊断与鉴别诊断，但也有一些患者，尤其是儿童，关节病变可早于银屑病皮损及甲部病变，此时一段时间的临床随访观察显得较为重要。

表 22-6-4　强直性脊柱炎与类风湿关节炎鉴别要点

	强直性脊柱炎	类风湿关节炎
种族差异	白人发病率高	无明显种族差异
阳性家族史	明显	不明显
遗传学特点	HLA-B_{27}阳性者多	HLA-DR_4阳性者多
年龄高峰	20～30 岁	30～50 岁
性别	男性多见	女性多见
受累关节	少关节、非对称、大关节多见，下肢多于上肢	多关节，对称性，小关节、大关节均可，上肢多于下肢
骶髂关节	大多受累	很少受累
脊柱受累	全部(自下而上)	仅累及颈椎
类风湿结节	无	有
主动脉瓣关闭不全	可有	无
类风湿因子	阴性	多为阳性
病理改变	肌腱、韧带附着端病变	对称性、侵蚀性
X 线	非对称性侵蚀性关节病伴新骨形成、关节强直和骶髂关节炎	对称性侵蚀性关节病

【治疗】

药物在不同类型 SpA 治疗中所起的作用不尽相同，其治疗策略也各异。Reiter 综合征、反应性关节炎往往有一定自限性，治疗目的在于缓解急性期症状，而 AS 系一慢性进行性过程，目前尚无根治方法，治疗目的在于缓解症状、修复和改善病变组织；防止脊柱和髋关节的僵直畸形，最大限度保护关节功能，防止残疾；晚期患者则在于减轻疼痛，

最大限度改善功能状态，降低残疾等级。

1. 一般治疗

（1）宣教：应对患者进行疾病知识的宣教，使患者认识疾病的慢性过程及长期治疗的必要性及服药过程中可能出现的不良反应，积极配合医师治疗。

（2）锻炼和休息：除在急性发作期或心肺等重要脏器严重受损时需要休息外，应加强脊柱、关节功能锻炼，多作扩胸运动，以增加肺活量，以游泳、瑜伽、关节操较为适宜。休息时以睡硬板床为宜。

（3）理疗：对于消除局部炎症，减轻疼痛、改善关节活动有益。

2. 非甾体抗炎药物（nonsteroidal anti-inflammatory drugs，NSAIDs）　可抑制炎症过程，减轻关节疼痛、肿胀及晨僵。常用的药物有双氯芬酸类、昔布类、奈普生、舒林酸等。在NSAIDs类药物选择上，目前倾向于选用特异性COX-2抑制剂，以减少该类药物对胃肠道、肾脏的毒副作用，应注意不能同时使用两种不同的NSAIDs，联合使用NSAIDs不会增加疗效，而不良反应会明显增加。要评估某种NSAIDs是否有效，应持续规则使用至少2周，如效果不佳可增加到最大有效剂量，仍然无效者可考虑换用其他类别或剂型的NSAIDs。

3. 糖皮质激素　SpA很少需要全身使用糖皮质激素，但可用于关节腔内注射，急性虹膜睫状体炎时，可滴眼或结膜下注射。发生肌腱附着端炎时，可行局部注射。仅少数疾病严重的患者或严重内脏器官累及时，以及对NSAIDs类药物过敏或不能控制症状者，可能需要小剂量糖皮质激素治疗。一般10mg/d以下，个别患者可能需要较大剂量，甚至冲击治疗。

4. 改变病程药物（disease-modifying anti-rheumatic drugs，DMARDs）　对慢性患者或NSAIDs治疗无效者可使用DMARDs。常用制剂为柳氮磺胺吡啶（水杨酰偶氮磺胺吡啶，salicylazosulfapridine，SASP），一般每次0.25g，每日3次口服开始，以后每周递增0.25g/d，直至每次1.0g，每日2次，部分患者可增加至每日3次。甲氨蝶呤（MTX）每周7～15mg，但要在2～6个月后方能见效。SASP对于周围关节和附着端炎症效果较好，但对脊柱病变疗效不肯定。已有研究未证实MTX对中轴型SPA有效性，对外周型，尤其是对兼有皮肤、关节病变的银屑病关节炎患者有效，长期使用需监测药物不良反应，见类风湿关节炎章节。沙利度胺（反应停）近年来已用于难治性强直性脊柱炎的治疗，初始剂量为50mg/d，口服，每10天递增50mg，至200mg/d维持。本品不良反应有嗜睡、口渴、血细胞下降、肝酶增高、镜下血尿和指端麻刺感等。因该药对胎儿发育的严重影响，禁用于育龄期妇女。

5. 生物制剂　肿瘤坏死因子TNF-α拮抗剂目前被认为是治疗强直性脊柱炎有效的药物之一。采用该类药物治疗，一般可在2周内起效，部分患者在1天内即感临床症状缓解。该类药物不仅对缓解关节症状有效，对炎性肠病、眼葡萄膜炎也有较为满意的治疗作用。原则上该类药物应该长期使用，但限于药价昂贵，推荐最少使用期限为3～6个月。对于采用一种TNF-α拮抗剂无效的患者，可能对另外一种制剂有效。尽管TNF-α拮抗剂的近期疗效得到公认，但它们的远期疗效及对影像学改变的影响仍有待观察评估，同时该类药物可能导致的结核感染或者潜伏结核复发应该引起高度关注，在用药前应该进行严格的结核筛检（见本篇总论）。虽然目前TNF-α拮抗剂主要用于确诊的强直性脊柱炎患者，但对于未达到强直性脊柱炎诊断标准，符合强直性脊柱炎分类标准中"可能"或SpA标准的患者，如在使用NSAIDs后仍有中重度活动性脊柱病变或者尽管使用NSAIDs和一种DMARDs后，仍有中重度活动性外周关节炎者，可以应用该类药物治疗。在其他SpA中，如银屑病关节炎、反应性关节炎中也取得了一定的疗效。

6. 中药　雷公藤多苷用于SLE、类风湿关节炎已取得很好疗效，亦可用于SpA治疗。常用剂量为20mg，每日3次，症状改善后改为10mg，每日3次维持治疗。应注意该药对性腺、造血系统、肝、肾的毒性作用。

7. 抗生素　Reiter综合征、反应性关节炎患者可适当采用抗菌药物以消除引起前驱感染的致病菌。

8. 外科手术治疗　当疾病晚期出现关节畸形、强直、功能障碍，如：脊柱侧弯、驼背、颈椎严重受压，髋关节畸形、固定、坏死等，可行外科矫形手术，如：髋关节成形、全髋、全膝关节置换，脊柱矫形等，可减轻关节疼痛，增加关节活动度，明显提高患者生活质量。

第七章　多发性肌炎和皮肌炎

吕玲　王侠生

特发性炎症性肌病(idiopathic inflammatory myopathies,IIM)是一组横纹肌慢性非化脓性炎症性疾病。主要包括多发性肌炎(polymyositis,PM)和皮肌炎(dermatomyositis,DM),前者仅有肌肉病变而无皮肤损害,后者又称皮肤异色性皮肌炎(poikilodermatomyositis),常具有特征性皮肤表现。临床特征是对称性四肢近端肌、颈肌、咽部肌肉无力,肌肉压痛和血清肌酶升高,可累及肺、心、关节、血管等其他脏器或组织。约20%合并系统性红斑狼疮、硬皮病、类风湿关节炎、干燥综合征等其他自身性疾病,亦可伴发肿瘤。病情严重者出现肺间质病变、肺部感染、呼吸肌无力,致呼吸功能衰竭而危及生命。

本病较少见。女性发病多于男性,女与男之比约为2∶1。据欧美国家报道,在16岁以下儿童中患病率为1.9/百万,发病年龄以5～14岁为主,平均年龄为6.8岁,可发生于婴儿;在成人,发病年龄以40～60岁为主,平均发病年龄男性比女性为迟。

【病因和发病机制】

尚不清楚,机体的免疫异常、遗传、血管病变及病毒感染等均可能与发病有关。目前认为在具有免疫遗传素质个体中由于各种环境因素的相互作用,最终导致疾病的发生。

(一) 免疫学异常

1. DM/PM患者体内存在循环自身抗体,包括"肌炎特异性自身抗体"(MSAs)、抗RNP、抗Ro、抗La、抗着丝点、抗SCL-70、抗PM-1、抗ku等。MSAs主要是针对胞质抗原,包括三类抗体:抗合成酶抗体、抗SRP抗体和抗Mi抗体,目前认为是肌炎特异性自身抗体。其中较常见的是抗tRNA合成酶抗体,特别是抗组氨酰tRNA合成酶抗体(又称抗JO-1),抗JO-1抗体产生与HLA-DR3有关。其他MSAs还有抗PL-12、抗Mi-2、抗PL-7、抗SRP等。在伴发肿瘤的患者血清中还可测出抗自身肿瘤的补体结合抗体。

2. 约70%患者血清中可测出免疫复合物。患者骨骼肌血管壁上显示IgG、IgM及/或C3颗粒状沉积,特别是在儿童皮肌炎患者。

3. 有研究提示PM可能是由于淋巴细胞介导的超敏反应所致,在肌肉内发现大量T淋巴细胞浸润,而血液中抑制T细胞/细胞毒细胞明显减少。淋巴细胞刺激试验显示患者的淋巴细胞对肌肉抗原的反应增强,反应程度与临床活动性相关。

4. MHC-1过度表达对多发性肌炎患者致病有重要作用。肌炎患者肌纤维弥漫表达MHC-1抗原,甚至在无淋巴细胞浸润的区域也是如此。$CD8^-$ T细胞在MHC-1抗原参与下,形成MHC-1/$CD8^-$复合体,作用肌细胞和肌纤维毛细血管内皮细胞,产生免疫损伤。

5. DM和PM存在不同的免疫机制,有发现在DM非坏死性肌纤维中淋巴细胞主要在管周浸润,B细胞占优势,CD4/CD8比例增高;在外周血中DR细胞及B细胞($CD20^-$细胞)增加,而T细胞($CD3^-$细胞)减少。这些发现提示体液免疫机制参与DM发病。

(二) 病毒感染　病毒,特别是小核糖核酸病毒被认为可能是肌炎发病的原因。在肌炎患者肌纤维中找到病毒的DNA或RNA,并找到病毒基因表达的蛋白。一些肌炎患者发病发现与Coxsackie Aq病毒感染有关,在儿童DM/PM患者已发现其发病与先前的Coxsackie B病毒感染有明显关系,并已发现抗Coxsackie病毒抗体滴度增高。电镜观察发现在患者的皮肤及肌肉血管壁存在类似副黏病毒的管状内皮性包涵体,但组织培养及血清试验尚未证实副黏病毒的存在。也有人报告在DM中发现小核糖核酸病毒样晶体。

在儿童DM患者,发病前常有上呼吸道感染史,抗链球菌"O"增高,提示感染免疫反应的存在。

(三) 遗传因素　研究证实HLA-DR与PM高度相关;HLA DRB1*0301和DQA1*0501已经确认是白种人成人型和少年型IIM的危险因素。不同的HLA基因是产生不同自身抗体的易感因素,并存在种族间差异,如白人抗合成酶抗体　与DRB1*0301、DQA1*0501相关。其他非HLA基因在PM/DM的发病机制中可能也扮演着重要的角色,如免疫球蛋白基因、细胞因子及其受体基因、T细

22

胞受体基因等。

（四）其他　恶性肿瘤、肌肉过度劳累、精神压力及某些药物（抗疟药、秋水仙碱、D青霉胺、降脂药、齐多夫定）等亦可成为肌炎发病的诱因。

【病理】

（一）肌肉改变　病变主要发生在横纹肌，有时也可见于平滑肌和心肌。肌肉广泛或部分受侵害。肌纤维初期呈肿胀，横纹消失，肌浆透明化，肌纤维膜细胞核增加，肌纤维分离、断裂。在进行性病变中肌纤维可呈玻璃样、颗粒状、空泡状变性、坏死、钙质沉着等。肌间质示炎症性改变，血管扩张、内膜增厚、管腔狭窄甚至栓塞，血管周围有淋巴细胞伴浆细胞和组织细胞浸润。免疫组化检查可发现在病变肌肉组织中 MHC-1 和 $CD8^+$ T 淋巴细胞表达占优势。有学者认为 DM 最具特征性的病理改变为肌纤维萎缩，横断面上往往见肌束边缘的肌纤维直径明显缩小等。

（二）皮肤改变　在初期水肿性红斑阶段，可见表皮角化、棘层萎缩、钉突消失、基底细胞液化变性；真皮全层黏液性水肿、血管扩张、周围主要为淋巴细胞浸润，有色素脱失。在进行性病变中，胶原纤维肿胀、均质化或硬化，血管壁增厚，皮下脂肪组织黏液样变性，钙质沉着。表皮进一步萎缩，皮肤附件亦萎缩。

22

【临床表现】

本病多数呈缓慢起病，少数呈急性或亚急性。皮肤和肌肉受累是本病的两组主要症状。皮损往往先于肌炎数周甚至数年发生。在 DM 有人将皮损发生后 2 年尚无肌炎出现者称之为无肌病性皮肌炎（amyopathic DM）。DM/PM 起病时可伴全身不适、发热、头痛、关节痛等，约 10%成人患者可有雷诺现象。

（一）皮肤症状　以 DM 较为突出，本病的皮肤损害多种多样，有的具有一定特异性和诊断意义，有的提示伴发内脏恶性肿瘤，有的与预后有关。皮肤病变与肌肉累及程度常不平行，有时皮损可以较为广泛而仅有轻度肌炎，相反亦有存在严重肌肉病变而仅有轻度皮疹。在面部特别是上眼睑发生紫红色斑，逐渐弥漫向前额、颧颊、耳前、颈和上胸部V字区等部扩展，头皮和耳后部亦可累及。闭眼近睑处可见明显扩张的树枝状毛细血管，以眼睑为中心出现眶周部不等程度水肿性紫红色斑片，具有相当特征性。四肢、肘、膝尤其掌指关节和指间关节伸面出现紫红色丘疹、斑疹，表皮萎缩，有毛细血管扩张、色素减退和细小鳞屑，偶见溃破，称 Gottron 征，亦具有特征性。在甲根皱襞可见僵直毛细血管扩张和瘀点，甲小皮增厚等，均有助于诊断。有些病例亦可出现弥漫性或局限性暗红色斑或丘疹，位于胸骨前、肩胛间或腰背部皮肤。通常无明显自觉症状。受损皮肤呈暂时性，可反复发作，其后相互融合或持续不退。口腔黏膜亦可出现红斑。

在慢性病例中有时尚可出现多发角化性丘疹、斑点状色素沉着、毛细血管扩张、轻度皮肤萎缩和色素脱失等，称之为血管萎缩性异色病性皮肌炎。偶尔在异色病样疹基础上出现火红色甚至棕红色皮疹，损害广泛，尤以头面部为著，像酒醉样外观，并可见大量扩张的毛细血管，称之为"恶性红斑"，常提示伴发恶性肿瘤。

此外，有时可见皮下钙化结节或沉积的钙质排出形成溃疡。有些非典型病例在一侧或两侧上眼睑或鼻根部出现紫红色斑，或头皮部出现弥漫性红斑、脱发，或表现为荨麻疹样、多形红斑样、网状青斑、大疱性损害等。部分病例对日光过敏。

有报道约 8%病例只有皮疹，经长期随访亦未见肌肉病变。但据华山医院 110 例皮肌炎住院患者分析，有些虽然尚无明显肌炎症状，但已有血清肌酶及（或）尿肌酸增高，提示伴有肌肉受累，可称之为亚临床肌炎。

（二）肌肉症状　任何部位肌肉皆可受侵犯，但以四肢肌肉首遭累及，肢体近端肌肉又比远侧的肌肉更易受损，肩胛带和骨盆带肌肉亦较早波及，上臂和股部肌群次之，其他部位肌群更次之。病变常呈对称性，亦可局限在某肌肉群，或某肌肉或多个肌肉群连续被波及，此起彼伏。通常患者感乏力，随后有肌肉疼痛、按痛和运动痛，进而由于肌力下降，呈现各种运动功能障碍和特殊姿态。由于肌肉病变的多少、轻重、部位的差异等，症状可有所不同，一般有抬臂、头部运动或下蹲后站起困难，步态拙劣，由于肌力急剧衰减，可呈现特殊姿态，重者全身不能动弹。当咽、食管上部和腭部肌肉受累时可出现声音嘶哑和吞咽困难；膈肌和肋间肌累及时可发生气急和呼吸困难；心肌受累可产生心力衰竭等。病变肌肉可正常或呈柔韧感，纤维性变而发硬或坚实，可促使关节挛缩影响功能。有时出现重症肌无力病样综合征即无痛性肌软弱，在活动后加剧。DM 常表现为病变肌肉区域的皮肤增厚或水肿。

（三）其他症状

1. 肺部受累　包括呼吸肌无力、吸入性肺炎、间质性肺炎、肺梗死和肺出血等。其中间质性肺炎的发生率最高。抗 Jo-1 抗体阳性患者比阴性患者更容易合并间质性肺炎。

间质性肺炎 HRCT 可表现为毛玻璃样变、线状影、斑片影、支气管充气征、肺实质微结节、蜂窝样改变等，其病理分型可分为细胞性间质性肺炎、弥漫性肺泡损伤、纤维化及机化性肺炎。临床可分为急性和慢性两种。急性间质性肺炎的定义为在确诊 1 个月内出现呼吸困难和低氧血症，并进行性加重，或需插管治疗；其他归为慢性间质性肺炎。急性间质性肺炎患者的 HRCT 表现为毛玻璃样变和肺实变。慢性间质性肺炎患者的 HRCT 表现为网格状和蜂窝状改变。并发间质性肺炎的 72%急性患者尽管进行积极治疗，仍在 1～2 个月内死于呼吸衰竭；慢性患者大多数经治疗后病情稳定，少数病情迁延进展，部分患者反复肺部感染，预后差，死亡率高。

2. 心脏受累　心血管并发症主要包括充血性心力衰竭、左室舒张功能障碍、冠状动脉病变(包括心绞痛和心肌梗死)、变异性心绞痛及心包炎等。心血管并发症的亚临床表现报道较多,主要为心脏传导异常和心律失常。主要的病理生理机制为营养心肌的小血管受累、心肌炎及冠状动脉病变;此外,治疗 PM/DM 的药物糖皮质激素及免疫抑制剂也可能诱发心血管并发症。治疗心血管的传统药物治疗 PM/DM 心血管并发症仍有效。

3. 合并肿瘤　有报道称 PM/DM 患者较一般人群发生肿瘤的概率高 6.5～12.6 倍。DM 并发的肿瘤有卵巢癌、肺癌、胰腺癌、大肠癌及非霍奇金淋巴瘤;PM 常见的肿瘤有非霍奇金淋巴瘤、肺癌及膀胱癌。女性患者卵巢癌及乳腺癌、男性患者肺癌及前列腺癌的发生率都较一般人群高,亚洲患者包括中国人鼻咽癌的发生率为高。多因素变量分析表明,发病时年龄较大(>45 岁;OR=9.10)及男性患者(OR=4.06)恶性肿瘤发生的机会最多,是两个独立的危险因素。

4. 并发感染　PM/DM 患者容易感染的原因是机体免疫功能的紊乱和长期、大剂量免疫抑制剂的使用。常见病原菌包括真菌、细菌和病毒,其中真菌(主要是白色念珠菌和卡氏肺孢子菌)占 50%。激素用量越大,血清蛋白水平越低,发生感染的机会越大;卡氏肺孢子菌性肺炎主要发生在粒细胞减少患者,常是致命的。

5. 消化道病变　钡餐检查示食管蠕动差,通过缓慢,食管扩张,梨状窝钡剂滞留等。

6. 关节病变　多为非侵蚀性多关节炎,一般关节不变形。

7. 抗合成酶综合征　抗 Jo-1 抗体阳性的 PM 和 DM 患者,临床上常表现为肌炎、间质性肺炎、关节炎、雷诺现象和技工手。

(四) 无肌炎性皮肌炎　患者无肌炎的临床和亚临床表现,肌酶不升高,肌电图无肌源性损害发现,有 Gottron 征或合并其他皮肌炎的典型皮炎表现,皮肤活检符合皮肌炎的皮肤表现。无肌炎性皮肌炎容易合并急性间质性肺炎,预后较差。

【实验室检查】

血象通常无显著变化,有时有轻度贫血和白细胞增多,约 1/3 病例有嗜酸性粒细胞增高。红细胞沉降率中等度增加。血清蛋白总量不变或减低,血球蛋白比值下降,白蛋白减少,α_2 和 γ 球蛋白增高。

(一) 免疫学检测　DM/PM 患者血清中可检测出两类自身抗体。

1. 直接抗肌肉各种成分的抗体　Wada 等用高度纯化的肌浆球蛋白经放射免疫测定,发现 PM 患者的血清中肌浆球蛋白抗体的阳性率为 90%,其他结缔组织病患者未发现此抗体。Nishikai 等发现肌炎患者的肌红蛋白抗体阳性率为 71%,其他结缔组织病患者低于 15%,正常人则未发现。

2. 抗核抗体和抗细胞质抗体　约 10%患者 LE 细胞阳性,约 1/5～1/3 病例抗核抗体阳性,主要为小斑点型。

(1) 抗 Jo-1 抗体:抗原为组氨酰 tRNA 合成酶,属胞质抗体。PM 中阳性率为 30%～40%,DM<5%,儿童型 DM 罕见。抗 Jo-1 抗体与间质性肺部疾患密切关联。亦可见于重叠综合征,尤其是伴有干燥综合征患者。

(2) 抗 Mi-2 抗体:Mi-2 抗原为核蛋白,在 DM 阳性可达 25%～30%,儿童型 DM 以及伴恶性肿瘤者 DM 偶见。

用直接免疫荧光法测定病变肌肉组织毛细血管壁(特别是儿童病例)可见 IgG、IgM 和 C 型免疫荧光沉积,在真皮与表皮交界处,可见局灶性 Ig 和 C 沉积,但为非连续性沉积,与 SLE 不同。

(二) 血清肌酶测定　血清肌酸激酶(CK)、醛缩酶、天冬氨酸氨基转移酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、乳酸脱氢酶(LDH)测定值增高,特别是 CK,95%肌炎在其病程中出现 CK 增高。血清酶的增高与本病肌肉病变的消长平行,可反映疾病的活动性,一般在肌力改善前 3～4 周降低,临床复发前 5～6 周升高。

22

(三) 尿肌酸测定　患本病时由于肌肉的病变,肌酸从尿中大量排出。皮肌炎患者 24 小时肌酸排出量偶可高达 2g。在发育期、妇女月经来潮前后和老年人可有生理性肌酸尿,但其 24 小时排出总量不超过每千克体重 4mg。

(四) 肌电图改变　90%的 DM/PM 显示肌源性改变,病变肌肉呈肌源性萎缩相,常见失神经纤维性颤动,呈现不规则的放电波形。罹患肌肉不是全部肌纤维同时受累,其中多半有正常的肌纤维散在。轻用力时呈短时限多相运动单位,最大用力时呈低电压,干扰相、多相波增加。

(五) 其他　严重肌损伤可释放肌红蛋白,血清肌红蛋白测定可作为衡量疾病活动程度的指标。尿中可见血红蛋白样色素,病情加重时排出增多,缓解时减少。亦有报道尿 3-甲基组氨酸排出增多为肌肉损伤的标志。

【诊断与鉴别诊断】

根据患者对称性近端肌肉乏力、疼痛和压痛,伴特征性皮肤损害如眶周中心性紫红色水肿性斑、Gottron 征和甲根皱襞僵直扩张性毛细血管性红斑等症状和体征时,一般诊断不难,再结合血清肌浆酶如 CK、LDH、AST、ALT 及醛缩酶增高;24 小时尿肌酸排出量增加;必要时结合肌电图的改变和病变肌肉组织病理检查,可以确诊本病。1975 年 Bohan 和 Peter 提出多发性肌炎和皮肌炎诊断标准:①肢带肌、颈屈肌对称无力,病程持续数周到数月,有/无吞咽困难、呼吸肌受累;②肌肉活检:肌纤维坏死、炎细胞浸润,束周肌萎缩;③血清 CK 升高;④肌电图:肌源性损害;⑤皮肤改变。满足①～④四项标准,确诊为多发性肌炎;符合①～④中的三项标准,可能为多发性肌炎;满足①～⑤确

诊为皮肌炎。

本病需与下列疾病相鉴别：

（一）系统性红斑狼疮 SLE皮损以颧颊部水肿性蝶形红斑，指（趾）关节伸面暗红斑和甲周以及末节指（趾）屈面红斑为特征性；而皮肌炎则以眶周为中心的水肿性紫红斑、Gottron征为特征；SLE多系统病变以肾累及为主，而PM和DM以肢体近端肌肉累及为主，且声音嘶哑及吞咽困难较常见。此外，血清肌酶水平和尿肌酸排出在PM和DM患者中明显增高。SLE患者体内可以检测到抗ds-DNA、抗SM抗体，PM和DM则发现抗Jo-1抗体阳性。

（二）系统性硬皮病 系统性硬皮病以雷诺现象、颜面和四肢末端肿胀、硬化以后萎缩为其特征；而皮肌炎则以肌肉软弱、疼痛及以眶周为中心的水肿性紫红斑、Gottron征等特征性皮疹为主。肌肉病变在系统性硬皮病即使发生也出现在晚期，且为间质性肌炎而非DM/PM的实质性肌炎。

（三）风湿性多肌痛（polymyalgia rheumatica） 通常发生在40岁以上，以颈肩胛带和骨盆带肌弥漫性疼痛，晨僵明显和突出，伴全身乏力、关节痛、发热等非特异性症状；血沉明显升高；血清CK值正常，肌电图正常或轻度肌病性变化，但磁共振检查可以发现肩周肌肉周围有少量液体渗出和炎症改变。常合并颞动脉炎。

22

（四）嗜酸性肌炎（eosinophilic myositis） 其特征为亚急性发作性肌痛和近端肌群无力，血清肌酶升高，肌电图示肌病变化，肌肉活检示肌炎伴嗜酸性粒细胞炎性浸润等，本病实为嗜酸性粒细胞增多症病谱中的一个亚型。

【预后】

国外报道：PM和DM患者5年和10年生存率分别为75%、63%和55%、53%，中位生存期分别为11年和12.3年。死亡原因主要是心血管并发症、癌症、呼吸系统受累和合并感染。该病的死亡率虽不高，但随访的患者中仍有60%呈慢性进展，20%呈反复发作，还有20%完全缓解。青少年型皮肌炎（juvenile dermatomyositis，JDM）的预后较好。

【治疗】

（一）一般治疗 急性期宜绝对卧床休息，给予高热量、高蛋白饮食。避免感染。病情活动期适当进行肢体被动运动，每日2次，以防肌肉萎缩；待症状控制后，血清肌酶明显下降或接近正常，逐步开展锻炼。可采用按摩、推拿、水疗和透热疗法等以防止肌肉萎缩和挛缩。对功能丧失患者进行康复训练。

（二）药物治疗 糖皮质激素是本病的首选药物。用量多少决定于病情的严重程度。成人一般起始用量，以泼尼松为例，约需60～120mg/d，或1～1.5mg/(kg·d)；儿童用量通常较成人用量为高。当临床症状改善和血清肌酶下降近正常时，激素用量可递减。激素的维持量（约5～15mg/d）常需数月甚至数年。病情危重如急性间质性肺炎出现呼吸衰竭时可考虑激素冲击治疗（500～1000mg/d，3～5天），但要密切注意防治感染。

激素治疗效果不理想或出现并发症时加用免疫抑制剂。最常用的免疫抑制剂为硫唑嘌呤[口服，1～2mg/(kg·d)分次服用]和环磷酰胺。环磷酰胺用于合并急性间质性肺炎且激素治疗效果不好时，一般每月一次，每次500～1000mg/m²静注；3～6个月后减量维持，每3个月一次，每次500～1000mg/m²静注，总量不超过10g，也可用硫唑嘌呤口服维持。在应用初期，两者均需每周观察血象和肝功能情况，以后每1～3个月随访一次。病情较重合并感染时可采用大剂量丙种球蛋白冲击疗法，方法为每日400mg/kg，连续3～5日，静脉滴注。环孢素2.5～5mg/(kg·d)也可用，但需监测其血药浓度、血压和肝肾功能。抗疟药物（氯喹250mg/d、羟基氯喹200～400mg/d）对皮肤改变有一定疗效，需定期监测视野。

（三）其他方面 对中、老年患者，必须详细地检查有无肿瘤伴发，如果发现，需予以积极治疗。尚未发现伴发肿瘤，建议每隔6～12个月随访一次，对于高危人群则应加强监测。对儿童DM/PM患者，需尽可能地去除一切可疑病灶，特别是上呼吸道感染灶。处于活动期的育龄期患者不宜妊娠，以免加重病情。

参考文献

1. 谢红付，朱武. 皮肌炎患者合并恶性肿瘤的临床分析. 临床皮肤科杂志，2000，29(1)：22.

2. Akira I, Satosi K, Yideng L, et al. expression of hla-dr and its enhancing molecules in muscle fibers in polymyositis. Muscle Nerve, 2000, 23: 385.

3. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term follow up of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis. Arthritis Rheum, 2002, 46: 467.

4. Juarez M, Misischia R, Alarcon GS. Infections in systemic connective tissue diseases: Systemic lupus erythematosus, scleroderma and polymyositis/dermatomyositis. Rheum Dis Clin North Am, 2003, 29: 163.

5. Hengslman G, vandenHoogen F, vanEngelen B. Treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor necrosis factor-α: long-term follow-up. Eur Neurol, 2004, 52: 61.

6. Kang EH, Lee EB, Shin KC, et al. Interstitial lung disease in patients with polymyositis, dermatomyositis and amyopathic dermatomyositis. Rheumatology, 2005, 44: 1282.

7. Callen JP, Wortmann RL. Dermatomyositis. Clinics in Dermatology, 2006, 24: 363.

8. Airio A, Kautiainen H, Hakala M. Prognosis and mortality of polymyositis and dermatomyositis patients. Clin Rheumatol, 2006, 25: 234.

9. Lundberg IE. The heart in dermatomyositis and polymyosi-

tis. Rheumatology, 2006, 45: 18.

10. Chen YJ, Wu CY, Shen JL. Predicting Factors of Interstitial Lung Disease in Dermatomyositis and Polymyositis. Acta Derm Venereol, 2007, 87: 33.

11. Kevin OL, Sylvain T, James G. Pulmonary Pathology of the Rheumatic Diseases. Semin Respir Crit CareMed, 2007, 28: 369.

12. Jin WH, Dong SK, Chang KL, et al. Two distinct clinical types of interstitial lung disease associated with polymyositis-dermatomyositis. Respiratory Medicine, 2007, 1761.

13. Elizabeth S, Davinder SG, Brian MF. Predicting the Course of Juvenile Dermatomyositis. Arthritis & Rheumatism, 2008, 58(11): 3585.

14. 高香，吕玲. 中国汉族人群多发性肌炎/皮肌炎病人 TNF-α 基因多态性研究. 中华风湿病学杂志, 2010, 14(12): 822-827.

第八章　硬　皮　病

邹和建　王侠生

22

硬皮病(scleroderma)是一种原因不明的结缔组织病，临床上以胶原纤维沉积、硬化，导致局限性或弥漫性皮肤增厚和纤维化以及内脏器官(包括消化道、肺脏、肾脏和心脏等)结构功能异常为特征。根据皮损范围以及内脏器官是否受累分为局灶性硬皮病(localized scleroderma, LS)以及系统性硬皮病，系统性硬皮病又称系统性硬化(systemic sclerosis, SSc)。LS 以局部皮损为主，不累及内脏器官，SSc 除有皮损之外，常可累及内脏，属于弥漫性结缔组织病。

【病因】

目前，确切病因尚不明确，系统性硬化的发病可能涉及以下因素：

(一) 遗传因素　研究表明 HLA-A1、HLA-B8、HLA-DR3 单体型或 DR3/DR52 与疾病相关；主要组织相容性复合物(MHC)C4AQ0 和 DQA2 与疾病强相关；同卵双胞胎的共患率为 5.9%，是机会概率的 300 倍；患有 SSc 的父母，其子女患 SSc 的风险明显增高，部分患者有家族史；提示本病的发生与遗传因素有关。

(二) 感染因素　不少患者发病前有咽峡炎、扁桃体炎、肺炎等。近年来提出布氏疏螺旋体感染、巨细胞病毒隐性感染和细小病毒 B19 感染与 SSc 发病有关。

(三) 环境因素　矽尘是可能的诱发因素；长期暴露于氯乙烯、甲苯、甲醛、博来霉素、二氧化硅及生物源性氨基酸的人群患病危险性增高。

【发病机制】

主要包括免疫异常、血管内皮细胞激活和(或)损伤以及成纤维细胞活化导致胶原过度产生，三者相互作用造成了 SSc 的发病。

(一) 免疫异常

1. 免疫细胞和黏附分子　细胞介导的免疫反应在纤维化发生中起主导作用。$CD4^+$ T 细胞是病变处的主要浸润细胞，皮肤中的肥大细胞、中性粒细胞和嗜酸性粒细胞、嗜碱性粒细胞数量的增加促进了免疫系统的活化。同时，淋巴细胞、血管内皮细胞和成纤维细胞上黏附分子[内皮细胞白细胞黏附分子-1(ELAM-1)、细胞间黏附分子-1(ICAM-1)]、整合素(β_1 和 β_2 整合素)及淋巴细胞功能抗原(LFA)表达增加，增强了 T 细胞的归巢和与成纤维细胞的结合。

2. 自身抗体　患者血清中可检测出多种自身抗体，如抗核抗体(ANA)、抗着丝点抗体(ACA)、抗拓扑异构酶Ⅰ(Scl-70)抗体、抗单链 DNA 抗体(ss-DNA)、抗内皮细胞抗体(AECA)以及抗Ⅰ、Ⅳ型胶原抗体等。患者血清中的抗体能结合在内皮细胞和成纤维细胞上，促进抗体依赖的细胞毒反应。

3. 细胞因子　肿瘤坏死因子-α(TNF-α)和白介素-1(IL-1α、IL-1β)、白介素-2(IL-2)、白介素-4(IL-4)、白介素-6(IL-6)、白介素-8(IL-8)、白介素-10(IL-10)都对发病至关重要。TGF-β 可刺激纤维变性和血管增生，并能影响其他细胞因子的分泌；纤连蛋白在病变部位增多，它也是成纤维细胞的趋化因子和促有丝分裂原。

(二) 血管内皮细胞损伤　受损的血管内皮细胞产生前列环素减少，而前列环素是重要的血管扩张剂和血小板聚集抑制物。血小板与受损内皮细胞结合，活化并释放强力血管收缩物质血栓素，而血栓素是平滑肌细胞和成纤维细胞的趋化因子和促有丝分裂原。活化的血小板释放

TGF-β，刺激成纤维细胞合成胶原。同时，患者血清中溶酶体蛋白粒酶（granzyme）-1、白三烯 $β_4$、内皮素-1 等，能进一步地改变或损伤小血管的功能。感觉神经系统损害导致的血管扩展性神经肽缺乏亦可引起血管收缩，导致缺氧性内皮损伤，再灌注可导致氧化自由基释放，进一步造成组织损伤。

（三）成纤维细胞的异常 SSc 患者中成纤维细胞引起纤维化的两种主要途径：①细胞因子刺激后产生细胞外基质增加；②成纤维细胞本身的多克隆造成细胞外基质的过量合成。

细胞因子如 TGF-β、IL-1、TNF-α 等刺激内膜纤维化，穿透受损内皮细胞，导致外膜和血管周围纤维化。TGF-β 能刺激成纤维细胞增殖，合成细胞外基质蛋白和分泌促纤维化的细胞因子——结缔组织生长因子（connective tissue growth factor，CTGF），CTGF 进一步刺激成纤维细胞增殖和合成胶原等细胞外基质蛋白。

SSc 患者的成纤维细胞似乎处于一种永久激活状态，部分是受自分泌和旁分泌的 TGF-β 和 CTGF 的影响。SSc 患者成纤维细胞克隆产生的胶原远远多于正常人成纤维细胞克隆产生的胶原。研究表明，在 SSc 中，只有成纤维细胞的一种亚型对纤维化起作用，这是一群先天性高度表达基质基因的成纤维细胞亚群，其产生的胶原量是同一组织其他细胞的 2～3 倍。

（四）微嵌合状态 最新研究表明微嵌合状态可能参与 SSc 的发病，SSc 和同种异体骨髓移植后移植物抗宿主病（GVHD）的临床表现非常相似。此外，女性妊娠时发生双向细胞转移，胎儿祖细胞可在母亲血液里存活多年，故育龄期女性的发病率增加可能与此有关。但微嵌合状态参与的发病机制目前尚不清楚。

【临床表现】

（一）局灶性硬皮病

1\. 斑状损害（硬斑病） 最为常见，约占 60%。初起为圆形、长圆形或不规则形、淡红色或紫红色水肿性发硬的片块损害。数周或数月后渐扩大，直径可达 1～10cm 或更大，色转淡呈淡黄色或象牙色，周围常绕淡紫色或淡红色晕。表面呈蜡样光泽，触之有皮革样硬度，有时伴毛细血管扩张。损害可单个或多个。经过缓慢，数年后硬度减轻，渐出现瓷白色或淡褐色斑状萎缩。可发生于任何部位，但以躯干为多见。

泛发性硬斑病罕见，特点为损害数目多，皮肤硬化面积大、分布广泛而无系统性损害。好发于胸腹及四肢近端。少数患者可转为 SSc。

2\. 带状损害 常沿肢体或肋间呈带状分布，但头皮或面额部亦常发生，经过与片状损害相似，有时可伴皮损下的肌肉萎缩及骨骼脱钙、吸收。多见于儿童。

3\. 点滴状损害 多发生于颈、躯干，损害为绿豆至黄豆大小呈集簇性或线状排列的发硬小斑点。表面光滑发亮，呈珍珠母色或象牙色。病久可发生萎缩。此型比较少见。

（二）系统性硬化（SSc） 临床表现多样，既有特异性组织和内脏受累的表现，也有慢性消耗性疾病的表现；起病前可有不规则发热、易于疲劳和体重下降等。

1\. 雷诺现象（雷诺症） 95%的病例首发症状为雷诺现象，即阵发性指（趾）小动脉和微血管痉挛和缺血，偶见于鼻尖和耳廓。呈现发作性苍白、发绀和潮红三相反应，常见的发作诱因有寒冷、振动或情绪激动，常伴局部的麻木、疼痛，遇暖后可缓解。雷诺现象经常发作可出现局部营养性改变，如指（趾）尖皮肤点状坏死、萎缩下陷及瘢痕。指甲可出现因溃疡所致的凹陷性瘢痕，严重者可出现指（趾）末端发凉、发绀、指腹变平、坏疽，末节指骨吸收、溶解、变短或截指。

2\. 皮肤改变 系统性硬化的皮肤改变按累及范围分为局限性（皮肤）系统性硬化（limited cutaneous sclerosis，LSSc），又称肢端型系统性硬化，以及弥漫型（皮肤）系统性硬化（diffused cutaneous sclerosis，DSSc）。前者皮损局限于肘关节、膝关节的远端，可有颜面、颈部受累，进展缓慢，后者除上述部位受累之外，常累及躯干。皮损按病程分为肿胀期、硬化期和萎缩期。

（1）肿胀期：绝大多数的病例皮肤硬化都从手开始，水肿范围可达前臂，继而面部、颈部受累，患者自觉手指和面部发紧发胀，下肢首发相对少见。常表现为从肢体远端开始，向近端发展的非凹陷性、硬性肿胀，手指可出现"腊肠指"样表现。

（2）硬化期：硬化期患者皮肤逐渐变厚变硬，最终牢固结合于皮下组织，皮肤逐渐出现发亮、变紧、变硬、皮革样改变，有蜡样光泽，不易捏起，皮纹不清或消失，汗毛减少。面部皮肤受累可表现为面部皱纹消失、鼻翼萎缩、鼻孔狭窄、鼻端变尖、口唇变薄、口周出现放射性沟纹、张口受限、舌系带变短、面部无表情，呈假面具样改变。受累皮肤即使未经日晒也可出现色素沉着，眉毛、头发和躯干等处可见类似白癜风样的皮肤色素脱失。头发毛囊处没有色素，形成黑白相间改变称"椒盐征"皮肤改变。部分患者可出现弥漫性皮肤变黑、皮肤毛发脱失、油脂和汗腺减少，皮肤变干、变粗糙等。

（3）萎缩期：皮肤萎缩变薄，甚至皮下组织及肌肉亦发生萎缩及硬化，紧贴于骨骼，形成"皮包骨样"。指端及关节处形成点状凹陷性瘢痕并易发生顽固性溃疡。患区少汗和毛发脱落。少数病例可出现毛细血管扩张。

上述皮肤损害是各型硬皮病中最突出的临床表现，是诊断硬皮病的主要依据。

3\. 肌肉骨骼表现 非特异性多关节疼痛和晨僵是 SSc 的典型症状。由于皮肤增厚且与其下关节紧贴，致使关节挛缩和功能受限；由于腱鞘的炎症和纤维素性变，当腕、踝、

膝等病变处主动或被动运动时触诊可感觉到皮革样摩擦感，但一般无摩擦音；由于皮肤长期紧绷，指尖的指垫和骨性突起处如肘、踝及近端指间关节的伸侧易发生溃疡，这些溃疡可以继发感染；由于失用性萎缩，许多患者肢体近端或远端肌肉可出现隐匿性肌无力；由于长期慢性指(趾)缺血，指端吸收和肢端骨质溶解也较为常见，尤其是病程较长的患者。约40%病程较长的局限性硬皮病患者出现皮下钙化，这些沉积可引起间歇性炎症反应，常可自发性穿破皮肤，并发感染。由于肠道吸收不良、失用及血流灌注减少，常伴有骨质疏松。

4. 消化道表现 胃肠道受累是仅次于皮肤改变和雷诺现象的SSc的第三大主要表现，从口腔到直肠均可受累，但以食管受累最为常见(90%)，肛门直肠次之(50%～70%)，小肠和结肠较少(40%和10%～50%)。

(1) 口腔：张口受限，舌系带变短，牙周间隙增宽、齿龈萎缩、牙齿脱落、牙槽突骨萎缩。

(2) 食管：食管下端括约肌功能受损可表现为间歇性胃灼热感，患者多描述为胸骨后烧灼痛，并向咽部放射，伴反酸和胆汁反流；食管下2/3蠕动减弱可引起固体食物吞咽困难、吞咽痛；1/3SSc患者食管可发生Barrett化生，但进展为腺癌不常见。疾病晚期可出现下段食管扩张和松弛，食管反流常见。但在本病中，食管上端蠕动异常和吞咽受损较少发生。

(3) SSc患者可出现胃部受累，表现为胃部扩张、松弛，张力减低，排空延迟，患者易出现饱腹感。胃窦静脉扩张形成“西瓜胃”，是引起硬皮病上消化道出血的原因之一。

(4) 胆道：部分原发性胆汁性肝硬化可与SSc重叠发生，主要见于病程较长的局限性皮肤型患者。研究表明，17%的“原发性”胆汁性肝硬化的患者有SSc的临床表现。但肝脏和胆管纤维化并不常见。

(5) 小肠：常见于病程较长的局限性硬皮病患者，小肠蠕动减弱可导致肠胀气和腹痛，提示有小肠麻痹性肠梗阻(假性肠梗阻)；少数出现吸收不良综合征，表现为体重下降、腹泻、贫血和营养不良；偶见肠壁囊样积气征，表现为小肠壁的透X线囊肿或线性条带。

(6) 大肠：钡剂灌肠可发现10%～50%的患者有大肠受累，表现为扩张、无张力，由于肠壁肌肉萎缩，在横结肠、降结肠可有较大的特征性肠炎；大肠受累导致慢性便秘和大便干结以及肠梗阻；节段性肠道无张力可导致肠套叠；如肛门括约肌受累，可出现直肠脱垂和大便失禁。

5. 肺部表现 肺部受累是目前SSc最主要的致死和致残原因，2/3以上的SSc患者有肺部受累。渐进性劳力性呼吸困难、活动耐受量受限和干咳是典型的临床表现，肺部的病理改变可见血管闭塞、纤维化和炎症同时存在。SSc患者肺功能大多存在异常，表现为肺活量下降和肺顺应性降低；气体交换障碍表现为弥散率降低和活动后氧分压降低。

在弥漫性硬皮病伴抗Scl-70阳性的患者中，肺间质纤维化常常较重，肺部可闻及吸气早期细小的爆破音；在CREST综合征中，则肺动脉高压(pulmonary hypertension，PAH)常较为明显，常可闻及肺动脉瓣区第二心音亢进分裂、右室奔马律、肺动脉瓣和三尖瓣关闭不全的杂音；可见颈静脉怒张、肝颈回流征阳性和下肢水肿。

另外一种不太常见的肺部病变为吸入性肺炎，由于食管下端无张力导致的胃反流所致。广泛胸廓皮肤纤维化导致胸部活动受限者罕见；继发细菌或病毒感染是肺间质纤维化的严重并发症；肺间质纤维化患者肺泡细胞和支气管癌的发生率增高。

6. 心脏表现 SSc的主要心脏病变为心包炎，伴或不伴有心包积液、心衰和不同程度的传导阻滞或心律失常。表现为气短、胸闷、心悸、水肿。临床检查可有室性奔马律、窦性心动过速、充血性心力衰竭，偶可闻及心包摩擦音。

7. 肾脏表现 肾衰竭是SSc的主要死因之一。部分肾危象初期可无症状，但大部分患者感疲乏加重，出现气促、严重头痛、视力模糊、抽搐、神志不清等症状。严重肾脏病变大多发生于弥漫性硬皮病患者，肾危象常见，表现为恶性高血压，可迅速进展至肾衰竭。患者可出现高血压脑病、严重头痛、视网膜病变、癫痫和左心功能衰竭，也可出现血尿和蛋白尿，继而出现少尿和肾衰竭。组织学显示硬皮病的肾病变以叶间动脉、弓形动脉及小动脉的病理改变最为显著，血管内膜增生性病变伴中层纤维素样坏死；血管平滑肌细胞发生透明变性。病程最初2～3年内快速进展性广泛皮肤增厚是肾危象的危险因素。

8. 其他表现 20%～30%的SSc患者伴有咽干和(或)口干症状，小唾液腺显示纤维化改变；尸检资料显示，14%的SSc病例有甲状腺纤维化的组织学证据，半数患者血清中有抗甲状腺抗体；血清睾酮和促性腺激素水平正常的部分男性患者有阳痿，提示有可能是血管损害所致；女性患者中阴道干燥也是一种常见的并发症，提示与腺体的纤维化改变有关；在重症病例中常有月经失调和闭经，女性受孕困难，有胎儿宫内发育迟缓和低体重儿的报道。可发生卡压性神经病变，如腕管综合征、感觉异常性股痛、三叉神经病变和面神经麻痹，亦可发生亚临床型自主神经功能失调。

【辅助检查】

局灶性硬皮病实验室检查无特殊异常，SSc的辅助检查异常如下：

(一) 一般检查 血常规可有缺铁性贫血、嗜酸性粒细胞增多，血小板增多，部分患者可有白细胞减少，红细胞沉降率增快；尿常规可有尿蛋白阳性或镜下血尿、管型尿。

(二) 免疫学检查 血清ANA阳性率可达90%以上，核型为斑点型、核仁型和抗着丝点型，抗核仁型抗体对SSc的诊断相对特异；Scl-70抗体是SSc的特异性抗体，阳性率

为 15%～20%，该抗体常与弥漫性皮肤硬化、肺纤维化、指（趾）关节畸形、远端骨质溶解相关；ACA 在 SSc 中的阳性率为 15%～20%，是局限性皮肤型 SSc 的亚型 CREST 综合征较特异的抗体，常与雷诺现象、指端缺血、PAH 相关；部分患者血清中抗 ss-DNA 抗体，AECA，抗Ⅰ、Ⅳ型胶原抗体，类风湿因子（RF），抗 U1RNP 抗体等均可出现阳性，少数患者有抗 PM/Scl 抗体、抗 RNA 聚合酶Ⅰ抗体、抗 RNA 聚合酶Ⅲ抗体。

（三）甲皱微循环显微镜检查　甲皱微循环显微镜可观测到 SSc 患者特征性的微循环结构异常，即毛细血管袢的动脉支和静脉支粗糙扩张，毛细血管袢顶部增宽，血流缓慢，血细胞淤集，部分区域毛细血管袢环消失；SSc 特征性微循环结构异常表现为微循环毛细血管床结构紊乱破坏，毛细血管袢环丢失、减少，称为快速进展型；而缓慢进展型表现为毛细血管环微动脉、微静脉血管支明显扩张迂曲，有少量的毛细血管袢环丢失。

（四）组织病理　皮肤病理的水肿期见真皮间质水肿，真皮上层小血管周围轻度淋巴细胞浸润；硬化期见真皮及皮下组织胶原纤维增生、纤维化，胶原肿胀、透明样变和均质化，基质增加，血管内膜增生，血管壁水肿、增厚，管腔狭窄；萎缩期见表皮及附属器官萎缩，真皮深层及皮下组织钙盐沉积。内脏损害如肺脏、肾脏、食管主要表现为间质纤维化，血管内皮细胞肿胀，内膜增生，管腔狭窄，中层黏液样变，纤维素样坏死，致使内脏灌注受损。

（五）影像学检查　X 线可发现皮下钙化，末端指骨吸收溶解变细甚至消失，关节间隙狭窄和关节面骨硬化。食管钡餐可发现食管运动异常；X 线、CT 检查可示肺间质纤维化样影像学变化，肺间质纹理增加、线性密度增高影、蜂窝肺样改变，肺动脉段膨出，主要累及肺部的下 2/3。高分辨 CT 用于分辨肺纤维化和间质性炎症，早期可出现呈毛玻璃样的间质性肺部改变。

（六）其他　肺功能检测是临床诊断和连续功能评价的主要手段。肺功能表现为肺活量下降和肺顺应性降低；气体交换障碍表现为弥散率降低和活动后氧分压降低；肌电图显示多相电位增加，波幅和时限降低；超声心动图和动态心电图显示约半数病例有心包肥厚或积液、心律失常和传导阻滞；病理检查 80%患者有片状心肌纤维化，肌活检呈间质性纤维化和肌纤维萎缩。

【诊断】

LS 主要依据皮损、无系统受累而作出诊断。SSc 的诊断目前主要依据 1980 年美国风湿病学会（ACR）提出的 SSc 分类标准。该标准包括：

A. 主要条件：近端皮肤硬化：手指及掌指（跖趾）关节近端皮肤增厚、紧绷、肿胀。这种改变可累及整个肢体、面部、颈部和躯干（胸、腹部）。

B. 次要条件

（1）指硬化：上述皮肤改变仅限手指。

（2）指间凹陷性瘢痕或指垫消失：由于缺血导致指间凹陷性瘢痕或指垫消失。

（3）双肺基底部纤维化：在立位胸片上，可见条状或结节状致密影，以双肺为著，也可呈弥漫斑点或蜂窝状肺。要除外原发性肺病所引起的这种改变。

判定：具有主要条件或 2 个以上次要条件者，可诊断为系统性硬化。此外雷诺现象，多发性关节炎或关节痛，食管蠕动异常，皮肤活检提示胶原纤维肿胀和纤维化，血清 ANA、抗 Scl-70 抗体和抗着丝点抗体阳性均有助于诊断。

诊断 SSc 后，可根据皮损分布和其他临床情况，参照 ACR 1988 年修订的 SSc 分类标准进一步分为以下五种类型：

1. 弥漫性皮肤系统硬化症

（1）雷诺现象发生 1～2 年内出现皮肤改变。

（2）除肢体远端与近端、面部皮肤受累外，躯干皮肤亦受累。

（3）早期即出现明显的肺间质病变、肾功能衰竭、弥漫性胃肠病变和心肌受累、腱鞘摩擦音。

（4）抗 Scl-70 抗体阳性。

（5）甲皱毛细血管环扩张和缺失。

2. 局限性皮肤系统硬化症（包括 CREST 综合征）

（1）雷诺现象发生数年（偶有数十年）后出现皮肤改变。

（2）皮肤病变局限于双手、双足、肘、膝关节远端肢体、面颈部。

（3）后期发生 PAH，伴或不伴肺间质纤维化、皮肤钙化、毛细血管扩张、三叉神经痛。

（4）ACA 阳性。

（5）甲皱毛细血管环扩张，常无毛细血管环的缺失。

3. 无皮肤表现的系统性硬化　具有特征性内脏器官受累表现以及特征性血管、血清学异常，但无明显临床皮肤变化。

4. 重叠综合征或混合性结缔组织病　系统性硬化同时伴有符合诊断标准的系统性红斑狼疮、多发性肌炎或皮肌炎、类风湿关节炎等 1～3 种疾病，称为重叠综合征。混合性结缔组织病是指同时具有系统性硬化、系统性红斑狼疮和炎性肌病的部分临床特征，但又不能单独诊断为上述某一种疾病，同时血清中有高滴度抗 U_1RNP 抗体。

5. 未分化结缔组织病　雷诺现象患者具有系统性硬化的部分临床或（和）血清学特点（如肢端溃疡、手指水肿、甲皱毛细血管异常、ACA 阳性），但无皮肤硬化，亦无特征性内脏器官受累。

此分类标准根据皮肤硬化程度、范围、内脏受累情况、甲皱毛细血管病变、血清学特点，进一步阐明 SSc 的亚型和预后。

【鉴别诊断】

（一）局灶性硬皮病 需与下列诸病相鉴别：

1. 斑萎缩 早期损害为大小不一的圆形或不规则形淡红色斑片，以后渐萎缩，呈皮色或青白色，微凹起，表面起皱，触之不硬。

2. 萎缩性硬化性苔藓 皮损为淡紫色或象牙色发亮的扁平丘疹，大小不一，常聚集分布，但不互相融合，表面有毛囊角质栓，有时发生水疱，逐渐出现皮肤萎缩。

（二）系统性硬化 需与以下诸病相鉴别：

1. 成人硬肿病 皮损多从头颈开始向肩背部发展，真皮深层肿胀和僵硬。局部无色素沉着，亦无萎缩及毛发脱落表现。有自愈倾向。

2. 嗜酸性筋膜炎 表现为深部组织硬肿，患区皮面有与浅静脉走向一致的条状凹陷，常伴局部酸胀及发病前常有过度慢性劳伤史等，周围血嗜酸性细胞增多，或组织病理学检查见嗜酸性细胞浸润。

此外，硬皮病早期的关节疼痛和肿胀应与类风湿关节炎早期鉴别；指（趾）端出现的皮肤硬化和萎缩应与糖尿病性肢端硬化、淀粉样变、黏液性水肿、震动病、慢性反射性交感萎缩、慢性萎缩性肢端皮炎、糖尿病引起硬手综合征等疾病鉴别。

【治疗】

本病尚无非常有效的治疗方法和药物。目前治疗以“改善病情”为主，增加存活率、减少致残率和并发症。治疗的目标包括：预防内脏器官受累；阻止或减慢已受累器官功能的恶化；改善已受累器官（包括皮肤）的功能。

（一）一般治疗 患者应戒烟，改变不良的生活方式；避免情绪激动；手足和全身均应保暖以预防因受寒刺激而引起的反射性效应；雷诺现象严重的患者应减少因寒冷诱发血管痉挛发作的频率和严重性，预防指端缺血性溃疡的发生；注重皮肤护理，应用富含水分的乳剂，对感染性溃疡及时治疗；注重对患者病情的教育，给予患者积极的心理支持和鼓励。

（二）药物治疗 目前本病的药物治疗主要包括抗炎和免疫调节治疗、血管病变治疗及抗纤维化治疗三个方面：

1. 抗炎及免疫调节治疗

（1）非甾体抗炎药：非甾体抗炎药对于关节痛和肌痛一般都有疗效。控制骨骼肌肉不适后可促使大多数患者进行有效的物理治疗和体疗。早期进行积极和持续的物理治疗可改善进行性活动受限和肌肉萎缩，保存功能。

（2）糖皮质激素：糖皮质激素不能减慢本病的进展。它的作用仅限于治疗与SSc重叠发生的炎性疾病以及间质性肺炎的炎症期。短期小剂量的糖皮质激素对早期水肿性硬皮病的关节痛、肌痛以及腱鞘疼痛有效，SSc晚期，特别是肾功能不全者，糖皮质激素应慎用。

（3）免疫抑制剂：SSc早期存在明确的细胞和体液免疫异常，从这点看，用免疫抑制剂治疗应该是合理的选择，但临床治疗和实验结果均无明显证据支持这一推断。常用的有环孢素A、环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤等。甲氨蝶呤对改善早期皮肤的硬化有效，而对其他脏器受累无效。但报道用硫唑嘌呤治疗23个月，5-氟嘧啶治疗6个月，并无具有临床意义的改变。环孢素A的一项实验显示对皮肤病变有效，但剂量相关的副作用常见，特别是肾毒性。

2. 血管病变治疗

（1）SSc相关指（趾）端血管病变的治疗：除戒烟、避冷、保暖外，二氢吡啶类钙离子拮抗剂硝苯地平和静脉用伊洛前列腺素可降低雷诺现象的发作频率和严重性。硝苯地平为治疗雷诺现象的首选用药，严重雷诺现象可静脉用伊洛前列腺素或其他的类前列腺素。对弥漫型患者的指（趾）端溃疡，钙离子拮抗剂和类前列腺素治疗无效者，可考虑用波生坦治疗。

（2）SSc相关肺动脉高压（PAH）的治疗：①氧疗，对低氧血症患者应给予吸氧。②波生坦作为PAH治疗的首选用药，可改善PAH患者的运动能力、功能分级和某些血流动力学指标。严重的PAH患者可使用依前列醇静脉注射，可改善病情，但突然中断药物可威胁生命。③对于合并右心功能不全的PAH患者，初始治疗应给予利尿药，但需密切监测血钾。④应用肺动脉血管扩张剂如钙离子拮抗剂，前列环素及其类似物，内皮素-1受体拮抗剂及5型磷酸二酯酶抑制剂等减低肺动脉压力和肺血管阻力，提高运动耐量，改善生活质量。

（3）SSc相关肾危象的治疗：肾危象是SSc的重症，主要使用ACEI（血管紧张素转化酶抑制剂）类药物控制高血压。糖皮质激素与SSc肾危象风险相关，所以使用糖皮质激素患者应密切监测血压和肾功能。

3. 抗纤维化治疗 纤维化是SSc病理生理的特征性表现，但迄今为止尚无一种药物被证实对防治纤维化有确切的疗效。TGF-β在SSc的纤维化发病机制中有重要作用，但TGF-β拮抗剂对SSc纤维化的疗效有待进一步的研究。

（1）SSc相关皮肤受累的治疗：甲氨蝶呤被推荐用于改善早期弥散性SSc的皮肤硬化，但对其他脏器受累无效；有研究表明小剂量的D-青霉胺和秋水仙碱在SSc中可能有一定的治疗作用，但治疗价值仍有疑问；其他药物如环孢素A、他克莫司、松弛素等对皮肤硬化有一定改善作用。

积雪苷（asiaticoside）为中药积雪草中提取的一种有效成分，实验证明能抑制成纤维细胞的活性，软化结缔组织。片剂（每片含积雪苷10mg）每日3次，每次3～4片；针剂（每支2ml含积雪苷20mg）肌内注射，每周2～3次，每次1支。对软化硬皮、消除组织水肿、缓解关节疼痛、愈合溃疡等均有相当效果（有效率约80%），一般1个月左右开始见效。

（2）SSc 间质性肺炎和肺纤维化的治疗：环磷酰胺被推荐用于治疗 SSc 的间质性肺炎。近期研究结果显示，抗胸腺细胞抗体和吗替麦考酚酯对早期弥漫性病变包括间质性肺炎有一定疗效。此外，乙酰半胱氨酸对肺间质病变可能有一定的辅助治疗作用。

4．其他受累脏器的治疗　SSc 消化道受累出现的胃食管反流性疾病、食管溃疡和狭窄常用质子泵抑制剂治疗；胃和小肠动力失调所致的吞咽困难、胃食管反流性疾病、饱腹感、胃胀气和假性梗阻等，可用促动力药多潘立酮和甲氧氯普胺治疗；小肠细菌过度生长导致的胃胀气、肠吸收不良和腹泻，抗生素交替使用有效，但需要经常改变抗生素种类，避免耐药。

参考文献

1. Guo L, Chen XX, Gu YY, et al. Low-dose imatinib in the treatment of severe systemic sclerosis: a case series of six Chinese patients and literature review. Clin Rheumatol, 2012, 31(9): 1395-1400.

2. Vitiello M, Abuchar A, Santana N, et al. An Update on the Treatment of the Cutaneous Manifestations of Systemic Sclerosis: The Dermatologist's Point of View. J Clin Aesthet Dermatol, 2012, 5(7): 33-43.

3. Jain S, Shahane A, Derk CT. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: pathophysiology, current and new advances in therapy. Inflamm Allergy Drug Targets, 2012, 11(4): 266-277.

22

第九章　原发性血管炎

姜林娣　邹和建

第一节　概　　论

原发性血管炎（primary vasculitis）是一类以血管壁炎症和坏死为基本特征的疾病。随受累血管的类型、大小、部位、病理特点不同，可产生相应的组织器官供血不足的临床表现。病因大多未明，感染、肿瘤、药物、慢性炎症性疾病等因素均可破坏血管，血管内皮细胞受损，也可随不同病原、环境及遗传因素，导致免疫复合物沉积于血管壁，或细胞介导的免疫异常，引起炎症反应。由于病因和发病机制不明，分类方法众多，尚不统一。1994 年在 CHCC（chapel hill consensus conference）上依据受累血管大小，将血管炎分为大血管性血管炎［大动脉炎、巨细胞（颞）动脉炎］、中等血管性血管炎［结节性多动脉炎、川崎病（kawasaki 病）］、小血管性血管炎（韦格纳肉芽肿、变应性肉芽肿性多血管炎、显微镜下多血管炎、过敏性紫癜、原发性冷球蛋白血症性血管炎、皮肤白细胞破碎性血管炎）等，此分类简单实用，但有明显的局限性。2012 年 CHCC 又制订了血管炎新分类见表 22-9-1。

大血管性血管炎主要包括大动脉炎和巨细胞动脉炎。大动脉炎多为主动脉及其主要分支的肉芽肿性动脉炎症，较少累及颞动脉。巨细胞动脉炎则易累及颈总动脉，颅外动脉分支，尤以颞动脉最常受侵犯，并常伴风湿性多肌痛。中等血管性血管炎包括结节性多动脉炎和川崎病。结节性多动脉炎是累及肌型中小动脉全层性炎症和坏死性血管炎。川崎病可累及大、中等及小动脉，如冠状动脉常受累并伴发皮肤、黏膜、淋巴结综合征。在血液中可检测出抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）一组血管炎称为 ANCA 相关性血管炎。此组血管炎多累及中、小血管。根据组织病理上有无肉芽肿和外周血嗜酸性粒细胞是否增多进行分类，肉芽肿性多血管炎主要累及上、下呼吸道，肾脏坏死性肉芽肿和广泛的小血管炎症。嗜酸性肉芽肿性多血管炎累及小到中等血管，包括微动脉、毛细血管及微静脉肉芽肿性病变，内含大量嗜酸性粒细胞浸润。显微镜下多血管炎主要影响小血管如微动脉、毛细血管、微静脉，也可累及小动脉的坏死性血管炎，病变部位少有免疫复合物沉积。过敏性紫癜累及血管与显微镜下多血管炎相似，病变部位有 IgA 为主的免疫复合物沉积。原发性冷球蛋白血症性血管炎是冷球蛋白沉积在小血管引起的血管炎症性病变，皮肤白细胞破碎性血管炎为皮肤微静脉、微动脉血管炎症，一般无内脏器官累及。

各类血管炎的临床表现缺乏特异性，且常有重叠；实验室检查也较少有特异性。对不明原因发热、皮损、关节痛、腹痛，年轻患者出现心血管病、肾炎、多发性单神经炎等多系统病变，原因不明的白细胞增高、贫血、血沉增快等应想

表 22-9-1 2012 年 CHCC 血管炎新分类

累及大血管的血管炎：巨细胞动脉炎(giant cell arteritis, GCA) 多发性大动脉炎(takayasu arteritis, TA)
累及中等血管的血管炎：结节性多动脉炎(polyarteritis nodosa) 川崎病(Kawasaki disease)
累及小血管的血管炎：
ANCA 相关性血管炎：显微镜下多血管炎(microscopic polyangiitis) 肉芽肿性多血管炎(granulomatosis with polyangiitis, 原 Wegener 肉芽肿) 嗜酸性肉芽肿性多血管炎(eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, 原 Churg-Strauss 综合征)
免疫复合物相关性血管炎：抗肾小球基底膜抗体病(anti-GBM disease) IgA 相关性血管炎(Henoch-Schonlein) 冷球蛋白血症性血管炎(cryoglobulinemic vasculitis) 低补体荨麻疹性血管炎(anti-C1q vasculitis)
变异性血管炎：如寇甘综合征(Cogan, Behcet)；贝切特病等
单器官受累的血管炎：如皮肤的斯特奇-韦伯综合征(cutaneous SVV)；原发性中枢神经系统血管炎等
系统性疾病相关的血管炎：如与类风湿关节炎、狼疮、结节病等相关的血管炎
可能的病原学相关的血管炎：如与 HBV、HCV、药物、癌症相关的血管炎

到血管炎可能。诊断时应首先排除其他弥漫性结缔组织病、感染、肿瘤等引起的继发性血管炎；可选择进行抗中性粒细胞胞质抗体；影像学如 X 线血管造影、CT、MRI 等检查，对确定病变的性质分布和严重程度有重要意义；受累器官的活组织检查，不仅能取得病理学诊断信息，还能为选择治疗、估计预后提供依据。不同类型血管炎其发病机制多为免疫异常，用糖皮质激素、免疫抑制剂治疗可取得一定的疗效。

第二节 大血管性血管炎

最常见的大动脉炎为 Takayasu 动脉炎和巨细胞性动脉炎(颞动脉炎)。

Takayasu 动脉炎主要为累及主动脉及其主要分支起始部的慢性肉芽肿性动脉炎，常可引起血管腔狭窄或闭塞，常形成无脉症。少数因动脉壁中层破坏可导致动脉扩张形成动脉瘤。

【临床表现】

大动脉炎病因未明。以青年女性和儿童多见。高发年龄为 10～30 岁。呈慢性复发性病程。主要表现为非特异性系统症状和主动脉多个分支起始部受累的表现。疾病活动期可出现乏力、发热、体重下降、盗汗、关节肌肉酸痛等全身症状；受累血管局部征象如锁骨下、颈动脉或腹部动脉的血管杂音；四肢脉搏减弱或消失，形成无脉症，双侧血压差值增大(30mmHg 以上)；椎动脉受累引致体位性眩晕或晕厥；高血压可见于 1/3 患者，多有肾动脉狭窄或肾脏以上腹主动脉狭窄。随病情的进展，有时会出现主动脉根部扩张和主动脉瓣功能不全或冠状动脉受累、恶性高血压、充血性心力衰竭、心肌梗死、肺动脉梗死、动脉瘤破裂、咯血等而危及生命。

【实验室检查】

实验室检查无特异性。可见慢性病性贫血、轻度白细胞增高、血沉增快、RF 阳性、C 反应蛋白升高、高 γ 球蛋白血症等。动脉血管造影和 MRA 可以发现病变性质和部位，利于临床诊断。采用血管壁 MRI 成像术有助于发现血管壁炎症以指导治疗。

【诊断与鉴别诊断】

凡具有下列表现者应疑及本病：①40 岁以下发病(尤其是女性)；②四肢间歇性运动障碍；③肱动脉波动减弱或消失；④双臂收缩压差＞1.33kPa(10mmHg)；⑤锁骨下或腹主动脉闻及血管杂音；⑥相应部位动脉造影异常。凡符合上述 3 条或以上者可成立诊断，诊断敏感性为 90.5%，特异性为 97.8%。应注意与先天性主动脉狭窄、动脉硬化、血栓闭塞性脉管炎等疾病鉴别。

【治疗】

治疗的时机、治疗的药物选择和停药条件尚缺乏循证医学证据。

(一) 糖皮质激素 糖皮质激素能使非特异性症状、缺血症状改善，是治疗大动脉炎的基本药物。一般用泼尼松 1mg/(kg·d)，分次口服，待病情控制后，开始逐渐减量直至

小剂量维持治疗，一般以每日 5～10mg，维持 1～2 年以上。

（二）细胞毒药物 仅适用于糖皮质激素未能控制症状或糖皮质激素治疗不能维持缓解的患者。环磷酰胺（CTX）能减低系统性大血管炎死亡率，联合使用可减少糖皮质激素的用量及减量困难。起始 CTX 2mg/(kg·d)，口服，病情缓解后，减量维持至少 1 年。或采用 CTX400mg，每两周一次，或 0.8～1.0g，每月一次，静脉滴注。

（三）降压药物 约 1/3 大动脉炎患者累及肾动脉，出现肾动脉狭窄所致的继发性高血压，可在治疗原发疾病基础上，给予适当的降压药物治疗，以最大限度维持肾灌注和保护肾功能。

（四）外科治疗 出现颈动脉低灌注（晕厥、抽搐等）、肾动脉狭窄、四肢缺血、动脉瘤或主动脉瓣功能不全等，可考虑手术治疗。经皮经腔血管内成形术（percutaneous transluminal angioplasty，PTCA）对治疗肾动脉狭窄继发性高血压有效。

巨细胞动脉炎多见于 50 岁以上老人，民族、地域或种族有重要的影响，主要见于欧美白种人；最高发病率见于斯堪的纳维亚和美国的斯堪纳维亚移民后裔中。颞动脉炎病变呈局灶性、节段性跳跃式分布；为肉芽肿增生性炎症；炎症部位可见淋巴细胞、巨噬细胞、组织细胞及多形核巨细胞等浸润，而以多形核巨细胞具有特征性。头痛以及头皮触痛是 GCA 最常见的症状，典型的临床表现为颞部头痛、间歇性下颌运动障碍和失明三联征。其他伴随的症状包括发热、乏力、出汗、四肢酸痛等。常见的在 65 岁以上发热患者中，GCA 占 16%，因此，对于老年不明原因的发热，伴随有颞动脉扩张、搏动减弱、压痛者，需小心本病可能。实验室检查常无特殊性，贫血、白细胞正常或升高、血小板升高，血沉增快，CRP 升高，抗核抗体常阴性，ANCA 阴性。颞动脉活检对诊断十分有价值。糖皮质激素和甲氨蝶呤是主要治疗药物。

第三节 结节性多动脉炎

1994 年之前，传统的结节性多动脉炎包括显微镜下多血管炎和结节性多动脉炎。结节性多动脉炎（polyarteritis nodosa，PAN）是一种累及肌型中、小动脉全层动脉炎症和坏死性血管炎，随受累动脉的部位不同，可仅局限于皮肤（皮肤型），也可波及多个器官或系统（系统型），以肾脏、心脏、消化及神经系统受累最常见。

【病因和病理机制】

尚未阐明，病毒感染如乙型肝炎病毒、巨细胞病毒、人类免疫缺陷病毒（HIV）与本病关系密切。主要侵犯中、小动脉，病变为全层坏死性血管炎，好发于动脉分叉处，常呈节段性分布（为特征性病变），受累脏器以肾、心、消化道、脑等常见，而较少累及肺和脾脏，病变早期可见动脉内膜下水肿，纤维素渗出、内皮细胞脱落，相继出现中层纤维素样坏死、变性及全层中性粒细胞、单核细胞、淋巴细胞浸润，可引起内弹力层断裂，可有小动脉瘤形成或内膜增厚、血栓形成、管腔狭窄导致组织缺血。随炎症逐渐吸收，纤维组织增生，出现血管壁增厚甚至闭塞。以上病理过程可在同一患者的不同部位呈多形性改变。

【临床表现】

男女均可发病，以男性多见，可分为皮肤型和系统型。

（一）皮肤型 皮损局限在皮肤及皮下组织，常以结节为特征。一般为 0.5～1.0cm 大小，坚实，单个或多个，沿表浅动脉排列或不规则地聚集在血管近旁，呈玫瑰红色、鲜红色或近正常皮色，可推动或与其上皮肤粘连，有压痛。结节中心可发生坏死形成溃疡，边缘不齐。常伴有网状青斑、风团、水疱和紫癜等，好发于小腿和前臂、躯干、面部、头皮和耳垂等部位，皮损也可呈多形性。一般患者无全身症状，或伴有低热、关节、肌肉疼痛等不适。良性过程，呈间隙性发作。

（二）系统型 急性或隐匿起病，常有不规则发热、乏力、关节痛、肌痛、体重减轻等周身不适症状。

肾脏病变最为常见，可有蛋白尿、血尿、少数呈肾病综合征表现，肾内小动脉广泛受累时可引起严重肾功能损害。肾内动脉瘤破裂或肾梗死时可出现肾绞痛和血尿。肾性高血压较常见，并可加重肾脏损害。尿毒症为本病主要死亡原因之一。

消化系统受累随病变部位不同而表现各异，腹痛最为常见，如出现剧烈腹痛或腹膜炎体征时应考虑因小动脉瘤破裂致消化道或腹腔内出血，肝脏受累可有黄疸、转氨酶升高，部分病例合并乙型肝炎时呈慢性活动性肝炎表现。

心血管系统也较常累及，除肾性高血压可影响心脏外，因冠状动脉炎发生心绞痛，各种心律失常均可出现，以室上性心动过速常见。严重者可出现心肌梗死、心力衰竭，二者为本病的主要死亡原因。

神经系统周围神经和中枢神经均可受累，以前者常见，出现分布区感觉异常、运动障碍等多发性单神经病或末梢神经病等。累及中枢神经时，可有头晕、头痛、脑动脉血栓或动脉瘤破裂等，从而引起偏瘫，脊髓受累较少见。

其他系统，主要表现在睾丸疼痛、肿胀、压痛；肺脏血管较少受累，眼部症状约占 10%。

本病病程随受累脏器、严重程度而异，重型发展迅速甚至猝死，也有缓解和发作交替出现持续多年而终于痊愈者。

【实验室检查】

无特异性，白细胞总数、中性粒细胞常增高，血沉多增快，尿检常见蛋白尿、血尿、管型尿，肾脏损害时出现血清肌酐增高及肌酐清除率下降。丙种球蛋白增高，总补体及 C_3 补体水平下降常反映病情处于活动期。ANCA 偶可阳性。

X 线血管造影常发现肾、肝、肠系膜及其他内脏中小动

脉有瘤样扩张或节段性狭窄，对诊断有重要价值。

病理活检对诊断本病有重要意义，可见受累部位中、小动脉坏死性血管炎。但因病变呈节段性分布，选择适当器官及部位进行活检至关重要。

【诊断与鉴别诊断】

美国风湿病协会提出的标准（1990年）：①体重自发病以来减少≥4kg。②皮肤网状青斑。③能除外由于感染、外伤或其他原因所致的睾丸疼痛或压痛。④肌痛、无力或下皮触痛。⑤单神经炎或多神经病。⑥舒张压≥90mmHg。⑦肌酐、尿素氮水平升高。⑧HBsAg或HBsAb（+）。⑨动脉造影显示内脏动脉梗死或动脉瘤形成（除外动脉硬化、肌纤维发育不良或其他非炎症性原因）。⑩中、小动脉活检示动脉壁中有粒细胞或伴单核细胞浸润。以上10条中至少具备3条阳性者，可认为是结节性多动脉炎，其中活检及血管造影异常具有重要诊断依据，按此标准敏感性为82.2%，特异性为86.6%。

需鉴别诊断的有嗜酸性肉芽肿性多血管炎，临床上多有哮喘、皮疹、胃肠道和中枢神经系统受累，主要侵犯小动脉、细小动脉及小静脉的肉芽肿性病变，内含大量嗜酸性细胞为主要特点。以发热、体重减轻为主要表现者应与感染性疾病鉴别。此外，系统性红斑狼疮、类风湿关节炎，白塞（Behcet）病等亦需注意鉴别。

【治疗】

本病未经适当治疗者预后较差，糖皮质激素是首选药物，及早使用可改善预后，病情较轻，无严重内脏损害者，单用糖皮质激素即可，泼尼松1mg/(kg·d)口服，如病情较重，激素治疗1个月效果不佳，或有消化道、心脏等内脏损害者需联合选用细胞毒药物，如环磷酰胺、硫唑嘌呤或甲氨蝶呤等。首推环磷酰胺，以2mg/(kg·d)口服，如因消化道反应不能耐受者，可予静脉给药。

第四节　抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎

在系统性血管炎中，有一组疾病其血清抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）阳性，称为抗中性粒细胞胞质抗体相关性血管炎（antineutrophil cytoplasmic antibody associated vasculitis）。主要累及中小血管，临床常见类型有：肉芽肿性多血管炎（Wegener granulomatosis，WG）、嗜酸性肉芽肿性多血管炎（Churg-Strauss syndrome，CSS）和显微镜下多血管炎，也可有药物（如丙硫氧嘧啶、肼苯达嗪、青霉胺等）、肿瘤、感染诱发血管炎。

【病因与发病机制】

本病病因未明，研究认为本类疾病的发生有可能是在某些遗传背景下由某些环境因素诱发的。肉芽肿性多血管炎患者鼻腔黏膜中可以检测到金黄色葡萄球菌，且持续存在金黄色葡萄球菌的患者复发率较高。革兰阴性杆菌可诱发溶酶体膜蛋白抗体产生，可参与肉芽肿性多血管炎的发病。

近年来研究表明，抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）可与中性粒细胞及单核细胞中的颗粒结合或通过膜上Fc端结合，致溶酶体反应和大量自由基释放，而导致血管炎症或血管坏死。

【病理】

ANCA相关性血管炎具有非免疫复合物性小血管炎的基本病理特征。血管壁有细胞浸润和坏死，纤维素样物沉积，血管内皮水肿，增殖，使血管腔狭窄、闭塞引起组织缺血，坏死。在肉芽肿性多血管炎，在炎性血管的周围伴有细胞浸润形成的肉芽肿，最常侵犯的部位在鼻旁窦、鼻咽腔、气管黏膜、肺间质和肾小球。显微镜下多血管炎病理特征为小血管的节段性纤维样坏死，无坏死性肉芽肿性炎，在小动脉、微动脉、毛细血管和静脉壁上，有多核白细胞和单核细胞的浸润，可有微血栓形成。病变可累及肾脏、皮肤、肺和胃肠道。肾脏病理示局灶性、节段性肾小球炎，并有新月体形成。嗜酸性肉芽肿性多血管炎典型的病理改变为：①组织及血管壁大量的嗜酸性粒细胞浸润；②血管周围肉芽肿形成；③节段性纤维素样坏死性血管炎。其中嗜酸性粒细胞浸润以及坏死性血管炎并非特异性，亦可见于其他疾病，如肉芽肿性多血管炎（Wegener granulomatosis，WG）和结节性多动脉炎（polyarteritis nodosa，PAN）。典型的血管外肉芽肿则相对特异。

【临床表现】

（一）全身症状　可有发热、乏力、厌食、关节痛和体重减轻。

（二）呼吸道症状　主要有流涕、鼻窦炎、鼻黏膜溃疡和结痂、鼻出血、鼻中隔穿孔、鼻骨破坏、咳嗽、咯血和声音嘶哑等上呼吸道症状。肉芽肿多血管炎、显微镜下多血管炎（microscopic polyangiitis，MPA）、嗜酸性肉芽肿性多血管炎患者可有肺部受累，有咳嗽、咯血、胸闷、气短以及肺内阴影。可见呼吸窘迫，肺部可闻及干湿啰音。

（三）肾脏损害　多数患者出现蛋白尿、镜下血尿、各种管型、水肿和肾性高血压等，部分患者出现肾功能不全和肾功能衰竭。

（四）神经系统受累　多数患者可以出现神经系统受累。最常见为周围神经病变，系供应神经的血管炎导致缺血所致。

（五）关节、肌肉病变　约70%的患者有关节和肌肉受累，表现为关节、肌肉疼痛。

（六）皮肤改变　可出现各种皮疹，以紫癜及斑丘疹多见，也可表现为网状青斑、皮肤溃疡、皮肤坏死、坏疽以及肢

端缺血及荨麻疹。

（七）消化系统 因胃肠道血管受累，可有消化道出血、腹痛、肠穿孔。个别患者发生急性胰腺炎。

【实验室和辅助检查】

（一）实验室常规检查 患者在急性期血沉明显增快、C反应蛋白升高；白细胞、血小板升高，贫血，血清免疫球蛋白增高，类风湿因子阳性，尿沉渣可出现镜下血尿（RBC>5/高倍视野）或出现红细胞管型，后者对肾小球肾炎有诊断意义。

（二）抗中性粒细胞细胞质抗体（ANCA）测定 抗中性粒细胞胞质抗体（ANCA）在荧光显微镜检查时分为胞质型（c-ANCA）和核周型（p-ANCA）。胞质型ANCA其靶抗原为蛋白酶-3（PR-3）；核周型为髓过氧化物酶（MPO）。90%以上活动期肉芽肿性多血管炎患者c-ANCA阳性，病情静止时约60%～70%的患者阳性。80%的MPA患者ANCA阳性，其中约60%抗原是髓过氧化物酶阳性（MPO-ANCA），肺受累者常有此抗体。40%嗜酸性肉芽肿性多血管炎患者可有ANCA阳性，主要是P-ANCA。

22

（三）X线检查 肉芽肿多血管炎患者胸片显示双肺多发性病变，以下肺多见，病灶呈结节样、粟粒样、局灶性浸润，可有空洞形成，具迁移性，也可自行消失，系本病的特点。出现弥漫的毛玻璃样改变，肺透亮度下降，提示肺泡出血可能；MPA患者胸部X线及肺部CT检查在早期可发现无特征性肺部浸润影或小泡状浸润影，双侧不规则结节片状阴影，肺空洞少见，可见继发于肺泡毛细血管炎和肺出血弥漫性肺实质浸润影。中晚期可出现肺间质纤维化；嗜酸性肉芽肿性血管炎患者胸片无特征性，多变性肺部阴影是其特点。多数患者呈现肺内浸润性病变，可呈结节状或斑片状阴影，边缘不整齐，弥漫性分布，很少形成空洞，阴影可迅速消失。部分患者伴有胸腔积液。

【诊断与鉴别诊断】

临床呈全身多系统受累表现时，应高度怀疑本病的可能。病变部位组织活检如见到典型的少免疫沉积性小血管炎病变，如以小血管炎为中心的肉芽肿形成，小血管局灶节段性纤维素样坏死则可以确诊。肾活检较为安全常用，且检出阳性率高，其常见的典型病理改变是肾小球毛细血管袢纤维素样坏死及新月体形成。

目前尚无公认的ANCA相关血管炎的诊断（分类）标准。1990年美国风湿病协会提出了韦格纳肉芽肿（肉芽肿性多血管炎）诊断意见。其主要内容如下：①鼻或口炎（痛或无痛性口腔溃疡、血性鼻分泌物）。②尿液镜下血尿（红细胞>5/高倍视野）或红细胞管型。③胸片示结节、固定性肺浸润或空洞形成。④组织活检示动脉壁或动脉及小动脉周围及组织肉芽肿炎症改变。符合上述2项或2项以上标准诊断本病的敏感性为88.2%，特异性为92%，为了能早期诊断，对慢性鼻炎或鼻窦炎者伴有黏膜糜烂或肉芽组织增生；肺部有可变性结节状阴影或空洞；眼或口腔黏膜溃疡、坏死或肉芽肿；皮肤有紫癜，结节浸润性斑块，坏死，溃疡等患者，应进行病理组织检查。

需要鉴别的疾病有：结节性多动脉炎，常见损害为肾梗死或肾微小血管瘤引起的肾血管性高血压，肠系膜血管炎常诱发腹痛，冠状动脉炎常引起的心肌缺血甚至心肌梗死及多发性单神经炎等，但通常不伴有肾小球肾炎、肺毛细血管炎、深静脉血栓形成等表现；非肉芽肿性的坏死性血管炎；ANCA阴性。MPA在肾脏损害表现为局灶性节段性坏死性肾小球肾炎，伴有新月体形成，病情进展较快，在短时间内发展为急进性肾小球肾炎和肾功能衰竭。常伴有肺泡出血和咯血，双肺广泛浸润性病变，病理特点为小血管的坏死性系统性血管炎，与肉芽肿形成无关。嗜酸性肉芽肿性血管炎临床常有哮喘、过敏性皮疹，病理特征为血管外肉芽肿病变，伴嗜酸性粒细胞浸润。淋巴瘤样肉芽肿病，病变主要累及肺、皮肤、神经及肾间质，上呼吸道常不受累，以淋巴细胞、浆细胞、组织细胞、异形淋巴细胞浸润为特点的肉芽肿病。病变较WG轻。特发性中线肉芽肿病为鼻和面部腭骨及软骨破坏性病变，通常不累及肺和肾脏。肺出血-肾炎综合征（Goodpasture syndrome）是由抗肾小球基底膜抗体引起的弥漫性肺泡出血及肾小球肾炎综合征，一般无其他血管炎的征象。

嗜酸性肉芽肿性血管炎诊断目前多采用美国风湿病学会1990年制定的标准（表22-9-2）。

【治疗】

ANCA相关性血管炎治疗可分为诱导缓解治疗和维持缓解治疗。

（一）诱导缓解治疗 糖皮质激素和细胞毒药物可明显提高患者生存率。泼尼松剂量为1.0～1.5mg/(kg·d)，用6～10周，病情好转后减低剂量维持6～18个月。对于有中枢神经系统血管炎、肺泡出血、呼吸功能衰竭、进行性肾功能衰竭患者，可采用糖皮质激素冲击治疗，甲强龙1.0g/d×3d，继以前述口服治疗。

环磷酰胺可以明显减少死亡率，改善预后，为治疗肉芽肿性多血管炎首选药。通常每天口服环磷酰胺1.5～2mg/kg，对病情平稳的患者可用1mg/kg维持，缓解后持续用药一年以上，逐渐减量至终止治疗。对严重病例给予环磷酰胺0.8～1.0g静脉滴注，每4周一次，病情稳定后可改为口服治疗。

静脉注射丙种球蛋白，大剂量丙种球蛋白具有封闭抗体的作用，还可抑制T淋巴细胞增殖及减少自然杀伤细胞的活性，同时具有抗病毒、抗菌作用。可与激素、免疫抑制剂联合使用，剂量为400mg/(kg·d)，连续静脉滴注3～7天。

2011年两项随机化对照研究证实，抗CD20单克隆抗体rituximab（美罗华）在诱导缓解肉芽肿性多血管炎疗效

优于环磷酰胺。因此，2011 年 4 月 FDA 已批准 rituximab（美罗华）用于治疗肉芽肿性多血管炎和显微镜下多血管炎。目前，肿瘤坏死因子拮抗剂用于临床个案病例已取得一定的疗效。

表 22-9-2 美国风湿病学会 1990 年制定的 Churg-Strauss 综合征分类标准

1. 哮喘	喘鸣史或呼气时有弥漫高调啰音
2. 嗜酸性粒细胞增多	白细胞计数中嗜酸性粒细胞>10%
3. 单发或多发神经病变	由于系统性血管炎所致单神经病变，多发单神经病变或多神经病变（即手套/袜套样分布）
4. 非固定性肺浸润	由于系统性血管炎所致，胸片上为迁移性或暂时性肺浸润（不包括固定浸润影）
5. 鼻旁窦炎	急性或慢性鼻旁窦疼痛或压痛史，或影像检查示鼻旁窦不透光
6. 血管外嗜酸性粒细胞浸润	病理示动脉、微动脉、静脉外周有嗜酸性粒细胞浸润

注：符合上述 4 条或 4 条以上者可诊断为 CCS

（二）维持缓解治疗 目前最常用维持缓解治疗是小剂量糖皮质激素联合硫唑嘌呤 1～2mg/(kg·d)疗法，维持 2 年左右。其他可选用的免疫抑制剂包括：非肾脏受累时采用甲氨蝶呤 10～15mg，一周一次，口服；环孢素 A：3～5mg/(kg·d)；麦考酚酸吗乙酯（MMF）等。若单纯五官受累，维持期服用复方磺胺嘧啶可以减少复发。

第五节 过敏性血管炎

过敏性血管炎（hypersensitivity vasculitis）又称为变应性皮肤血管炎，包括过敏性紫癜（Henoch-Schonlein 紫癜，HSP）和低补体血症性荨麻疹性血管炎等。是一组以皮肤小血管炎症为特征的异质性疾病。

【病因】

病因未明。一般出现在某种感染或使用某些药物或使用某种异种蛋白（疫苗接种）之后。也可为系统性自身免疫疾病的一种表现。

【病理】

主要病理改变为：①血管周围及血管壁大量嗜中性粒细胞、嗜酸性粒细胞、淋巴细胞、组织细胞和少数单核细胞浸润，其间散在较多中性粒细胞破碎的碎片；②血管壁及其周围纤维素样坏死；③急性期可见红细胞渗出等。

【临床表现】

临床表现多样。可呈急性经过持续数周或呈慢性过程持续数月或数年。

（一）典型过敏性血管炎 常见于成人，在接触某些外源性过敏原之后；表现为发热、不适、肌痛等症状；皮损常出现在手、手背、背部、下肢、骶部及臀部，头面部及胸部少见；皮损可为荨麻疹、多形性红斑、丘疹、结节、水疱、网状青斑和可触及的紫癜等；关节痛或轻微的关节炎；胃痛、腹痛、腹泻等。重症可出现消化道出血或胰腺炎等；呼吸系统受累可有咯血、气促等；X 线为非特异性浸润或渗出表现；周围神经炎，严重者可累及中枢神经系统，出现头痛及器质性脑病、脑干症状和（或）脑神经受累等症。

（二）过敏性紫癜 为 IgA 介导的免疫性血管炎。常发生于儿童及青年，以春、秋季多发；几乎全部为非血小板减少性紫癜。紫癜为可触及性，以臀部、四肢，尤以下肢多见，亦可出现在手、足背、头皮、前额、眶周、会阴与阴囊部；2/3 有下肢大关节炎；可伴有腹痛、腹泻、便血、肠梗阻甚至肠穿孔等消化道症状；约半数病例有肾脏受累，从轻微肾小球肾炎到广泛的新月体病变、系膜病变、弥漫性或慢性肾损害等。可表现为 IgA 肾炎，较少表现为肾病综合征；其他系统受累少见。

（三）低补体血症性荨麻疹性血管炎 表现为反复出现的皮肤荨麻疹，分布于躯干和四肢，可持续 24 小时或更长；可伴有发热、关节痛、腹痛、血尿及蛋白尿等。其他系统受累较少。皮疹发作时各种补体成分如 C1q、C4、C3、CH50 等降低；皮肤病理可见免疫复合物血管壁沉积和白细胞碎裂性血管炎；肾脏病理多为膜性增殖性肾小球肾炎。

【诊断与鉴别诊断】

1990 年美国风湿病学会制定的过敏性血管炎分类标准：①发病年龄>16 岁；②发病前有可疑药物服用史；③皮肤有可触及的紫癜；④一处或多处出现大小不等、扁平、高出皮面的皮疹；⑤皮肤病理可见小静脉及小动脉内、外有中性粒细胞浸润。符合以上 3 项或 3 项以上者可诊断为过敏性血管炎。诊断敏感性为 71%，特异性为 83%。

诊断过敏性血管炎须排除链球菌感染后肾小球肾炎、风湿热、SLE、败血症及其他急腹症，如胃肠道出血、肠套叠、胰腺炎等疾病。

【治疗】

过敏性血管炎病变轻微又无脏器受累者，去除过敏

原，加强支持治疗，即可缓解或治愈。弥漫性皮肤损害有脏器损害者，可根据具体情况使用糖皮质激素或免疫抑制剂治疗。糖皮质激素对胃肠道血管炎、严重肾小球肾炎及严重系统症状有一定疗效。一般用泼尼松1～2mg/(kg·d)(初始剂量)。可根据治疗反应调整用药剂量。激素疗效不佳者可考虑合用环磷酰胺、硫唑嘌呤等免疫抑制剂。

参考文献

1. 邹和建，陈垦. 内科学基础. 北京：人民卫生出版社，2007.

2. Savage COS. Pathogenesis of anti-neutrophil cytoplasmic autoantibody(ANCA)-associated vasculitis. Clin Exp Immu，2011，164(suppl. 1)23-26.

3. Aras G. Recent aspect of vasculitis and future direction. Intern Med，2011，50，1869-1877.

4. Kallenberg CGM. Pathogenesis of ANCA-associated vasculitis，an update. Clinic Rev Allerg Immunol，2011，41：224-231.

5. Jiang L，Li D，Yan F，et al. Evaluation of Takayasu arteritis activity by delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Int J Cardiol，2012，155：262-267.

第十章　白　塞　病

22

廖康煌

白塞病（Behcet disease）是根据土耳其皮肤科医师Behcet 1937年的病例报告而命名的。它是一种全身性、慢性、血管炎症性疾病。临床常以复发性口腔溃疡、生殖器溃疡和眼色素层炎为突出表现，故又称为眼、口、生殖器综合征。本综合征晚期还可累及神经系统、消化道、肺、肾、附睾等器官。其基本病理变化为皮肤黏膜、眼睛以及全身多系统血管炎，多数病例伴有不同程度的关节症状，故仍将其归于系统性血管炎范畴。

【病因与发病机制】

病因不明，目前认为白塞病是一异质性疾病，与感染、免疫、遗传、环境密切等因素相关。

（一）感染因素　早先报告认为其发病可能与慢病毒、单纯疱疹病毒及丙型肝炎病毒感染有关。不少患者发病前有口、咽感染史；血清中ASO升高，而认为与链球菌感染相关。我国一组病例发现不少患者有结核感染病灶或结核病史，抗结核治疗对本病的皮肤黏膜损害具有明显疗效，并进一步证实人工合成结核杆菌的热休克蛋白(HSP)可刺激白塞病患者T细胞增殖与分化，提示结核杆菌可能在发病中具有一定作用。

（二）遗传因素　流行病学调查发现本病患者有逐渐增多趋势。发病有显著的地区分布，在东亚、中东和地中海沿岸地区发病率较高，被称为丝绸之路病。发病率较高的国家（10万人口计算）为：土耳其（80～370）、伊朗（16.7）、中国（14）、日本（13.5），而欧美诸国较少。患者可见于第二、三代或四代中，并以男性居多。HLA-B_5（Bw51 split）与本病发生密切相关，其阳性率在亚洲高达61%～88%，尤其与眼部损害相关；HLA-B_{51}分子与多形核中性粒细胞(PMN)功能亢进有关；HLA-B_{12}与皮肤黏膜损害相关，HLA-B_{27}与关节炎相关。

（三）环境因素　日本西山茂夫（1978年）报道，患者病变组织如血管内皮细胞、巨噬细胞、腓肠肌神经及眼房水、血清和PMN内多种元素如有机氯、有机磷和铜离子含量较高，认为可能与使用农药和含铜的杀虫剂等相关。华山医院皮肤科曾报道（1983年）对48例本病患者采用极谱分析技术测定其血清铜和铜元素的检测量均明显高于正常人，且与病情活动有显著相关性。

（四）免疫异常　类似于复发性阿弗他口炎所见，患者血清中存在抗口腔黏膜抗体、抗血管内皮细胞抗体、抗PMN胞质抗体、抗角蛋白抗体及抗心磷脂抗体；约半数患者血中免疫复合物增高；病变血管壁中C3沉积。患者病变组织中以淋巴细胞浸润为主，主要为$CD4^+$ T细胞。患者的PMN可自发分泌肿瘤坏死因子TNF-α，可促使病变部位PMN的聚集和功能亢进，并促进自然杀伤细胞和Th1细胞增殖和活化；患者的$CD4^+$ T细胞对分枝杆菌的HSP65 000和人HSP60 000的336～351多肽段有明显反应性。

总之，本病的发病机制可推测为：环境、某些致病微生

物抗原及热休克蛋白抗原等因素在具有 HLA-B51 基因以及其他特定遗传素质的人群中触发了免疫功能紊乱及中性粒细胞功能亢进，进而导致血管内皮细胞损伤、功能异常并引起相关组织病理损害。

【病理】

基本病理改变是毛细血管、细小静脉，少数为细动脉的血管炎。管壁及其周围组织内以淋巴细胞浸润为主，伴红细胞外溢及中性粒细胞渗出，在皮肤组织中见中性粒细胞聚集成脓肿样，但无核破碎现象。毛囊炎损害以毛囊周围炎伴脓肿形成为特征。

【临床表现】

发病年龄大多为 16～40 岁青壮年。统计我国 311 例患者中 20～30 岁者占 74%，初发病年龄为 4～70 岁，男女之比约为 3∶4（中东诸国报道男性患者明显高于女性）。男性患者血管、神经系统及眼累及较女性多且病情重。发病有急性和慢性两型，急性者少见，症状较显著，多在 5 天～3 个月内多部位先后或同时发病；大多数发病为慢性，在半年以上甚至多年内。先于一个部位发病，经反复发作与缓解后，再蔓延至其他部位。一般顺序是：口腔→皮肤→眼。

（一）一般症状 大多数病例症状较轻微或偶感乏力不适、关节疼痛、头痛头晕、食欲缺乏和体重减轻等。在急性型或慢性型的急性加重期间，可有发热及上述症状的加重。

（二）口腔溃疡 表现为复发性口腔溃疡，以此为首发症状者约占 70%。全程发生者在 95%以上。溃疡可为单发或多发，一般为 3～5 个，散在分布于舌尖及其边缘、齿龈、下唇或上唇内侧缘和颊黏膜等处。轻型者呈滤泡性口炎，溃疡浅，数天内可自愈；大多表现为较重的溃疡性口炎。开始为小结节，很快发展成大而深的溃疡，米粒至黄豆大，边界清楚呈圆形或不规则形，周围绕以清晰红晕，基底污灰色，2～4 周或更长时间才愈合，较深者可留有瘢痕。最重型者称疱疹性口炎，溃疡小而密集但较浅，可多达数十个，分布于口腔黏膜任何部位，全身症状多较为严重。溃疡常有明显疼痛，影响进食并产生口腔恶臭。

（三）生殖器溃疡 发生率在 75%左右。男性多见于阴囊、阴茎和龟头；女性主要见于大、小阴唇。一般男性发生者较少且症状轻，有的仅在阴囊皮肤上产生斑疹、丘疹和毛囊炎；而女性易患且疼痛症状明显，多见于阴唇，其次为阴道及宫颈部。损害程度较重，愈后常留瘢痕。溃疡可以反复发作，但复发率低于口腔溃疡。

（四）眼部损害 一般发生较晚。起病 1 年内发生者仅占 15%，5 年内可达 85%，其中 95%以上为双侧，但不一定同时发生。其特征性组织病理学标记为视网膜血管闭塞性静脉炎，也是本病致盲的主因。初发症状为明显的眶周疼痛和畏光、发作性的结膜炎，继之前房积脓伴葡萄膜炎，常见虹膜睫状体炎，最终累及双眼。后眼球病变包括脉络膜炎、视神经病变、视网膜血管炎、玻璃体病变等，可发展为青光眼、白内障。眼部病变发生 4～8 年约 44%患者可致失明。

（五）皮肤损害 为本病的常见症状之一，发生率仅次于口腔溃疡，约占 60%～95%。大多见于黏膜损害之后。皮损可为丘疹、水疱、脓疱、毛囊炎、痤疮、疖、脓肿、结节红斑和多形红斑等表现。具有一定诊断意义的表现有：

1. **结节红斑样损害** 是本病最多见的一种皮损。主要见于下肢，特别是小腿伸侧。一般为蚕豆大小，中等硬度，几个至十余个不等，散在分布。消退后留轻度色素沉着斑，少数可形成溃疡。新发皮下结节周围可有约 1～1.5cm 宽的鲜红色晕，称为红晕现象。

2. **毛囊炎样损害** 又称假性毛囊炎，有两种表现形式。一种为丘疹脓疱性损害。米粒至绿豆大暗红色丘疹，顶端或见小脓头，一般不破溃，多于 1 周后吸收或留轻度色素斑，数目较少，主要分布于头面和胸背上部，另一种为痤疮样结节损害，数目较多，分布于全身皮肤包括外阴和肛周等处。初为红色丘疹，而后顶端出现米粒大脓疱，但无毛发穿过，其基底部则为浸润性硬结，周围有较宽的红晕，具特征性。损害呈反复发作与缓解交替病程，细菌培养阴性，抗生素治疗无效。

3. **皮肤针刺反应** 患者皮肤对轻微外伤的反应性增加。即每于肌肉、皮下和静脉注射或针灸等刺伤皮肤真皮层后，于次日在针眼处发生粟粒大红丘疹或脓疱，反应重时周围尚可见红晕及底部小结节。病情活动时反应阳性率高，缓解时反应程度弱且阳性率低，病情稳定后可以转为阴性。据此已将针刺反应阳性作为诊断白塞病的指标之一。其方法是用 20 号无菌针头在前臂屈面中部斜行刺入皮内约 0.5cm，沿纵向稍作捻转后退出，经 24～48 小时后观察针眼处的皮肤反应。阳性反应常在 24 小时左右在针眼处发生毛囊炎样小红点或脓疱疹样改变，48 小时左右最明显，约 4～5 天自行消退。若针刺 48 小时后局部无异常者则判为阴性。此试验特异性较高且与疾病活动性相关，阳性率约 60%～78%。

（六）关节损害 患者中 60%以上有不同程度的关节症状，45%出现关节炎。四肢大小关节及腰骶关节均可累及，单发或多发，通常以膝、肩、踝、肘关节为多。主要表现为疼痛或酸痛，红肿者极少。症状常持续数周，呈自限性和非畸形性。34%的患者可出现骶髂关节炎，个别病例发生强直性脊柱炎，但多数学者不主张将本病归入血清阴性脊柱关节病。

（七）心和大血管损害 心脏病变少见，但与不良预后

有关。主要为瓣膜病变及冠状动脉累及。可表现为肉芽肿性心内膜炎、心绞痛、心包积液、肺动脉高压、心腔内血栓形成等。大血管病变约 8.7%～26.0%。全身各部位中等以至大的动、静脉均可累及，而静脉尤多。深和浅静脉可以分别或同时发病，而浅静脉约占 70%，基本病变是血栓性静脉炎和静脉血栓形成两种。以男性为主，表现为下肢或上肢浅表性游走性血栓性静脉炎，上、下腔静脉血栓形成，小腿溃疡及 Budd-Chiari 综合征等。动脉损害也以男性为主。全身各处中等至大动脉均可累及，常见的是胸及腹部大动脉，颈总及髂总动脉，股、腘、尺、桡动脉以及肺、心、脾或脑等动脉。病变可限于一处，也可同时或先后在几条动脉上发生。基本病变为动脉内膜炎和动脉血栓形成，可引致闭塞性缺血性症状或发展成动脉扩张、动脉瘤和假性动脉瘤等。动脉瘤一旦破裂大出血，死亡率甚高。

（八）消化道损害　发病率为 8.4%～27.5%。其功能障碍表现为上腹部饱胀不适、嗳气、中下腹胀满、便秘多于腹泻、隐痛以至阵发性绞痛和大量便血。器质性病变主要是溃疡或穿孔，可见于食管下段至直肠，常见于回盲部、横结肠和升结肠。累及回盲部者其临床表现甚似慢性阑尾炎。在纤维胃镜观察下胃部溃疡是多发性的，较为表浅，其临床表现不如消化性溃疡典型。在 1～2 年内重复纤维胃镜检查，溃疡能完全消失。肠损害的病理组织改变有组织坏死和肉芽肿形成两者的混合型，其中静脉病变多于动脉。

（九）神经系统损害　占 8.2%～26.6%。常见于早年发病的男性患者。法国的资料显示，本病的中枢神经系统病变见于 1/3 的患者，突出的组织病理学改变为中、小血管的血管炎，伴发血管周围和神经实质损伤的血管炎可引起神经元坏死。大脑静脉血栓约占神经系统受累的 30%。动脉闭塞和动脉瘤可见于大脑和脊髓。病变呈进行性发展，以中枢神经系统为最多，脑神经多于脊神经，白质病变多于灰质病变，运动障碍多于感觉障碍。临床表现极其多样，如脑炎、脑膜脑炎、脑脊髓炎、脑神经炎、多发或单发性神经炎等。后期可表现为痴呆。脑神经中又以外展神经和面神经受累多见。少数病例呈颅内压增高和精神障碍表现。与其他各部位损害一样也呈发作与缓解的慢性病程。确定本病是否伴发神经系统损害应以体征为主要依据。其预后与发病部位和处理是否及时有关。

（十）肺损害　肺部病变约占 5%。发病多在 30～40 岁，男女之比为 9∶1。以肺内血管病变为主，可同时存在其他部位静脉或动脉病变，也可在其他部位的静脉血栓形成后，栓子脱落而累及肺部。临床表现可因病变血管种类、大小和病变性质、病期与发病部位等的不同而呈多种多样。一般表现为一侧或两侧肺野弥漫性炎症或片状阴影，抑或为支气管炎、间质性肺炎、支气管周围纤维化及胸腔积液等。咯血是肺部最常见而又最严重的症状，多为肺动脉血栓形成导致的肺梗死或是肺动脉瘤破裂，预后险恶。年轻男性肺部多发性动脉病变伴其他部位静脉血栓形成，或有口腔、皮肤及眼等损害，在临床及血管病理方面均与 Huges-Stovin 综合征相似，从而被认为是本病的重症病例。

（十一）肾损害　肾脏累及极少见。主要病变是肾小球肾炎，可表现为间歇性蛋白尿或显微镜下血尿，偶可引起继发性淀粉样沉积或肾病综合征。

（十二）附睾损害　一侧或两侧附睾累及者占4.5%～6.0%。一般是急性发病，有疼痛和局部肿胀，1～2 周后缓解，但易再发。

【实验室及辅助检查】

目前为无特异性实验室检查指标。在病情活动期可有血沉增快，C 反应蛋白升高和 α_2 球蛋白增高。部分患者血浆铜蓝蛋白和冷球蛋白为阳性。血液呈高凝状态，血小板凝集功能增高。白细胞趋化性增强。外周血 $CD4^+/CD8^+$ 比例下降。舌尖微循环观察，可见蕈状乳头萎缩。HLA-B51 阳性，皮肤针刺反应阳性具有一定诊断价值。对各脏器损害宜作相应的检查，如心电图、脑电图、脑 CT 及 MRI 检查。胃肠钡剂造影及内镜检查、血管造影、彩色多普勒等有助诊断病变部位及范围。肺 X 线片及高分辨的 CT 或肺血管造影、放射性核素肺通气、灌注扫描等均有助于肺部病变的判断。裂隙灯及眼底血管显影术可发现早期眼损害。

【诊断】

本病主要通过临床症状及临床检测进行综合诊断。典型且有诊断意义的表现是：①口腔、皮肤、生殖器和眼部呈急性或慢性炎症；②这些部位损害的某些特点；③损害呈反复发作与缓解的慢性过程等。

急性型发作病例，各部位损害往往是同时或相继出现，表现比较完全时较易确诊，但若不注意损害特点及以后的反复发作病程，易与这些部位发病的其他疾病误判；慢性发作病例，由于各部位损害往往分别发生或因症状不典型而易造成漏诊。因此只有仔细询问病史，了解各部位的各种损害及其特点，结合长期发作与缓解的慢性病程综合分析，才能减少误诊和漏诊。尚有不少同时伴有两个部位发病病例，但却缺少 1～2 个常发部位损害如口腔黏膜溃疡、眼葡萄膜炎。有报道这些病例也有发生神经系统、消化道或大血管损害者，对这种病例需进一步随访观察。针刺反应阳性及 HLA-B5(＋)，对本病诊断极有帮助。发现有红晕的结节性红斑样损害和毛囊炎样损害则高度提示本病。

目前临床较常采用的诊断标准系 1990 年国际白塞病研究组提出。即：①反复性口腔溃疡：包括轻型小溃疡、较重型大溃疡或疱疹样型溃疡，一年内至少反复发作 3 次；②复发性生殖器溃疡或瘢痕(尤其是男性)；③眼损害：前葡

萄膜炎，后葡萄膜炎，裂隙灯检查时发现玻璃体浑浊或视网膜血管炎；④皮肤损害：结节性红斑，假性毛囊炎，脓性丘疹，青春期后（未服用糖皮质激素）出现的痤疮样结节；⑤针刺反应阳性：针刺试验后24～48小时由医师判定的阳性反应。上述5条标准应为医师观察到或由患者本人提供并被确认为可靠的。诊断白塞病必须具有复发性口腔溃疡，并且至少伴有其余4项中的2项以上者。但需除外其他疾病。与本病密切相关并有助于诊断的症状有：关节痛或关节炎、皮下栓塞性静脉炎、深静脉栓塞、动脉栓塞和（或）动脉瘤、中枢神经病变、消化道溃疡、附睾炎和家族病史等。

临床出现口、眼、生殖器及皮肤症状者容易考虑到本病，但需与其他皮肤病如药疹、多形红斑、单纯疱疹、天疱疮、瘢痕性类天疱疮等鉴别。溃疡严重并伴有系统表现者需与坏疽性脓皮病和Wegener肉芽肿病相鉴别。特别需注意与以下两病鉴别：①瑞特综合征（Reiter syndrome）可有眼结膜及葡萄膜炎、关节炎、皮肤黏膜病变，有时难与白塞病鉴别。但瑞特综合征阴部溃疡较白塞病更深，皮疹以砺壳样银屑病和皮肤角化病为主要表现，系统损害轻，HLA-B27阳性，可有淋病或非淋菌性尿道炎的病史。②炎症性肠病：可有眼葡萄膜炎、皮肤红斑结节、黏膜溃疡及关节疼痛等，需与累及肠道的白塞病鉴别。白塞病肠道损害好发于右半结肠回盲部，病变不连续，两病的组织病理也不同，炎症性肠病常见肉芽肿样病变。

【治疗】

由于病因尚未完全明了，临床表现又多种多样，而且同一疗法对不同部位损害疗效反应可能不一致，故治疗方案选择宜个体化、多样化。治疗目标在于控制现有症状，防治重要脏器损害，减缓疾病进展。

1. 急性活动期应卧床休息，发作间歇期应注意预防复发，如控制口腔感染等，伴感染者应行相应治疗。

2. 有重要脏器或系统受累如眼、大血管、中枢神经系统、肺部病变以及消化道等显著炎症并伴有高热时，应及早应用足量糖皮质激素治疗，可采用甲泼尼龙每日1g静脉冲击疗法或中、高剂量泼尼松分次服用，待症状缓解后减量，并需维持一段时间。还可用细胞毒性药物如硫唑嘌呤（50～150mg/d），环磷酰胺（100～150mg/d），甲氨蝶呤每周10～20mg口服。此外环孢素A滴眼或口服3～5mg/(kg·d)，α-干扰素500万U/次，每天或隔天皮下或肌内注射等。

3. 口腔溃疡损害、各种皮肤损害、关节炎症等可口服中药雷公藤制剂或秋水仙碱（1～1.5mg/d）等。严重口腔和生殖器溃疡者口服沙利度胺（反应停）100～300mg/d常有良效。也可局部外用糖皮质激素软膏和溶液制剂。

4. 皮肤结节损害及血管病变者可使用抗血小板聚集药物（阿司匹林、双嘧达莫），也可用活血化瘀、清热解毒的中药治疗，如桂枝茯苓丸加减。

5. 关节症状严重、皮肤结节红斑疼痛明显者可口服非甾体抗炎药，如布洛芬、萘普生、双氯芬酸钠或COX-2选择性抑制剂。

6. 有结核证据的病例，如患者有结核病或有结核病史，PPD皮试强阳性时，可试行抗结核治疗（二联或三联）至少3个月以上。

7. 对难治性患者，如累及眼葡萄膜、中枢神经系统，经糖皮质激素治疗无效，有个案报道应用TNF-α拮抗剂有效。

【预后】

本病仅累及皮肤和黏膜，预后较好。若累及视网膜血管可致失明。中枢神经系统、心血管系统、胃肠道受累往往预后较差，病死率高。

参考文献

1. 黄正吉，廖康煌. 622例Behcet病的皮肤损害. 上海医科大学学报，1993，26(2)：32.

2. International Study Group for Behcet's Disease：Criteria for diagnosis of Behcet's disease. Lancet，1990，335：1078.

3. Uzun O，Akpolat T，Erkan L. Pulmonary vasculitis in Behcet disease：a cumulative analysis. Chest，2005，127：2243-2253.

4. Song YW，Kang EH. Behcet's disease and genes within the major histocompatibility complex region. Mod Rheumatol，2012，22(2)：178-185.

5. Benitah NR，Sobrin L，Papaliodis GN. The use of biologic agents in the treatment of ocular manifestations of Behcet's disease. Semin Ophthalmol，2011，26(4-5)：295-303.

6. Piga M，Mathieu A. Genetic susceptibility to Behcet's disease：role of genes belonging to the MHC region. Rheumatology (Oxford)，2011，50(2)：299-310.

第十一章　干燥综合征

廖康煌

干燥综合征(sicca syndrome,SS)是累及多种外分泌腺体的慢性炎症性自身免疫病。临床上常侵犯涎腺和泪腺,表现为口、眼干燥症。也可侵犯其他外分泌腺及多个器官而出现多系统损害。本病可分为原发性和继发性两类,前者称为原发性 SS;后者称为继发性 SS,多伴发于其他结缔组织病如类风湿关节炎、系统性红斑狼疮(SLE)等。

1888 年 Hadden 首先报道本病,1933 年瑞典眼科医师 Sjögren 作了系统描述。现已被认为是仅次于类风湿关节炎的第 2 位常见自身免疫病。我国人群患病率为0.29%～0.77%(张乃峥等),也仅次于 RA。

【病因与发病机制】

病因未明,属一种多病因自身免疫疾病。国内原发性 SS 患者多为 $HLA\text{-}DR_3$ 遗传素质,继发性患者与 $HLA\text{-}DR_4$ 密切相关。发病可能与多种自身抗原如 Ro/SS-A、La/SS-B 和外来抗原如 EB 病毒、丙肝病毒、反转录病毒及性激素(雌激素)等有关。

SS 患者涎腺活检研究证实:腺体被大量淋巴细胞浸润,主要为 $CD4^+$ 自身反应性 T 淋巴细胞,以 Th1 亚群为主,并携带有 CD45RO 表型。浸润的淋巴细胞可与表达 HLA-DR 分子并呈递抗原肽的 APC 细胞,或与腺管上皮细胞相互作用产生多种炎性细胞因子,导致 T、B 淋巴细胞克隆进一步增殖引起组织器官的免疫炎症损伤。类似的病理改变,亦可发生于其他内脏的外分泌腺。患者的 B 淋巴细胞分化增殖分泌大量抗核抗体、类风湿因子、抗 SS-A 和抗 SS-B 抗体,与疾病的活动度密切相关。此外,B 淋巴细胞的克隆增殖,包括浆细胞和免疫母细胞异常增殖,可形成假性淋巴瘤甚至可转变为恶性淋巴瘤。SS 并发恶性淋巴瘤的相对危险为正常人群的 44 倍。并以非霍奇金 B 细胞淋巴瘤最为多见。

【临床表现】

起病多呈隐袭和慢性进行性,可涉及全身多个系统。临床表现多样,症状轻重不一。外分泌腺病变引起的口、眼干燥一般多为本病首发的唯一症状,可持续多年,但也可能是系统病变的一个先发表现。

(一) 口腔　轻者仅为唾液黏稠感,易被忽视。较重时唾液减少、自觉口干频频进饮。所谓阳性"饼干"试验,即指当吃一片咸饼干时,若不同时喝水便觉咀嚼和咽下困难。舌系带底部无唾液积聚。舌红、唇裂,口角干燥皲裂,口腔疼痛并影响味觉和嗅觉。由于缺乏唾液的冲洗,牙龈炎和龋齿的发生显著增高,牙齿逐渐变黑,继而呈粉末状或小片破碎脱落,最终只留残根,称为"猖獗龋(rampant caries)"。常并发口腔念珠菌感染。约半数患者反复发生两侧腮腺肿痛,重症者可形成松鼠样脸。对部分腮腺持续性肿大者应警惕恶性淋巴瘤的可能。

(二) 眼　患者常诉干眼,表现为经常性干涩、痒痛、灼热或砂粒摩擦感,尤以傍晚时重。因泪液减少而引致畏光、眼红、结膜充血、角膜混浊、糜烂或溃疡、视物模糊等,称干燥性角结膜炎。并易并发细菌和真菌感染。

(三) 皮肤黏膜　皮肤干燥者占 50%,其中约 25%发生表皮脱屑,如鱼鳞病样表现。女性阴道、肛门和直肠黏膜干燥和萎缩,可导致局部瘙痒性炎症和性功能障碍。炎性血管病变所致的皮肤表现有:出现可触及性紫癜、环状红斑、结节红斑、光敏性皮炎、雷诺现象和皮肤溃疡等。本病紫癜的发生率约 30%,以高球蛋白血症性紫癜最多见。

(四) 关节、肌肉　原发性患者中 80%有轻度关节症状并伴轻度滑膜炎,症状多不严重且呈一过性。对称性多关节炎伴畸形和 X 线片证实关节软骨改变提示为类风湿关节炎伴发继发性 SS。约 5%患者有轻度肌痛和肌无力,若肌肉活检伴有淋巴细胞浸润性间质性肌炎改变,则应考虑典型的多发性肌炎和皮肌炎。

(五) 呼吸系统　呼吸道黏膜受累可引起鼻腔干燥、结痂、鼻出血、鼻中隔炎和萎缩性鼻炎;咽喉干燥、声音嘶哑、干咳、痰液黏稠等,呼吸困难可能并发支气管炎、气管炎。肺部 X 线异常见于 20%～30%患者,高分辨率 CT 片示肺间质纤维化或肺部浸润阴影,偶见胸膜炎,典型肺部病变为肺大疱。肺功能可有弥散功能障碍、限制性或阻塞性通气

功能障碍。另有小部分患者出现肺动脉高压和肺纤维化。重度肺动脉高压提示预后不佳。

（六）肾脏　约有30%～50%患者有肾脏病变，主要累及远端肾小管。病理改变多为慢性间质性肾炎。表现为Ⅰ型肾小管酸中毒而引起的低血钾性肌肉无力或麻痹，严重者出现肾钙化、肾结石及肾性软骨病。表现为多饮、多尿肾性尿崩症，亦常出现肾小管酸中毒。近端肾小管损害少见，大多预后较好。肾小球损害少见。

（七）消化系统　可因消化道黏膜层外分泌腺体病变而出现萎缩性胃炎、胃酸减少、消化不良等非特异性症状。亦可导致吞咽困难、食管功能障碍和胃食管反流等。肝脾肿大约见于1/5病例，可有丙氨酸氨基转移酶升高、黄疸、胆汁性肝硬化或并发丙型肝炎病毒感染。偶见慢性胰腺炎。

（八）神经系统　病变发生率约为10%，可累及中枢神经和周围神经系统，常见为脱髓鞘病变或神经组织炎症性血管病变而导致缺血或出血改变；或可因淋巴细胞浸润所致。临床表现多样，可为局灶性或弥漫性损害。包括：认知障碍、偏盲、失语、偏头痛、抽搐、偏瘫、截瘫、共济失调、视神经脊髓炎、进行性痴呆等。

（九）甲状腺　呈轻度或中度弥漫性甲状腺肿大或结节。活检示甲状腺内有不同程度的淋巴细胞浸润，类似于桥本甲状腺炎，可导致甲状腺功能低下。

（十）淋巴结　局部或全身淋巴结可肿大。一般质地较软，可反复发作，呈良性淋巴病变表现。若淋巴结中等度肿大，质地增加，非对称性肿大，仍不具备恶性肿瘤的组织学特征者，则称为假性淋巴瘤。若高度肿大、质地中坚，表面呈不规则结节状，提示恶性淋巴瘤的可能。国内SS并发恶性淋巴瘤的几率低于国外。

【实验室检查】

（一）血液检查　轻度贫血者约占25%。部分患者白细胞减少，嗜酸性粒细胞增多和血小板减少。大部分患者血沉增快。血清常有多种自身抗体，如类风湿因子（rheumatic factor，RF）阳性者占75%以上，即使在无关节症状者也可阳性，多见于继发性SS伴高丙种球蛋白血症者中；ANA阳性者占50%～80%，常见核型为均质型和斑点型，偶见核仁型；抗SS-A和抗SS-B抗体分别见于约80%和50%的患者，原发性者约占1/4～1/3。抗dsDNA抗体偶见。原发性SS不出现抗Sm抗体和抗RNP抗体。其他免疫异常包括：高滴度的IgG和IgM，多克隆性高γ球蛋白血症，巨球蛋白和冷球蛋白可异常增高，前者常伴高黏滞综合征；抗甲状腺球蛋白抗体30%阳性，抗胃壁细胞抗体30%阳性；抗人球蛋白试验（Coombs试验）10%阳性。多数患者血清循环免疫复合物增高，若无血管炎存在补体多不减低。当淋巴细胞良性增生转变为恶性淋巴瘤时，高球蛋白血症可转为正常或减低，多克隆性可转为单克隆性。

（二）泪腺功能检测

1. **Schirmer试验**　即用滤纸测定泪液流量，以5mm×35mm滤纸在5mm处折弯成直角，高温消毒后放入结膜囊内观察泪液湿润滤纸的长度，≤5mm/5min为阳性。

2. **泪膜破碎时间（BUT试验）**　<10秒为不正常。

3. **角膜染色指数**　用2%荧光素或1%孟加拉红作角膜活体染色，可使无泪膜形成的角膜区着色，在裂隙灯下检查染色斑点的强度及形态，若≥4为阳性（Van Bijsterveld计分法）。

（三）涎腺功能检测

1. **唾液流率测定**　用中空导管相连的小吸盘以负压吸附于单侧腮腺导管开口处，收集唾液分泌量，正常人>0.5ml/min。若≤1.5ml/15min为阳性。

2. **腮腺造影**　观察碘油的分布和停留时间，明确腮腺及其导管的形态。

3. **涎腺放射性核素扫描**　观察^{99m}锝化合物的摄取、浓缩和排泄能力。

（四）下唇黏膜活检　明确淋巴细胞浸润的数量和组织破坏的程度，并对腺泡组织中聚集的淋巴细胞进行计分，以不少于50个细胞聚集在一起称为一个病灶，计数4mm^{2}组织中的病灶数，若≥1为阳性。是诊断本病的一种敏感而又特异的方法。

【诊断与鉴别诊断】

现多采用2002年干燥综合征国际分类（诊断）标准，见表22-11-1、表22-11-2。

表22-11-1　干燥综合征分类标准的项目

Ⅰ口腔症状：3项中有1项或1项以上
1. 每日口干持续3个月以上；
2. 成年后腮腺反复或持续肿大；
3. 吞咽干性食物时需用水帮助
Ⅱ眼部症状：3项中有1项或1项以上
1. 每日感到不能忍受的眼干燥持续3个月以上；
2. 有反复沙子进眼或沙磨感觉；
3. 每日需用人工泪液3次或3次以上
Ⅲ眼部体征：下述检查任1项或1项以上阳性
1. Schirmer试验（+）（≤5mm/5min）；
2. 角膜染色（+）（≥4 VanBijsterveld计分法）
Ⅳ组织学检查：下唇腺病理活检示淋巴细胞灶≥1（指4mm^{2}组织内至少有50个淋巴细胞聚集于唇腺间质者为1个灶）
Ⅴ涎腺受损：下述检查任1项或1项以上阳性
1. 唾液流率（+）（≤1.5ml/15min）；
2. 腮腺造影（+）；
3. 涎腺放射性核素检查（+）
Ⅵ自身抗体：抗SSA或抗SSB（+）（双扩散法）

表 22-11-2　上述项目的具体分类诊断

1. 原发性干燥综合征　无任何潜在疾病的情况下，符合下述任 1 条则可诊断： a. 符合表 22-11-1 中 4 条或 4 条以上，但必须含有条目Ⅳ（组织学检查）和（或）条目Ⅵ（自身抗体）； b. 条目Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ 4 条中任 3 条阳性
2. 继发性干燥综合征　患者有潜在的疾病（如任一结缔组织病）而且符合表 22-11-1 的Ⅰ和Ⅱ中任 1 条，同时符合条目Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ中任 2 条
3. 必须除外　颈头面部放疗史、丙型肝炎病毒感染、艾滋病（AIDS）、淋巴瘤、结节病、移植物抗宿主（GVH）病及抗乙酰胆碱药的应用（如阿托品、莨菪碱、溴丙胺太林、颠茄等）

鉴别诊断：本病易被误诊或漏诊，主要是因为口干和眼干症状常未被重视，且少数患者并无明显自觉的口干眼干症状，或因未作相关检查而诊断为其他疾病。临床常需与其他自身免疫病或结缔组织病相鉴别：

1. SLE　SS 多见于中老年妇女，发热少见，无面部蝶形红斑，口眼干燥明显，肾脏损害以肾小管酸中毒多见，高球蛋白血症明显，抗 SSA、SSB 抗体阳性，抗 Sm、抗 ds-DNA 抗体阴性。少见低补体血症，预后良好。而 SLE 多见于育龄期妇女，有典型皮肤病变，肾脏损害以肾小球病变为主，病理上见大量免疫复合物沉着。补体低下，抗 ds-DNA、抗 Sm 抗体阳性。

2. 类风湿关节炎　SS 的关节症状一般较轻或不明显，罕见关节骨破坏、畸形和功能受损。RA 多表现为手指小关节、腕关节等多关节炎症，呈慢性侵蚀性破坏，常有 RF 升高，抗 SSA 抗体可阳性，但抗 SSB 抗体阳性少见。

3. 丙型肝炎病毒感染　可类似原发性 SS 的主要临床、组织学和免疫学特征，但其口眼干燥主要表现为持续性口干，常见肝脏损害，多伴有冷球蛋白血症，而缺乏 SS 的特异性抗 SSA/SSB 抗体及其他肺、肾等内脏累及。

4. 原发性胆汁性肝硬化　可伴发于 SS、RA、硬皮病等。且大部分患者也有 SS 的口干、角结膜干燥症及 SS 的血清学特征，但滴度均较低，且下唇腺活检组织学不具有典型的灶性淋巴细胞浸润。临床症状主要是皮肤瘙痒、黄疸、肝脾肿大及其他肝病表现。抗线粒体抗体阳性，肝脏组织学检查可有特异性表现以资鉴别。

5. 其他　如老年性腺体功能减退、糖尿病或药物等原因引起的口干，则有赖于病史资料加以鉴别。

【治疗】

目前尚无根治方法，主要目标是改善症状，控制和延缓因免疫反应引起的组织器官损害和防治继发感染。

口干燥者应保持口腔清洁，勤漱口。可给予柠檬酸溶液或柠檬汁漱口，以刺激唾液分泌并代替部分唾液；干燥性角结膜炎可给予 0.5%羟甲纤维素液等人工泪液滴眼，可减轻眼干燥症状并预防角膜损伤。茴三硫片和溴己新（必嗽平）口服可改善眼、口、皮肤和阴道的干燥症状，增加气管和支气管黏膜的分泌，减少其黏稠度；肌肉和关节痛者可用非甾体抗炎药或口服硫酸羟基氯喹、白芍总苷胶囊、雷公藤制剂等；系统损害应根据受损器官及严重程度而进行治疗。对合并有神经系统、肾小球肾炎、肺间质性病变、肝脏损害、血细胞低下尤其是血小板低下、肌炎等患者，可考虑给予糖皮质激素治疗，制剂及剂量与其他结缔组织病治疗用法相同。对于病情进展迅速者可合用免疫抑制剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤等。合并恶性淋巴瘤者宜及时进行联合化疗。

【预后】

本病病程慢性，口、眼干燥症状一般为非进展性，预后较好。有内脏损害者经恰当治疗后大多可以控制病情达到缓解，但停止治疗又可复发。内脏损害中出现进行性肺纤维化、中枢神经病变、肾小球受损伴肾功能不全、恶性淋巴瘤者则预后较差。

参考文献

费允云，张奉春. 原发性干燥综合征中枢神经系统病变 21 例临床分析. 中华风湿病学杂志，2007，11：479-482.

第十二章　混合性结缔组织病

廖康煌

混合性结缔组织病(mixed connective tissue disease，MCTD)是Sharp等于1972年提出的一种新的结缔组织病。临床上表现为系统性硬化、SLE、皮肌炎或多发性肌炎、类风湿关节炎等某些症状的混合，而又不能确定为某一种结缔组织病。

关于MCTD是否系一独立疾病，还是系统性硬化、SLE等疾病的亚型，或是重叠综合征的一个类型，或是未分化结缔组织病(UCTD)等，一直存有争议。但很多病例经多年观察症状不变。鉴于本病的一些特征性临床表现，同时伴有高滴度抗核糖核蛋白(sn-RNP)抗体的免疫学特征，以及有较好的预后和对糖皮质激素的良好反应，越来越倾向于MCTD是一种独立的结缔组织病。

【病因及发病机制】

本病与SLE、系统性硬化病同为系统性自身免疫病。免疫遗传研究提示本病与HLA-DR_4、DR_5密切相关。表明MCTD有不同于SLE的特定的免疫遗传学背景。此外多项调查显示，乳房含硅移植后MCTD发病率明显增高，其危险性具有统计学意义。

患者有B淋巴细胞功能亢进和T抑制性淋巴细胞功能减低；患者的单核巨噬细胞系统清除免疫复合物的功能正常；在组织病理上表现为各种组织包括肌肉、肺、肝、心、滑囊、肠黏膜、唾液腺等组织均存在淋巴细胞和浆细胞的慢性炎性浸润。

高滴度的抗sn-RNP抗体是MCTD的特征性免疫学改变。有学者认为可能与病毒感染有关。这种ENA抗体因具有可溶特性，较易进入血流促使免疫复合物的形成，沉着于各种组织和脏器而产生相关的症状。动物实验曾证明ENA可抑制DNA和抗DNA抗体的免疫复合物合成，从而对肾脏起保护作用。但RNP免疫复合物的保护作用尚待进一步确定。

【临床表现】

女性发病较多，约占80%。以30岁左右多见，但儿童和老年亦可罹患。MCTD临床症状复杂，常兼具有系统性硬化、SLE、皮肌炎和多发性肌炎的某些特征。早期MCTD表现常无特征性，如关节痛、肌痛和疲乏等症状及脱发、皮疹、雷诺现象等相继出现。因此，易与其他结缔组织疾病混淆。MCTD典型的表现为：雷诺现象、关节炎、腊肠指、手背肿胀及异常食管蠕动、肺弥散功能障碍和肌炎等。

22

(一) 皮肤表现　雷诺现象见于90%～100%的患者，可在其他症状前几个月或几年出现。手背肿胀和腊肠样手指占66%～88%，手背肿胀呈弥漫性，皮肤紧绷、增厚，失去弹性，不易捏起但不发硬，通常不超越腕关节。手指腊肠样改变可进展变硬，指端尖细，或发生糜烂、溃疡和瘢痕形成。面色苍白萎黄或灰暗肿胀似手背样。手面肿胀在本病也具特征性。甲周缘毛细血管扩张呈灌木丛型和甲小皮改变，见于50%以上患者，偶见严重的小血管性周围性坏疽。有时可见LE样颧部红斑或盘状红斑；皮肌炎样上眼睑紫红色斑；掌指、指间关节紫红色丘疹及非瘢痕性秃发、光敏感、口腔和生殖器溃疡、皮肤网状青斑、结节红斑等。

(二) 肌肉和关节　肌肉病变约占60%～75%，常表现为近端肌肉疼痛、压痛和无力，一般症状较多发性肌炎轻；血清肌酶可升高，肌电图可见肌炎样异常。肌肉组织病理示局灶性炎症性肌炎，可见间质和血管周围淋巴细胞和浆细胞浸润，肌纤维退行性变等。关节病变呈多发性关节炎或关节痛，几乎所有患者都有不同程度的多个关节痛，约3/4的患者有显著关节炎，常累及手指、膝和足关节，但多数为一过性，很少引起骨破坏和指(趾)端硬化，偶见如类风湿关节炎畸形。

(三) 心肺表现　较多见肺纤维化、胸膜炎和心包炎。肺部病变约占70%，但临床上多无明显的呼吸道症状，可有暂时性胸膜炎，可伴少量胸腔积液及间质纤维化。3/4的病例肺功能受损，最常见的为一氧化碳弥散功能(DL_{CO})障碍和肺活量减低，呼吸受限或出现运动性呼吸困难。约4%的患者由于肺小动脉内膜增生或继发于肺纤维化而导致肺动脉高压，提示预后较差，是本病重要死因之一。听诊

肺动脉瓣区第二心音亢进；心电图（EKG）示右室肥厚；胸部X线片示肺动脉干粗大，肺基底部网状结节阴影和肺实质变化。心脏病变：约30%有心包炎、心肌炎、完全性传导阻滞、心律失常和心力衰竭；少数可见瓣膜病变如二尖瓣关闭不全和狭窄等。

（四）消化道系统 约70%的患者可累及，类似系统性硬化食管病变表现，食管蠕动减弱甚至消失，食管扩张、食管反流、吞咽困难等。尚可见十二指肠扩张和结肠憩室，亦可见肠壁囊样积气症、蛋白丢失性肠病和胃肠道自主神经紊乱症。约30%病例肝脾肿大及浅表淋巴结肿大。

（五）神经系统 累及者约占15%，多数患者诉四肢末梢麻木，多与雷诺现象致末梢神经损害有关。常见的神经系统症状如三叉神经痛和无菌性脑膜炎。后者表现为发热、头晕、呕吐或颈强直等症状；其他偶见癫痫发作、横贯性脊髓炎、马尾综合征、发作性血管性头痛或精神病症状等。

（六）肾脏 临床肾病发生率仅约5%，但肾活检异常者占20%，可见弥漫性膜性增生性肾炎、弥漫性膜性肾炎、局灶性肾小球肾炎、肾小球血管内系膜细胞增生、细胞浸润、内膜增殖和血管闭塞等。

儿童MCTD：症状可较成人为重，常见心脏和肾脏病变及关节炎，血小板减少症较显著。MCTD偶可伴干燥综合征（7%～50%）或桥本甲状腺炎。

【实验室检查】

常有轻至中度贫血，白细胞减少，血小板降低，血沉增快。典型的免疫学特征为：①高滴度斑点型ANA；②高效价抗snRNP抗体；③抗Sm抗体阴性；④抗dsDNA抗体罕见阳性；⑤补体水平正常或偏高。其他免疫学异常包括：约3/4病例有高球蛋白血症，类风湿因子约半数阳性，Coombs试验阳性，抗SS-A和SS-B抗体可阳性，90%病例可测出循环免疫复合物。

约30%病例在真皮与表皮交界处有免疫球蛋白沉积；直接免疫荧光检查：正常非曝光皮肤示表皮细胞核呈斑点型荧光模式，系IgG沉积。此种表皮核内荧光染色与高滴度的抗RNP抗体相关。血管壁、肌纤维内、肾小球基底膜亦可见IgG、IgM及补体沉积。

【影像学及其他检查】

骨骼X线摄片可见小片骨侵蚀、指骨侵蚀、关节周围钙化、股骨头无菌性坏死等。

甲周毛细血管镜检查常见灌木丛型毛细血管异常。

【诊断】

目前对MCTD尚无统一的诊断标准，以Sharp标准的特异性较高。

Sharp诊断标准：①严重肌炎；②肺部损害：DLCO<70%；肺动脉高压；活检示肺血管增殖性损害；③雷诺现象或食管蠕动功能异常；④肿胀手或指端硬化；⑤抗ENA抗体滴度≥1：10 000，且抗U_1RNP抗体阳性，抗Sm抗体阴性。确诊条件需符合上述4项指标以上，同时排除抗Sm抗体阳性。应该强调的是：排除抗Sm抗体阳性对提高MCTD诊断的特异性十分重要。因为上述第3、4项指标以及第5项中高滴度ENA抗体虽然在MCTD中最为常见，但特异性却较差。近几年较多病例的长期随访研究证实，若按照其他作者的诊断标准，则有部分MCTD患者在数年后可转变为SLE、系统性硬化、类风湿关节炎或皮肌炎，而严格按照Sharp标准诊断的MCTD患者，则罕见有转归为其他结缔组织病者。因此，对那些兼有系统性硬化、SLE和肌炎等混杂症状的患者，应以Sharp标准为准，否则应考虑为未分化结缔组织病（UCTD）的可能，并应作定期随访。

本病尚需与下列疾病进行鉴别：

1. **系统性硬化** 系统性硬化除面、手部外，尚有臂、颈和躯干部等累及；ANA荧光核型除斑点型外尚可见着丝点型，抗nRNP抗体阳性率低且为低效价，对糖皮质激素疗效较差。

2. **SLE** 常见颧部蝶形红斑、肾脏累及较多且程度较重，抗dsDNA、抗Sm抗体阳性、补体低下，罕见甲周缘灌木丛型毛细血管扩张，手面肿胀和手指硬化罕见。

3. **皮肌炎和多发性肌炎** MCTD具有皮肌炎和肌炎的一些临床表现如肌痛、肌无力，但缺乏多发性肌炎和皮肌炎肌肉受累的特征性改变，无皮肌炎特征性皮肤表现，血清肌酶增高及低效价抗RNP抗体，抗Jo-1抗体阳性等，上述不同表现可予区别。

4. **重叠综合征** 需同时符合两种疾病以上的诊断标准，且无高效价的抗nRNP抗体，预后常较MCTD差。

【治疗】

糖皮质激素对本病有较好的疗效，一般采用中低剂量，如泼尼松20～60mg/d即可控制。但由于MCTD症状并非一成不变，往往会有逐渐演变的过程，应根据病情变化随时修正治疗方案。许多患者只需在必要时短期服用即可缓解，并不一定需要长期接受糖皮质激素治疗，而且也不是所有症状都对糖皮质激素反应良好。如对手面肿胀、肌炎、浆膜炎及早期间质性肺炎、无菌性脑膜炎等有效，而对雷诺现象及其他系统病变往往效果较差，故宜采取联合治疗。钙拮抗药如硝苯地平（硝苯吡啶）等对雷诺现象有效；血管扩张剂如妥拉唑啉、烟酰胺等也可选用；食管蠕动障碍者可给予甲氧氯普胺（胃复安）10mg每日3次，持续性反流性食管炎者可服西咪替丁0.2g每日3次；非甾体类抗炎药能使关节症状缓解。

严重肾血管病变患者需用中高剂量糖皮质激素或加用免疫抑制剂如硫唑嘌呤等。雷公藤多苷亦可应用。静脉滴注丹参和低分子右旋糖酐，或口服秋水仙碱等可使皮肤软

化，后者对肺动脉高压亦有效。近有报告使用血管紧张素转换酶抑制剂如依那普利（enalapril）10mg/d 联合泼尼松龙口服，成功治疗 MCTD 的肺动脉高压，大大改善了本病的预后。

【预后】

一般认为 MCTD 的预后较好，因为重要脏器的累及相对较少较轻，且对糖皮质激素疗效较好。在正确判断和治疗期间，大部分患者可获长期缓解。其中系统性红斑狼疮样症状最易改善，而系统性硬化样症状缓解较难。

近年来循证医学研究发现有些病例并非如此。有统计：成人 MCTD 死亡率为 4%～7%，死亡原因包括：肺动脉高压、肾功能不全、心肌梗死、中枢神经系统病变等。MCTD 伴肺动脉高压者平均生存期为诊断明确之后 4.2 年。儿童 MCTD 患者的病情常较为严重，中枢神经系统、心和肾累及较成人为多，常有严重的血小板低下等。

与妊娠的关系：妊娠期患者病情活动可加剧。妊娠的成功率显著下降，胎儿死亡率明显升高，有自发性流产和死产等。

参考文献

1. 陈顺乐，沈乐，杨虎天，等. 混合结缔组织病是否为一独立性疾病. 中华内科杂志，1996，35：694.

2. Burdt MA，Hoffman RW，Deutscher SL，et al. Long-term outcome in MCTD：longitudinal clinical and serologic findings. Arthritis Rheum，1999，42：899-909.

3. 杨宁，赵成，刘布骏，等. 结缔组织病并发肺动脉高压 110 例临床分析. 中华风湿病学杂志，2007，11：552-555.

22

第十三章　重叠综合征

廖康煌

重叠综合征（overlap syndrome）指的是同时或先后出现两种或两种以上明确诊断的结缔组织病，或称为重叠结缔组织病（overlap connective tissue disease，OCTD）。

结缔组织病重叠发生通常以传统的几个结缔组织病最为常见，如 SLE、系统性硬化、皮肌炎和多发性肌炎、类风湿关节炎、系统性血管炎等。可由其中一种或两种与其他自身免疫病发生重叠。如干燥综合征、白塞病、韦格纳肉芽肿病、桥本甲状腺炎、免疫性血小板减少性紫癜、免疫性溶血性贫血、原发性胆汁性肝硬化等发生重叠。

【病因】

重叠综合征的病因尚不清楚，但均与免疫功能异常、环境因素和遗传背景相关。

【临床表现与实验室检查】

常见以 SLE、系统性硬化和多发性肌炎之间为主的重叠。其临床特点主要决定于所重叠的病种。

（一）SLE 与系统性硬化重叠　初常为典型的 SLE，随后出现泛发性皮肤硬化、张口和吞咽困难、肺纤维化等典型的硬皮病表现，同时或先后符合 OCTD 的诊断标准。但面部蝶形红斑发生少、雷诺现象多见；血清 γ 球蛋白增高。ANA 阳性率高，主要成分为抗 ENA 抗体，荧光核型呈斑点型，而抗 DNA 抗体升高少见且效价较低。

（二）系统性硬化与多发性肌炎或皮肌炎重叠　患者常有雷诺现象，四肢近端肌无力与肌痛，关节痛或关节炎，食管蠕动减慢，肺纤维化等表现。同时符合系统性硬化和多发性肌炎的诊断。亦可称为硬化性肌炎（scleromyositis）。但其皮肤硬化改变多局限于四肢，广泛累及少见，毛细血管扩张和指端溃疡少见，血清中出现特征性的抗 Ku、抗 PM-1 抗体。若有皮肌炎中的眶周紫红色水肿性斑和 Gottron 征则为系统性硬化和皮肌炎的重叠。此两种重叠情况通常会出现血清肌酶增高和特征性肌电图变化。

（三）SLE 与多发性肌炎重叠　除 SLE 症状外，以近端肌力低下、肌萎缩及硬结常见。血清 ANA 阳性，高 γ 球蛋白血症，白细胞减少，蛋白尿，低补体血症、血清肌酶增高和肌电图阳性变化。

（四）系统性硬化与类风湿关节炎重叠　这类患者可表现为关节疼痛、肿胀甚至畸形，同时出现雷诺现象、肢端硬化、肺间质病变、肺动脉高压等系统性硬化症状。血清抗

SCL-70抗体阳性、肺间质纤维化及晚期出现类风湿因子阳性的侵蚀性关节炎征象。

【诊断】

重叠综合征的诊断必须要符合两种或两种以上结缔组织病的诊断标准。重叠可发生在同一时间内，亦可在不同时期内发生，即患者可先有某一结缔组织病如SLE，以后重叠或转变成另一种结缔组织病如系统性硬化等。这种转变可呈连续性或间断进行。无论何种情况，只要患者出现两种或两种以上结缔组织病间的重叠均可诊断为重叠综合征。

【鉴别诊断】

（一）混合性结缔组织病　大藤真曾将MCTD归于Ⅱ型重叠结缔组织病，现认为应将MCTD视为一独立疾患，因为重叠综合征患者并无高效价的抗nRNP抗体，而且类似MCTD的系统性硬化及SLE与多发性肌炎的重叠综合征一般预后较差。

（二）未分化结缔组织病（UCTD）　本病指的是患者具有结缔组织病的一些临床表现，但一时未能满足确诊任何一种结缔组织病的条件，往往需通过一段时间的临床观察和定期的实验室检查随访，才能确定UCTD诊断。

【治疗】

常需参照各有关病种治疗常规，通常需采用中高剂量糖皮质激素，有时需单独或合并应用免疫抑制剂如环磷酰胺、硫唑嘌呤、甲氨蝶呤（MTX）等。待病情控制后较轻病例可采用活血、壮阳、通络的中药或如雷公藤、丹参等制剂协同治疗。严重患者可选用大剂量糖皮质激素或合并免疫抑制剂的冲击疗法或大剂量丙种球蛋白冲击疗法及血浆置换疗法等。

【预后】

预后与重叠的病种间密切相关。临床所见重叠最多的几种如SLE、系统性硬化、多发性肌炎和皮肌炎之间的重叠综合征，其预后均较单一病种为差。如SLE与系统性硬化重叠综合征，其5年生存率仅约30%。而SLE、系统性硬化、多发性肌炎及皮肌炎其各自预后常视累及的脏器而有不一，预后一般较重叠者为佳。重叠综合征患者的死因多与并发心功能衰竭和中枢神经系统病变相关，肾功能衰竭者少见。

参考文献

1. Jablonska S, Blaszczyk M. Scleromyositis. A scleroderma/polymyositis overlap syndrome (editorial). Clinical Rheumatol, 1998, 17:465.

2. 刘旸，肖镇. 重叠综合征并继发性红热痛症一例. 中华风湿病学杂志，2007，11:639.

3. 蒋明，张奉春. 风湿病诊断与诊断评析. 上海：上海科学技术出版社，2004.

第十四章　急性发热性非化脓性结节性脂膜炎

王侠生　骆肖群

急性发热性非化脓性结节性脂膜炎（acute febrile non-suppurative nodular panniculitis）又称Weber-Christian病（WCD），是一种以躯干、四肢反复发作的皮下结节或斑块，伴发热、肌痛、关节痛等全身症状的结缔组织疾病。本病少见，可发生于任何年龄，但以30～60岁女性多见。男女患者之比约为2.5∶1。

【病因和发病机制】

尚不清楚。有认为本病是一种T细胞介导的自身免疫病，靶器官是体内脂肪组织，但尚未发现有相应的自身抗体。

近年来，研究结果显示本病可能并非单一性疾病，是由自身免疫病、肿瘤、感染、药物以及其他一些未知病因的一种局灶性脂肪小叶性脂膜炎。骨髓增生异常综合征（MDS）也与本病的发生有关。

【病理】

全身脂肪组织均可受累，病变主要发生在皮下脂肪小

叶，表现为局灶性中性粒细胞浸润和脂肪组织坏死。其发展可分为三期：

（一）急性炎症期 脂肪细胞变性，伴致密的、中性粒细胞为主的炎症细胞浸润，也可出现淋巴细胞及组织细胞等。

（二）吞噬期 以组织细胞浸润为主，可因吞噬变性脂肪而形成泡沫状巨噬细胞，并可完全充满脂肪小叶。

（三）纤维化期 病变中主要为成纤维细胞，少数为单一核细胞，最终形成胶原和纤维化。

除皮下脂肪组织外最常受累的重要脏器为肝脏。肝活检时可见脂肪浸润伴灶性坏死。肺部病变表现为间质性炎性细胞浸润、肉芽肿性肺炎及脂肪栓塞性肺梗死。当发生渗出性胸膜炎时，渗出液中可找到特征性的泡沫细胞。严重病例累及骨髓时，可呈斑状纤维化而导致全血细胞下降。

【临床表现】

由于脂肪层炎症不仅局限于皮下，亦可发生于内脏、腹膜和大网膜等部，临床可出现多脏器损害症状。根据有无明显内脏器官受累情况，一般可分为皮肤型和系统型两亚型。

（一）皮肤型 皮损以躯干和四肢近端多见，主要分布于股、臀、腹等处。损害为坚实的皮下结节或斑块，质地中等或坚实，大小不一，自绿豆至手掌大小，边界清楚。一般3～4个，也可多至数十个。表面皮色正常或与皮肤粘连，而呈淡红色、暗红色或紫褐色。大多数损害有轻度压痛。少数结节可坏死破溃，流出脂状物质，但非化脓性。经数日或数周后，结节逐渐消退，消失后可不留痕迹或留有色素沉着，有的中央略呈凹陷。约20%患者皮损发作时可伴有发热，少数有关节疼痛、淋巴结肿大等。皮肤型的预后一般较好。

（二）系统型 几乎所有病例有发热、乏力、不适等周身症状。热型呈现弛张、间歇或不规则热型，可高达40℃或以上。约20%患者伴有关节疼痛，以双膝最常见，其次为腕、踝关节，偶呈游走型。约10%患者伴肌肉疼痛，多位于四肢近端，如上臂和股部。约15%的患者有浅淋巴结肿大，多在腋下，其次在腹股沟处。一般蚕豆至杏核大小，1个到多个不等。

几乎所有患者均先后或多或少出现过皮下结节或斑块。

消化系统症状最常见，有厌食、恶心、腹痛、黄疸甚至便血等。约半数病例有肝、脾肿大。此外，尚可在腹部扪及肿块，局部有压痛。

个别病例出现胸痛、呼吸困难等呼吸系统症状。肺部病变主要靠X线或CT检查发现。表现为肺纹理增加、斑状阴影、肺门阴影增强、肋膈角变钝等。

其他的表现：如眼球后受累，引起眼球凹陷；舌部可出现溃疡；或出现心肌炎、心包膜炎；严重者出现精神异常、痉挛、四肢麻痹、昏睡等。严重病例后期可发生弥散性血管内凝血导致广泛出血。病程可迁延，反复发作持续数月，也可间歇一段时间后呈回归型发作。

【实验室及辅助检查】

多无特异性。血液白细胞减少，轻度贫血。血沉可增快。C反应蛋白可阳性，γ球蛋白可升高。肝、肾受累时可有肝、肾功能异常。胸部X线检查可早期发现肺部病变。心肌或心脏传导系统受累时，心电图可有相应改变。病变部位组织病理学检查有助于诊断。

【诊断与鉴别诊断】

由于本病少见，症状又常无特异性，早期诊断的符合率仅1/4左右。常被误诊为其他疾病，如溃疡性结膜炎、结节性多动脉炎、类风湿关节炎、结节病、硬红斑、狼疮性脂膜炎、胰头肿瘤、恶性淋巴网状组织增生等。因此，对可疑病例应及早进行活组织检查以明确诊断。常需鉴别的疾病有：

（一）硬红斑 皮损常局限于两小腿屈面，呈暗红色，无发热等全身症状，组织病理检查为结核性肉芽肿样改变，皮肤PPD试验阳性。

（二）结节性红斑 春、秋季好发，结节分布于小腿伸侧面，对称性，不破溃，3～4周后消退，局部皮肤不发生凹陷，全身症状较轻。

（三）结节性血管炎 多侵犯皮下中等大小血管，以静脉为主。结节常发生于小腿，沿血管排列，全身症状轻微。病理检查见肉芽肿性改变，血管腔内有血栓形成。

（四）皮下脂膜炎样T细胞淋巴瘤 皮损质硬，皮损后形成边缘清楚的深溃疡，覆有分泌物，常伴有恶臭。全身症状明显，表现为高热、肝脾肿大、全血细胞减少，病程进展迅速。组织病理及免疫组化可证实本病。

此外深部狼疮性脂膜炎等亦需与本病鉴别。

【防治】

本病尚无特效疗法，如发现感染病灶或药物等因素存在，应及时去除。系统型患者在发作时应卧床休息。糖皮质激素对本病有明显效果，特别是对控制发热等急性发作期症状疗效尤佳。开始时先用较大剂量，如泼尼松30～60mg/d，待症状控制后再缓慢减量。对重症患者，可加用免疫抑制剂，并根据内脏受累情况进行对症处理。常用的免疫抑制剂性药物包括环磷酰胺、硫唑嘌呤、环孢素等。四环素类药物可抑制胰脂肪酶，对本病有一定治疗作用。

【预后】

皮肤型预后一般较好，伴内脏损害者偶可致死。死亡原因常为感染或后期合并弥散性血管内凝血造成，因此，控制感染、防止和及早处理弥散性血管内凝血有重要意义。

参考文献

1. Hojo N, Hasegawa H, Iwamasa K, et al. A case of Weber-Christian disease associated with myelodysplastic syndrome. Mod Rheumatol, 2004, 14(1): 73-76.

2. Asano Y, Idezuki T, Igarashi A. A case of Rothmann-Makai panniculitis successfully treated with tetracycline. Clin Exp Dermatol, 2006, 31(3): 365-367.

3. Oliveira A, Rodrigues S, Jorge R, et al. Weber-Christian disease: unknown etiology systemic panniculitis. Acta Med Port, 2010, 23(6): 1113-1118.

4. Nanke Y, Ishiguro N, Yago T, et al. A case of Weber-Christian disease with later development of rheumatoid arthritis. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi, 2011, 34(1): 49-52.

5. Picard D, de Quatrebarbes J, Gueit I, et al. Atypical nodular panniculitis. Int J Infect Dis, 2011, 15(4): 289-290.

第十五章　嗜酸性筋膜炎

王侠生　骆肖群

嗜酸性筋膜炎(eosinophilic fasciitis, EF)(Shulman syndrome)是以肢体皮肤硬化、外周血嗜酸性粒细胞增多、高丙种球蛋白血症、筋膜中炎症细胞浸润为特征的结缔组织疾病，故有人主张采用“硬化性筋膜炎”一名。本病在临床上并不多见。

【病因和发病机制】

病因尚未明了。同时可伴发溶血性贫血、淋巴细胞增殖性疾病、原发性胆汁性肝硬化、桥本甲状腺炎、干燥综合征、心包膜炎、结肠炎和肾小球肾炎等疾病。对于本病的归属，有认为属硬皮病病谱中一个类型，有些患者可与硬皮病伴存或在病程中转化为系统性硬皮病。但多数学者认为其不属于硬皮病，系一独立疾病。近年有报告 burgdorferi 疏螺旋体感染可能是有些病例的病因因素。

【病理】

主要病变在筋膜，呈现胶原纤维增生、变厚、硬化，血管周围灶性淋巴细胞、浆细胞或不等量嗜酸性粒细胞浸润，可见毛细血管扩张和增生。筋膜中增生的胶原组织可伸向皮下脂肪小叶间隔内，使部分脂肪小叶包裹在硬化损害内。直接免疫荧光检查显示筋膜和肌间隔中有 IgG、C3 沉积，真皮深部与皮下脂肪中的血管周围有 IgM、C3 沉积，真皮、表皮交界部位可见 IgM 沉积。

【临床表现】

以男性多见，男女之比为 2∶1。发病年龄以 20～60 岁为主，亚洲人发病较多。发病急，发病前常有过度劳累史、剧烈运动、外伤、受寒及上呼吸道感染史。有报道本病发作与某些药物和化学物质有关，尤其是与 L-色氨酸摄入有关。

常以肢体皮肤肿胀、紧绷、发硬起病，或兼有皮肤红斑及关节活动受限。病变初发部位以下肢尤以小腿下部为多见，其次为前臂，少数从股部、腰腹部或足背等处起病。病程中累及四肢者约占 95%，手足部占 48%，躯干部占 43%，而面部通常不受累及。损害特征为皮下深部组织硬肿，边缘局限或弥漫不清。患肢上举时，病损表面凹凸不平，沿浅静脉走向可见坑道状凹陷。患区皮肤可捏起，纹理正常，亦可伴不同程度色素沉着。部分患者皮损初期呈境界不清的棕色斑片，但不伴紫色环，皮损亦非象牙色，易被误诊为斑萎缩。

一般无明显全身症状。内脏累及罕见。少数患者可伴关节或肌肉酸痛、乏力、低热等。病变累及关节附近时可致关节挛缩和功能障碍。亦可伴纤维性外周性神经病变。有报道肺、食管、肝、脾、甲状腺和骨髓也可受累。超声心动图可检出心包积液，肺功能检查可显示以阻塞为主的混合性通气障碍等。

【实验室检查】

血液红细胞计数轻度减少，白细胞计数正常，嗜酸性粒细胞明显增高。血沉增快，丙种球蛋白增高，IgG 和(或) IgM 增高，循环免疫复合物增高，类风湿因子及抗核抗体少数阳性。血清肌酶 CK 和 AST 少数增高。甲皱微循环检

查显示血管袢变短，畸形支增多，部分袢顶淤血，血流呈粒状，流速变慢，血黏度增高。

【诊断与鉴别诊断】

根据患部特有的皮下深部组织硬肿及皮面可见与浅静脉走向一致的线状凹陷，伴局部酸胀感，结合发病前常有过度劳累、外伤、受寒等诱因，不难诊断。必要时应作皮损活组织（尤其是深部组织）检查和磁共振检查以明确诊断。

本病有时需与成人硬肿病相鉴别，后者常起病于颈项部，随后波及面、躯干、上肢近端；皮损呈弥漫性非凹陷性肿胀、发硬；发病前常有上呼吸道感染史；组织病理显示胶原纤维肿胀、均质化，其间隙充满酸性黏多糖基质。此外，本病尚需与皮肌炎相鉴别，后者肌肉病变往往以肩胛带和四肢近端为主；上眼睑有紫红色水肿性斑和手臂、指节背的Gottron征；血清肌酶如CK、LDH和AST升高以及24小时尿肌酸排出量显著增高等。

【防治】

丹参注射液16～20ml（2ml含生药4g）加入低分子右旋糖酐500ml静脉滴注，每日1次，10次为一疗程，连续3～6个疗程有较好效果。西咪替丁或雷尼替丁口服或静脉滴注对部分病例有效。对早期病例采用糖皮质激素治疗可在一定程度上改善皮损和皮肤活动度，常用泼尼松，每日30～60mg，连续1～3个月。对糖皮质激素不敏感者可选用甲氨蝶呤和（或）环孢素等免疫抑制药物治疗。有个案报道应用英夫利昔单抗（infliximab）、依那西普（etanercept）治疗对激素无效的患者关节挛缩和皮肤硬肿得到缓解。非甾体抗炎药对缓解关节、肌肉酸痛有辅助作用。亦可酌情采用秋水仙碱（1～1.5mg/d）、青霉胺（0.25～1.0g/d）或中药积雪苷片等。

避免过度劳累、外伤、受冷等。对有关节活动受限者可进行体疗或物理治疗。1/3以上的患者可出现抑郁和焦虑症状，需配合心理治疗。

【预后】

部分患者关节活动因皮肤发硬而受限制，严重病例甚至关节挛缩。内脏受累较少见。

参考文献

1. Belot V, Mulleman D, Perrinaud A, et al. Eosinophilic fasciitis associated with Borrelia burgdorferi infection. Ann Dermatol Venereol, 2007, 134(8-9): 673-677.

2. Mallepalli JR, Quinet RJ, Sus R. Eosinophilic fasciitis induced by fire and bites. Ochsner J, 2008, 8(3): 114-118.

3. Veyssier-Belot C, Zuech P, Lumbroso-Le Rouic L, et al. Eosinophilic fasciitis and metastatic choroidal melanoma: a paraneoplastic syndrome? Rev Med Interne, 2008, 29(12): 1013-1016.

4. Khalifa M, Slim I, Ghannouchi N, et al. Eosinophilic fasciitis and toxic thyroid adenoma-a novel associtation. Acta Clin Belg, 2008, 63(3): 197-199.



5. Jaimes-Hernandez, Irene Melendez-Mercado C, Aranda-Pereira P. Eosinophilic fasciitis. Favorable response to treatment with cyclosporine. Reumatol Clin, 2008, 4(2): 55-58.

6. Bischoff L, Derk CT. Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. Int J Dermatol, 2008, 47(1): 29-35.

7. Moulin C, Cavailhes A, Balme B, et al. Morphoea-like plaques revealing an eosinophilic (Shulman) fasciitis. Clin Exp Dermatol, 2009, 34(8): 851-853.

8. Kroft EB, de Jone EM, Evers AW. Psychological distress in patients with morphea and eosinophilic fasciitis. Arch Dermato, 2009, 145(9): 1017-1022.

9. Akanay-Diesel S, Richter J, Schneider M, et al. Shulman's syndrome(eosinophilic fasciitis. Hautarzt, 2009, 60(4): 278-281.

10. Khanna D, Agrawal H, Clements P, et al. Infliximab may be effective in the treatment of steroid-resistant eosinophilic fasciitis: report of three cases. Rheumatology, 2010, 49(6): 1184-1188.

第十六章　骨 关 节 炎

吕玲　邹和建

骨关节炎(osteoarthritis,OA)为一种滑膜关节的退行性病变。系由于增龄、肥胖、劳损、创伤、关节先天性异常、关节畸形等诸多因素引起的关节软骨退化损伤、关节边缘和软骨下骨反应性或代偿性增生,故称骨关节病、退行性关节炎、老年性关节炎、肥大性关节炎等。临床表现为缓慢发展的关节疼痛、压痛、僵硬、肿胀、活动受限及关节畸形等。

骨关节炎多累及手指关节、膝、脊柱、髋等。临床上分为症状性 OA 和 X 线 OA,后者无症状,但有 X 线表现。骨关节炎的患病率与年龄、性别和种族及遗传因素有关,并且还有城乡差异。女性较男性常见,中老年人常见。据研究:上海地区 40 岁以上 X 线显示膝骨关节炎的患病率女性为 10%,男性为 4%;而上海地区 56～65 岁年龄组膝关节疼痛的患病率女性为 26%,男性为 14%。据 WHO 统计,预计到 2020 年 65 岁以上老年人将有一半成为 OA 患者。

【病因】

根据有无局部和全身致病因素,将 OA 分为原发性和继发性两大类。继发性 OA 常见病因如下:

(一) 机械性或解剖学异常　髋关节发育异常、股骨头骨骺滑脱、股骨颈异常、多发性骨骺发育不良、陈旧性骨折、半月板切除术后、关节置换术后、急、慢性损伤等。

(二) 炎症性关节疾患　化脓性关节炎、骨髓炎、结核性关节炎、类风湿关节炎、血清阴性脊柱关节病、白塞病、Paget 病等。

(三) 代谢异常　痛风、假性痛风、血色病、Gaucher 病、糖尿病、进行性肝豆状核变性、软骨钙质沉着症、羟磷灰石结晶等。

(四) 内分泌异常　肢端肥大症、性激素异常、甲状旁腺功能亢进、甲状腺功能低下伴黏液性水肿、肾上腺皮质功能亢进等。

(五) 神经性缺陷　周围神经炎、脊髓空洞症、Charcot 关节病等。

原发性 OA 的病因尚不清楚,可能与高龄、性别、肥胖、职业性过度使用等因素有关。近年来研究发现,遗传也是影响 OA 发病的因素之一。如:Heberden 结节系单基因常染色体遗传,全身性 OA 与第 12 对染色体上Ⅱ型前胶原基因(COL2A1)有关。

【病理】

本病的病理基础是关节软骨病变。早期光镜下可见软骨细胞肿胀,数量减少,软骨纤维性变,继以糜烂、溃疡、血管入侵。从而导致软骨下骨发生象牙样变和增厚,软骨边缘韧带附着处形成骨赘,而外周承受压力较小的部位骨质萎缩,有时在软骨下骨质内可见到大小不一的囊腔状改变,系骨小梁微细骨折而引起的黏液样和纤维蛋白样改变。

【发病机制】

近年来,对 OA 发病机制认识逐渐深入。①关节软骨在长期活动磨损或创伤后,软骨中蛋白聚糖和胶原分子的浓度或分子量降低,失去黏弹性,丧失了对软骨的机械保护作用,加剧软骨磨损创伤。②软骨细胞合成和释放蛋白酶。该酶可促进软骨中蛋白多糖和胶原分子降解,进而破坏自身软骨组织。③软骨破坏所释放的碎片刺激滑膜引起滑膜炎。炎性变的滑膜释放炎症介质进一步降解软骨,形成恶性循环。④软骨破坏释放的碎片刺激滑膜吞噬细胞分泌大量的氧自由基(O_2^-),引起进一步组织损伤。⑤主要炎症介质有白介素 1(IL-1),其次为肿瘤坏死因子(TNF)等。IL-1 和 TNF 促进蛋白酶和血浆酶原激活因子产生,促进软骨基质破坏和微晶体形成,加重关节滑膜炎症反应。⑥受累部位骨内压增高引起的动脉血流灌注减少,也可能参与 OA 的发病。

【临床表现】

OA 多累及负重关节或活动频繁的关节。主要症状为关节疼痛,常发生于晨间,活动后疼痛反而减轻,但如活动过多,疼痛又可加重。运动时疼痛主要由机械性或肌腱、韧带接头处损伤所致;休息时疼痛为炎症所致,夜间痛提示骨

内压增高，提示病情严重。另一症状是关节僵硬，常出现在早晨起床时或白天关节长时间保持一定体位后，需经过一段时间活动才感到自如。关节僵硬持续时间较短，一般不超过15～30分钟，且仅局限于受累关节。由于关节周围肌肉痉挛、关节囊纤维化或关节内游离体或较大的外凸性骨赘形成，均可导致关节活动障碍。气候变化常促使炎症发生或加重，数个关节可同时受累，但不同于类风湿关节炎时全身性对称性多关节炎。

检查受累关节可见关节肿胀、压痛，活动时有摩擦感或"咔嗒"声。病情严重者可有肌肉萎缩及关节畸形。本病临床症状与X线征象不成正比。按受累部位不同，症状亦有所差异。

（一）手　手指关节的退行性变表现在远端指间关节骨肥大，在关节背侧或内侧出现结节，质硬似瘤体，称Heberden结节，好发于中指和示指。发生于近端指间关节者称为Bouchard结节。Heberden结节和Bouchard结节常被误认为类风湿结节或类风湿关节炎所致的关节畸形。第一腕掌关节的退行性变可引起腕关节桡侧疼痛。掌指关节较少累及。Heberden结节的发生与遗传及性别有关，女性多见，大多无明显疼痛，但可有活动不便和轻度麻木刺痛，并可引起远端指间关节屈曲及偏斜畸形，部分发展较快的患者(常发生在过度用力者)可有急性红肿疼痛表现。

（二）膝　原发性骨关节炎常影响膝关节。患者常诉关节有"咔嗒"音，走路时疼痛加剧，休息后好转，久坐久站时觉关节僵硬，走动及放松肌肉可使僵硬感消失。关节肿大常由骨质增生或少量渗液所致。急性肿胀提示关节腔内出血。长期膝关节活动受限可引起失用性肌萎缩，甚至发生膝外翻或内翻畸形。根据临床表现及有关影像学检查结果将膝OA分为三型：①单纯型：以软骨改变及骨质增生为主，无明显韧带及关节囊等软组织的异常。临床症状较轻。②软组织型：在单纯型基础上合并侧副韧带、关节囊或关节周围囊肿形成、滑囊炎或滑膜炎等软组织异常。临床症状较重。③骨型：以关节软骨下骨质损伤为主要特点，如小囊变、片状异常信号影、骨质侵蚀等。多见于病程较长者。临床症状重。

（三）足　足OA以第一跖趾关节炎最常见，局部有骨性结节或因穿紧鞋而加重，随后出现足趾外翻畸形，常有压痛、活动受限。个别患者可有急性炎症发作，易误为痛风性关节炎，但疼痛程度远较痛风性关节炎轻。

（四）脊柱　脊柱有两套关节装置，即椎间盘和上下关节突，在2～7颈椎尚有钩椎关节(Lushka关节)。原发性脊柱OA者多由于中年后发生椎间盘退行性变，髓核脱水，致椎间隙狭窄。骨质磨损而有骨赘形成。大多无临床表现，如有症状亦轻重不一，多数为慢性病程或因外伤、举重、突然活动脊柱等外因而导致急性发作。颈椎钩椎关节边缘的骨赘可使颈神经根受挤压而出现反复发作的颈部疼痛，并可放射至前臂和手指，可有手指麻木及活动不灵活。椎体后缘的骨赘可突向椎管而挤压脊髓，引起下肢及上肢麻木、无力，甚至四肢瘫痪。椎动脉受压时可出现基底动脉供血不足的表现。胸椎的退行性变较少发生。在腰椎、腰4～5、腰5～骶1是最易发生椎间盘突出之处，主要症状为腰痛伴坐骨神经传导性疼痛，常于扭伤、抬重物、弯腰用力后发生。体检局部压痛、直腿高举试验阳性，可有皮肤感觉、肌力减退和腱反射的消失等。脊柱的继发性骨关节炎多由于脊柱先天性畸形、侧凸、骨折和骨结核等引起。

（五）髋　髋关节的原发性骨关节炎在我国较为少见，往往是全身退行性关节病的一部分。多发生于50岁以上。男多于女。继发性者常由股骨头或股骨颈骨折后缺血性坏死或先天性髋脱位、类风湿关节炎等引起。临床表现主要为髋部疼痛，可放射至腹股沟、大腿内侧甚至膝部上方，初始见于活动及负重时，进而疼痛转为持续性，并出现跛行。病情严重时，髋关节屈曲内收，代偿性腰椎前凸，可有严重的下背部疼痛，甚至不能行走。体检可见髋关节局部压痛及活动受限。

【骨关节炎的变异型】

（一）原发性全身性骨关节炎(primary generalized osteoarthritis)　常发生于绝经期妇女及老年男性。有多数关节累及，最常影响指关节和第一掌指关节，一般均有急性疼痛阶段，RF可阳性，易与类风湿关节炎混淆。急性症状缓解后，关节功能仍保持。

（二）侵蚀性炎症性骨关节炎　好发于绝经期后妇女，主要侵犯指间关节，偶尔亦累及掌指关节，表现为关节红、肿、热、痛等急性炎症表现，最终导致关节畸形与强直。X线检查可见关节间隙消失，骨赘和软骨下骨硬化，骨受侵蚀，软骨下板塌陷，关节严重变形硬化。

（三）弥漫性特发性骨肥厚(diffuse idiopathic skeletal hyperosteosis，DISH)　多见于老年男性，脊柱骨赘大量增生，椎体韧带钙化融合在一起。临床症状不如X线表现严重，患者诉述轻度腰背疼痛和关节强硬感，能保持较好活动。X线诊断有三项标准：连续4个椎体前侧部位钙化或骨化；无严重的椎间盘病变；椎体边缘硬化，有时可见脊柱外钙化，尤其是鹰嘴突及跟骨后缘大骨刺突起。

【实验室检查】

本病患者血、尿常规检查及血沉等均在正常范围，类风湿因子、C反应蛋白阴性。滑膜液检查色泽、透明度及黏蛋白凝块试验正常，白细胞计数在$(0.2 \sim 2.0) \times 10^9/L$之间，镜检无细菌或结晶体，但可见到软骨碎片和纤维状物，从碎片的数目可粗略估计软骨退化程度。

【X线检查及其他影像学检查】

OA早期X线检查可正常或可见轻微异常而并无临床症状，随着关节软骨逐渐破坏、异变，X线平片渐出现典型

表现，主要为关节间隙变窄（伴发滑膜积液时，偶可见关节间隙变宽）；软骨下骨硬化，边缘唇样变，骨赘形成及关节周围骨囊状改变等。脊柱OA除上述改变外，髓核突出至上下椎体内形成软骨下结节，即所谓许莫结节（Schmorl nodes），有时须与脊椎占位性病变鉴别。

CT、MRI可清晰显示关节病变、椎间盘突出。MRI还可发现软骨破坏、韧带病变、滑囊炎、滑膜病变等。大大提高了OA的早期诊断率。近年来，已有采用关节超声对OA进行诊断和随访。有作者认为，超声检查在早期膝关节OA诊断上比X线灵敏，且对人体无创，可反复进行。

【鉴别诊断】

（一）类风湿关节炎　多发生于年轻及中年女性，小关节、多关节肿胀，常伴全身症状，一般不难与本病鉴别。误诊多系由于Heberden结节和Bouchard结节伴手指偏斜畸形而导致。但OA结节少有炎症反应，腕关节及掌指关节极少累及为鉴别要点。偶有下肢类风湿关节炎伴继发性骨赘形成者易与本病混淆，但血沉正常、类风湿因子阴性、滑液检查正常，可支持OA的诊断。

（二）强直性脊柱炎（ankylosing spondylitis）　主要症状为下腰背部酸痛，脊柱僵硬活动受限，髋关节亦常受累，有时症状与本病相似。但强直性脊柱炎多发生于年轻男性，特征性病变在肌腱、韧带附着端，椎间逐渐骨化以致强直，严重者脊柱的前后纵韧带、棘间韧带均可骨化，使脊柱呈竹节样改变，而椎间盘则很少累及，X线表现和OA有明显不同。

【治疗】

OA是关节结构性退化性疾病，至今尚无逆转或终止本病进展的疗法。但在日常生活和工作中注意保护关节，延缓退变的进程，是治疗中必不可少的。首先要让患者对本病有所认识，知道如何保护关节，肥胖者要减肥，纠正不正的姿势，避免关节过度使用，勿过分劳累；体育锻炼要循序渐进，量力而行，注意自身保护。OA初起症状较轻，应慎用药或不用药，或使用外用药物，如：红花油、双氯芬酸（扶他林）乳胶剂等；指导患者穿合适的鞋子，使用手杖和手扶车等，或亦可适当进行理疗、按摩等。症状明显者可采用下列方法治疗：

（一）药物治疗　用于OA治疗的药物分为三类，第一类：快作用缓解症状药，可迅速止痛，改善症状。包括镇痛剂、非甾体抗炎药（NSAIDs）以及局部使用的激素制剂。第二类：慢作用缓解症状药。此类药虽起效较慢，但对关节软骨有一定保护作用，如：硫酸葡萄糖胺、透明质酸钠、硫酸软骨素等。第三类：软骨保护剂，可减缓、稳定以至逆转关节软骨的降解，此类药物尚在研发阶段。

1. 镇痛药　OA属退行性变，炎症反应可能有一定自身调节作用。因此可采用单纯镇痛类药物如对乙酰氨基酚（扑热息痛）。此类药物主要不是通过抑制前列腺素合成途径（可能选择性抑制中枢系统环氧化酶），可能作用于痛觉受体，对胃肠黏膜、肝肾功能均较安全，故作为轻症早期骨关节炎治疗的首选药物。阿片类镇痛药如曲马朵可用于严重疼痛的患者，但可能出现依赖性，应掌握用药指征。

2. 非甾体抗炎药　在使用镇痛药无效的情况下，或有血沉增快、CRP增高等情况，即可选用NSAIDs，以尽快缓解关节炎症。常选用双氯芬酸25mg，每日3次，舒林酸0.2g，每日2次等。对有消化性溃疡或对传统NSAIDs胃肠不耐受，可选用COX-2特异性抑制剂。需注意，长期服用增加心血管不良事件，对心血管事件高危人群不建议使用。

3. 糖皮质激素　OA患者无全身使用糖皮质激素的指征。对关节周围滑囊炎、肌腱炎等局部病变可采用局部注射，也可使用利美达松（limethason）或醋酸氢化可的松1ml（25mg）加利多卡因关节腔内注射。但反复关节腔内注射易产生关节内结晶状沉淀，对软骨有损害作用，因此，同一部位两次注射间隔至少3个月以上。

4. 透明质酸钠（玻璃酸钠，HA）　关节腔内注射，有助于恢复滑液及软骨基质黏弹性，缓解炎症及减轻软骨破坏，已在膝OA治疗中取得良好疗效。其主要的药理机制是：①补充关节内HA，增加关节液的黏稠性和润滑性；②抗炎作用：外源性HA能减少白细胞介素-1、前列腺素E_2等炎性介质的合成与释放，减轻滑膜炎症；③抑制肽类致痛物质生成，并能覆盖和保护痛觉感受器，抑制滑膜和滑膜下痛觉感受器及痛觉纤维的兴奋性，缓解关节疼痛；④稳定和修复关节软骨：HA可抑制炎性关节中蛋白酶类、自由基、炎性介质等，对软骨有保护作用，并加速软骨合成，有利于关节软骨修复。用法，玻璃酸钠注射液2ml关节腔内注射，每周一次，3～5次为一个疗程。间隔6～12个月可重复。

5. 硫酸葡萄糖胺（glucosamine sulfate，GS）　硫酸葡萄糖胺为氨基单糖，可供人体内合成氨基葡萄糖和蛋白聚糖，并可刺激关节软骨蛋白聚糖的生物合成。近年Meta分析对该药疗效有较大争议，大部分研究认为对缓解疼痛有效，但对于结构修复无效。常用剂量为硫酸氨基葡萄糖0.25～0.5g每日3次，连用4～12周，必要时可重复治疗，无明显不良反应。

6. IL-1抑制剂双醋瑞因（diacerein）　其主要成分为二乙酰大黄酸，经肠道吸收后，去乙酰化成为具有活性作用的大黄酸。该制剂可以减少MMPs的激活；可抑制iNOS的表达；还可抑制胶原酶、弹性酶活性等。常用剂量为双醋瑞英50mg，每日2次。不良反应多为胃肠道反应。目前认为双醋瑞因属于OA"改善病情药"或称"慢作用药"。

7. 治疗骨质疏松　OA与骨质疏松（OP）常同时存在。OA患者如合并OP，软骨下骨板质量下降，可能加速软骨的破坏，进而引起代偿性骨质增生。因此对OP的治疗除可缓解OP本身症状外，对OA的治疗也是一种补充。详

可参阅“骨质疏松”相关内容。

8. 维生素类　近年来，采用维生素A、C、D、E预防和改善OA疼痛，减轻残疾，已经引起临床关注。维生素类可以通过抗氧化作用，调节炎症反应参与骨与胶原合成。维生素A、D是细胞成熟和分化的基本成分，并参与骨形成。维生素C还可参与胶原的产生及葡糖胺聚糖的合成。

（二）物理治疗　热疗、水疗、红外线、超短波、电刺激等均可增强关节局部血液循环，缓解肌肉紧张，减轻疼痛等症状。牵引疗法对颈椎病神经根型患者效果较好，可以松弛肌肉，缓解疼痛，并能防止神经根及相邻的组织形成粘连，但须在专科医师指导下进行。

（三）推拿和中药　祖国医学推拿、针灸治疗在减轻OA症状方面有明显效果。中药贴剂可活血止痛，有时亦有良效。

（四）手术和关节镜下治疗　对OA顽固性疼痛、关节不稳定或关节功能缺失者，可考虑手术治疗，如髋关节置换术、粗隆下截骨术、膝关节成形术等。关节镜治疗：常用关节镜下关节清理术。通过关节镜将关节内的软骨碎屑、滑膜碎片、游离体等进行清除；如有半月板或韧带损伤可同期进行处理。关节镜下刨削术是对软骨和滑膜进行刨削，清除浮动的不稳定软骨，促使软骨再生；刨削增生的滑膜，可以减少炎性反应；关节镜下钻孔术和关节镜下软骨下骨微骨折术，是在前两种手术的基础上，对软骨缺损区域的软骨下骨钻孔或凿洞，造成细微骨折，从而刺激骨髓内细胞分化，形成纤维软骨，以覆盖软骨缺损区，形成纤维软骨，避免软骨下骨裸露的治疗方法。

（五）其他治疗方法　用同种软骨或骨髓干细胞移植术治疗OA。自体软骨移植通常仅限于小于$2cm^2$的关节软骨缺损，将股骨远端非承重部位截取自体骨柱或自体软骨移植到股骨关节预先处理好的软骨缺损隧道中。在一组57例3年以上随访显示：90.7%的病例疗效优良。同种异体软骨细胞移植，以及软骨细胞支架及软骨细胞基质床等软骨细胞移植术也已在实验研究中取得了阶段性成果。

随着基因治疗在RA中取得初步成果，采用基因治疗OA已经成为研究的热点。采用基因工程技术提高体内炎性细胞因子受体水平以中和游离的炎性细胞因子，或提高生长因子的表达来促进基质的合成和软骨的修复，已成为OA基因治疗的重要思路。

今后治疗重点将放在改变疾病进程上。主要药物包括：蛋白酶抑制剂、胶原生长因子、NO抑制剂以及阻止胶原细胞凋亡的药物研发，此外，目前正在研究有关生物合成的软骨置入以及改进关节置换材料等。

参考文献

1. 许鹏，王效东，郭雄. 透明质酸与骨关节炎. 中华风湿病学杂志，2002，6(5)：360-363.

2. 中华医学会风湿病学分会. 骨关节炎诊治指南(草案). 中华风湿病学杂志，2003，7(11)：702-704.

3. 孟济明，邹和建. 2005年结缔组织病新进展. 北京：人民卫生出版社，2005.

4. Justice E, Carruthers DM. Cardiorascular risk and COX2 inhibition in rheumatological practice. J Hum Hypertens, 2005, 19 (1)：1-5.

5. Johannes W J, Bijlsma F, Berenbaum Floris P J G. Osteoarthritis: an update with relevance for clinical practice. Lafeber Lancet, 2011, 377：2115-2126.

6. Marlene F, Lisa B, Lyn M. The epidemiology of osteoarthritis in Asia. International Journal of Rheumatic Diseases, 2011, 14：113-121.

第十七章　痛风与高尿酸血症

於　强

痛风(gout)是尿酸盐沉积性炎性疾病。长期异质性嘌呤代谢活跃可导致高尿酸血症(hyperuricemia)，或由此引起反复发作性急性关节炎、痛风石沉积、痛风石性慢性关节炎和关节破坏，或累及肾脏引起慢性间质性肾炎和尿酸结石形成。高尿酸血症也是导致心脑血管病的独立危险因素。早期适当干预嘌呤代谢可延缓或阻止脏器损害。

【嘌呤的代谢及痛风的分类】

高尿酸血症是导致痛风发作的根本原因。体温在

37℃时，血中尿酸饱和度为420μmol/L(7mg/dl)，如血尿酸长时间持续超过这个饱和点则称为高尿酸血症。如发生组织或关节的急性炎症则称为痛风。人体内尿酸的来源有两个：①食物中核苷酸分解而来的属外源性，约占体内尿酸的20%；②由体内氨基酸磷酸核糖及其他小分子化合物合成或核酸分解而来的属内源性，约占体内总尿酸的80%。可见高尿酸血症的发生内源性代谢紊乱较外源性因素更为重要。正常人体内尿酸池平均为1200mg，每天产生约750mg，排出500～1000mg。约2/3是以游离尿酸钠盐形式由肾脏经尿液排泄。另1/3由肠道排出或被肠道内细菌分解，这部分尿酸的排泄方式在肾功能不全时有重要代偿意义。肾脏排泄尿酸有赖于肾小球滤过，近端肾小管再吸收(98%～100%)、分泌(50%)和分泌后再吸收(40%～44%)，最终尿酸的排泄量仅占肾小球滤过的6%～12%。正常人每天产生的尿酸与排泄的尿酸量维持在平衡状态，此时血尿酸保持稳定水平。如尿酸产生增加，或肾排泄尿酸不足则可产生高尿酸血症。引起尿酸合成增多的因素和导致尿酸排泄减少的因素见表22-17-1。

表22-17-1　导致血尿酸增高的原因

尿酸盐生成过多	尿酸盐排出减少	混合因素
1. 原发性	1. 原发性	葡萄糖-6-磷酸酶
2. HGPRT缺陷(Lesch-Nyhan，Kelly-Seegmiller综合征)	2. 肾功能不全	果糖-1磷酸醛缩酶缺陷
3. PRPP合成酶活性过度(X伴性遗传性疾病)	3. 多囊肾	酒精
4. 溶血	4. 尿崩症	休克
5. 骨髓增生性疾病	5. 高血压	
6. 红细胞增多症	6. 酸中毒：乳酸性、糖尿病酮症、饥饿性酮症	
7. 银屑病	7. 铍中毒	
8. Paget病	8. 结节病	
9. 糖原累积症Ⅲ、Ⅴ和Ⅶ型	9. 铅中毒	
10. 横纹肌溶解	10. 甲状旁腺功能亢进症	
11. 剧烈运动	11. 甲状腺功能减退症	
12. 饮酒	12. 妊娠中毒症	
13. 肥胖	13. Batter综合征	
14. 富有嘌呤食物	14. Down综合征	
	15. 药物：阿司匹林(＞2g/d)、利尿药、吡嗪酰胺、烟酰胺、环孢霉素酒精、左旋多巴、乙胺丁醇	

尿酸是人类嘌呤代谢的中间产物。嘌呤的合成代谢与反馈调节途径见图22-17-1。嘌呤合成有两条途径：①主要途径，在肝内从非嘌呤基前体简单物质如氨基酸、CO_2、磷酸核糖＋ATP形成磷酸核糖焦磷酸(PRPP)，在谷氨酰胺作用下形成氨基磷酸核糖。在甘氨酸及磷酸核糖焦磷酸酰胺转换酶(PRPPAT)催化下形成次黄嘌呤核苷酸(IMP)，而后转换成腺嘌呤核苷酸(AMP)或鸟嘌呤核苷酸(GNP)，最终生成尿酸。②补救途径(salvage pathway)，直接在脑或骨骼等组织内，利用游离的嘌呤或嘌呤核苷合成嘌呤核苷酸参与嘌呤代谢。

痛风主要分为原发性和继发性两类。原发性痛风患者有不到1%为嘌呤合成酶缺陷所致，如次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核苷转移酶(hypoxan-thine guanine phosphoribosyl transferase，HGPRT)完全缺乏。其余大多病因未明。继发性者可由肾脏病、血液病及药物等多种原因引起。

如果摄取低嘌呤饮食5天后，24小时尿酸排泄超过800mg为尿酸产生过多型，可能是由于嘌呤生物合成加速。这类高尿酸在痛风患者中所占比例可能不到10%；若24小时的尿酸排泄少于600mg则称为尿酸排泄不良，其所占痛风患者的比例约为90%。

【发病机制】

(一) 遗传因素　原发性痛风患者中，约10%～25%有痛风的家族史，痛风患者近亲中发现15%～25%有高尿酸血症，少数原发性痛风是X连锁显性遗传，而多数痛风及高尿酸血症与多因素如年龄、性别、饮食及肾功能等有

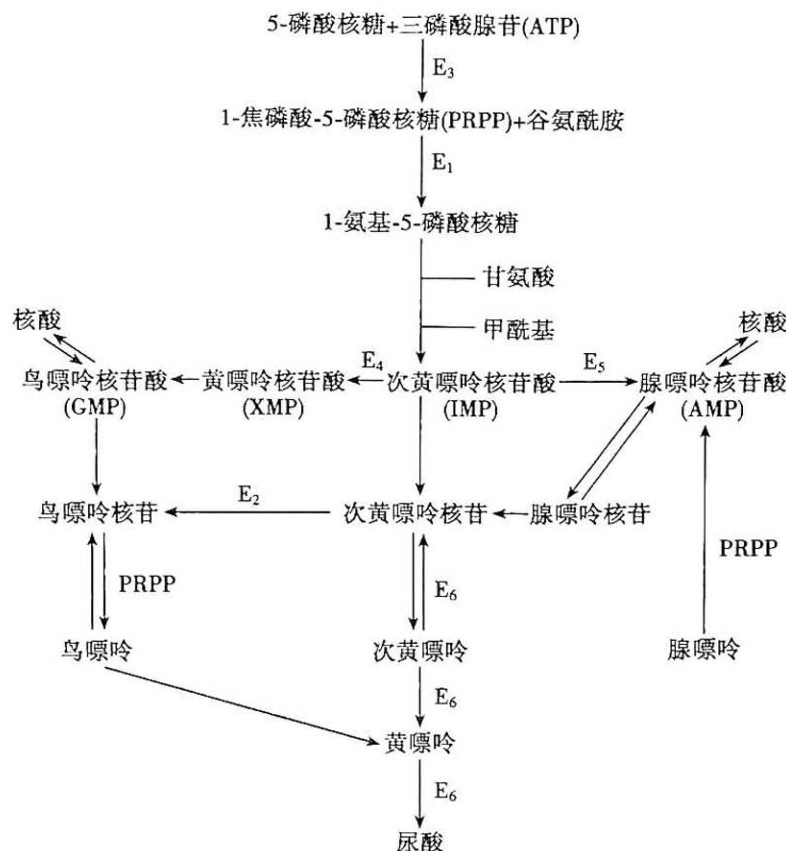


图 22-17-1　嘌呤合成和代谢途径及其反馈调节机制

E_1.磷酸核糖焦磷酸酰胺转换酶　E_2.次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转换酶　E_3.磷酸核糖焦磷酸合成酶　E_4.次黄嘌呤核苷-5′-磷酸脱氢酶　E_5.腺苷酸代琥珀酸合成酶　E_6.黄嘌呤氧化酶

关，遗传表现形式尤其是人尿酸阴离子转运体基因等与尿酸排泄密切相关，属多基因关联遗传性疾病。现已确定有两种先天性嘌呤代谢异常症是性连锁的遗传，即次黄嘌呤-鸟嘌呤核苷酸转移酶(HGPRT)缺乏型和5-磷酸核糖-1-焦磷酸合成酶(PRPP)活性过高型。表现为女性携带者，男性发病。HGPRT完全缺乏所造成的临床疾病称为雷-奈综合征。目前认为，多基因遗传是原发性高尿酸血症和痛风病的关键原因。约10%原发性高尿酸血症由于尿酸生成增多所致，而酶缺陷是导致尿酸生成增多的原因，这种缺陷与性连锁基因有关。已发现MTHFR基因C677T突变。1999年在中国台湾原住民家族中鉴定出HPRT exon3外显子变异；2006年又发现16号染色体短臂UMOD基因与肾小管浓缩功能有关，其中人离子交换器及人尿酸盐转运子基因与尿酸肾排出关系密切。

(二) 消耗ATP所致的高尿酸血症　ATP参与了嘌呤的代谢。ATP代谢过程中形成ADP或AMP。AMP进一步分解形成IMP(次黄嘌呤核苷酸)或腺苷，最后形成次黄嘌呤和黄嘌呤分解而形成尿酸。当体内大量消耗ATP，如激烈的肌肉运动、酗酒、外科手术后、化疗、放疗等过程，可产生高尿酸血症。

(三) 继发性高尿酸血症　继发性高尿酸血症大多发生于骨髓增生性疾病如急、慢性白血病，红细胞增多症，多发性骨髓瘤，溶血性贫血，淋巴瘤及多种癌症化疗时。细胞内核酸大量分解而致尿酸产生过多；或在肾脏疾病、高血压、动脉硬化晚期，由于肾功能衰竭尿酸排泄障碍而使血尿酸增高。继发性痛风患者血尿酸浓度常较原发性为高，尿路结石的发生率也高。药源性的高尿酸血症常发生于应用噻嗪类利尿药如依他尼酸、呋塞米。水杨酸钠在大剂量时有利尿酸作用，而在小剂量时抑制肾小管排泄尿酸而使血尿酸增高。慢性铅中毒时由于肾脏损害，亦可发生高尿酸血症及痛风。

(四) 代谢综合征和胰岛素抵抗　血脂代谢紊乱使血脂增高，增高的血脂使体内酮体增多，肾小管对尿酸的排泌受到竞争性抑制而排出减少。糖尿病致高血糖损害肾功能从而导致尿酸排泄减少。胰岛素能刺激靶器官对阴离子(如尿酸)的再吸收，因此胰岛素抵抗和高胰岛素血症使尿酸再吸收增加。

(五) 高尿酸血症的结果导致痛风性关节炎、痛风石及痛风性肾病

1. 痛风性关节炎　痛风的急性发作是尿酸盐在关节及关节周围组织以结晶形式沉积引起的急性炎症反应。在正常生理情况下，pH 7.4，温度37℃时尿酸盐的溶解度为

6.4mg/dl。当体液中尿酸盐浓度增高超过饱和状态时，尿酸盐与血浆白蛋白或 α_1、β_2 球蛋白结合减少；或在某些诱发条件下如亚临床损伤、局部温度降低、局部 pH 降低、疲劳、酗酒等条件下，即可有尿酸盐微结晶或微小痛风石析出。由于关节软骨、滑膜内及关节周围组织中血管较少；组织液 pH 值低、四肢关节尤其是跖趾承受压力最大容易损伤，且局部皮温也低，基质中含黏多糖酸及结缔组织较丰富等因素，因此尿酸盐容易析出并沉积。尿酸盐结晶可趋化白细胞。白细胞和关节囊滑膜内层细胞吞噬尿酸盐后，在数分钟内可释放白三烯 B_4(LTB_4)和糖蛋白化学趋化因子。单核细胞也可受尿酸盐结晶刺激并释放白细胞介素 1(IL-1)，能引发组织炎症并使之加剧。这些因子的产生能被秋水仙碱所抑制，因此秋水仙碱能有效地抑制痛风的发作。吞噬结晶的白细胞迅速脱颗粒，分解、释放出胞质溶酶体酶，引起关节软骨溶解和软组织损伤。但大多数情况下，尿酸盐结晶大量沉积的关节，往往无急性关节炎发作。这是由于痛风的急性发作主要是由于血尿酸值迅速波动所致。若尿酸值突然升高，可导致尿酸结晶在已饱和状态下的滑液中沉淀形成针状尿酸盐；而突然降低则可使关节内痛风石表面溶解，并释放出不溶性针状结晶。细胞器的磷脂膜如含有胆固醇和睾酮则对尿酸盐导致的胞质溶解反应敏感；如含 β 雌二醇则有抗拒性。这些可解释痛风好发于男性和绝经后女性。高蛋白饮食可增加尿酸合成。酗酒较高蛋白饮食更为明显。酒类对高尿酸血症的影响有三：①乙醇代谢使血乳酸浓度升高，乳酸则可抑制肾脏对尿酸的排泄作用；②乙醇能促进腺嘌呤核苷酸加速分解而使尿酸增多；③酒类可提供嘌呤原料。

2. 痛风石(tophi)　痛风石是痛风的特征性病变之一。痛风石的核心为尿酸盐沉积，细小针状结晶可刺激产生慢性异物反应，其周围被上皮细胞、巨核细胞所包围，有时还有分叶核细胞的浸润，形成异物结节，即所谓痛风石。常见于关节软骨、滑囊、耳轮、腱鞘、关节周围组织、皮下组织和肾脏间质等体内多处。关节软骨是最常见的尿酸盐沉积的部位，可引起软骨的退行性变、血管翳形成、滑囊增厚、软骨下骨质破坏及周围组织纤维化，可发展为关节强硬和关节畸形。

3. 痛风的肾脏病变　痛风患者常有肾脏损害，主要有以下三种变化：

(1) 痛风性肾病：痛风性肾病的特征性组织学表现为肾髓质或乳头处尿酸盐结晶，其周围有圆形细胞和巨大细胞反应。痛风患者尸检中发现有较高的痛风性肾病表现，并常伴有急性和慢性肾间质炎症性改变、纤维化、肾小管萎缩、肾小球硬化和肾小动脉硬化等。这些变化是轻度缓慢进行性病变，却是引起慢性肾功能不全的原因之一。

(2) 急性梗阻性肾病：由于尿酸(非尿酸盐)结晶在肾集合管、肾盂肾盏及输尿管内沉积，而使尿流阻塞发生急性肾功能衰竭。常见于血尿酸盐急速增高的患者，如骨髓增生性疾病化疗或放疗时尿酸盐大量生成所致。

(3) 尿酸性结石：痛风患者肾结石的发生率较正常人高 200 倍，约为 35%～40%。其中 84%为单纯性尿酸(非尿酸盐)结石，4%为尿酸和草酸钙结石，余为草酸或磷酸钙结石。结石的发生率随血尿酸盐浓度的增高、尿尿酸排出量的增多而增加。当血尿酸盐＞12mg/dl 或尿酸排出＞1100mg/d 时，半数患者有肾结石。持续性酸性尿使尿酸结石易于形成，而碱化尿液至 pH 7.0 时，尿酸溶解度可增加 10 倍。

【临床表现】

痛风患者的自然病程及临床表现大致可分为下列四期：①无症状高尿酸血症期；②急性痛风性关节炎发作期；③痛风发作间隙期(inter-critical gout)；④慢性痛风石性关节炎期(chronic tophaceous)。

(一) 无症状高尿酸血症　血清尿酸盐浓度随年龄而升高，且有性别差异。在儿童期男女无差别，平均 3.6mg/dl；性成熟后男性高于女性约 1mg/dl；至女性绝经期后两者又趋接近。因此男性在发育年龄即可发生高尿酸血症，而女性往往发生于绝经期后。其中不少高尿酸血症可以持续终生不发生明显症状，称为无症状高尿酸血症。但并非所有高尿酸血症患者都发生痛风，只有约 5%～12%的高尿酸血症患者最终表现为痛风发作。血清尿酸盐浓度越高，持续时间越长，则发生痛风和尿路结石的机会越多。

(二) 急性痛风性关节炎　是痛风最常见的首发症状。好发于下肢关节，典型发作起病急骤，患者往往睡前无任何不适，但到了半夜因疼痛剧烈而惊醒；数小时内症状发展至高峰。关节及周围软组织出现明显的红、肿、热、痛。大关节受累时可有关节渗液。可伴有头痛、发热等全身症状。多数患者在发病前无前驱症状，但部分患者发病前可有疲乏、周身不适及关节局部刺痛等先兆。半数以上患者首发于跖趾，其次踝、膝、指、腕、肘关节也为好发部位；而肩、髋、脊椎等关节则较少发病。初次发病常常只影响单个关节，反复发作则受累关节增多。四季均可发病，但以春、秋季节多发。半夜起病者居多。关节局部的损伤如脚扭伤、穿紧鞋、多走路及外科手术、饱餐、饮酒、过度疲劳、受冷、受湿和感染等都可能是诱发因素。

痛风发作持续数天至数周可自然缓解，关节活动可完全恢复，仅留下炎症区皮肤色泽改变等痕迹。而后进入无症状间隙期，历时数月、数年甚至十余年不发。多数患者于1年内复发，此后每年发作数次或数年发作一次，偶有终生仅发作一次者。相当一部分患者有越发越频的趋势。受累关节越来越多，引起慢性关节炎及关节畸形，只有极少数患者自初次发作后没有间隙期，直接延续发展到慢性关节炎期。

(三) 痛风石及慢性关节炎　在未经治疗的患者，首发症状后 20 年 70%的患者出现痛风石。尿酸盐在关节内沉

积增多，这种尿酸盐结晶引起周围组织慢性排斥性炎症，逐渐被上皮细胞、巨核细胞包围，在中性粒细胞参与下形成结节状。若发生长时间的炎症可因反复发作而进入慢性阶段而不易完全消失。可引起关节骨质侵蚀、缺损及周围组织纤维化，使关节发生僵硬畸形、活动受限，并可破溃形成瘘管。在慢性病变的基础上仍可有急性炎症反复发作，使病变越来越重，畸形越来越显著，严重影响关节功能。个别患者急性期症状轻微不典型，待出现关节畸形后才被发现。少数慢性关节炎可影响全身关节包括肩、髋等大关节及脊柱关节等。此外，尿酸盐结晶可在关节附近肌腱、腱鞘及皮肤结缔组织中沉积，形成黄白色、大小不一的隆起赘生物即所谓痛风结节（或痛风石），可小如芝麻，大如鸡蛋或更大。常发生于耳轮、前臂伸面、第一跖趾、指关节、肘部等处，但未见累及肝、脾、肺及中枢神经系统（见文末彩图 22-17-2）。结节起初质软，随着纤维组织增生质地越来越硬。在关节易磨损附近的结节表皮菲薄，容易溃破形成瘘管，可有白色豆腐渣样物排出。由于尿酸盐有抑菌作用，继发感染较少见，瘘管周围组织呈慢性炎症性肉芽肿，不易愈合。痛风结节的发生和病期与血尿酸盐增高的程度有关，血尿酸盐在 9.1mg/dl 以下者痛风结节少见，而在血尿酸盐浓度超过 10.0～11.0mg/dl 者，可有局部痛风石；>11.0mg/dl 时可见广泛痛风石。病程越长，发生痛风结节的机会越多。发生时间较短的质软结节在限制嘌呤饮食、应用降尿酸药物后可以逐渐缩小甚至消失，但发生时间长的质硬结节，由于纤维增生严重不易消失。



图 22-17-2　白色为痛风石

（四）肾脏病变　慢性痛风患者约 1/3 有肾脏损害，表现为以下三种形式：

1. 慢性痛风性肾病　尿酸盐结晶沉积于肾组织引起间质性肾炎，表现为轻度肾区酸痛，早期可仅有蛋白尿和镜下血尿，且呈间歇出现，故易被遗漏。随着病程进展，蛋白尿转为持续性，肾浓缩功能尤易受损，出现夜尿增多，尿比重偏低等现象。病情进一步发展，终于由慢性氮质血症发展到尿毒症症候群。约 17%～25%痛风患者死于肾功能衰竭。

2. 急性肾功能衰竭　由于大量尿酸结晶广泛阻塞肾小管腔，导致尿流梗阻而产生急性肾功能衰竭。

3. 尿路结石　原发性痛风患者约 20%～25%并发尿酸性尿路结石，部分患者肾结石的症状早于关节炎的发作。继发性高尿酸血症者尿路结石的发生率更高。细小泥沙样结石可随尿液排出而减轻症状，较大者常引起肾绞痛、血尿及尿路感染等症状。纯尿酸结石能被 X 线透过而不显影，但混合钙盐较多者可于尿路平片上被发现。

高尿酸血症和痛风患者常伴高血压、高血脂、动脉硬化、冠心病和糖尿病（2 型）。目前认为高尿酸血症是诱发心血管病的独立危险因素，所以积极控制高尿酸血症对预防心血管病的发生有重要意义，应引起高度重视。

4. 青少年及儿童期痛风　系少见病，多见于 5～15 岁，多数有家族病史，可表现为尿酸性肾病、肾结石，缺少关节炎症状。偶见于肝糖原沉着症Ⅰ型，由于葡萄糖-6-磷酸酶缺乏，引起血糖降低，促使糖原分解，乳酸产生过多，抑制肾小管排泄尿酸；同时核苷酸消耗，嘌呤合成增加，结果导致高尿酸血症。患者以发作性低血糖为主要表现。其次为 Lesch-Nyhan 综合征，由于次黄嘌呤-鸟嘌呤磷酸核糖转移酶（HGPRT）缺乏，引起尿酸合成增多，呈明显高尿酸血症，本症见于男性，小儿 1 岁以内发病，常有大脑瘫痪、智力减退、舞蹈症样徐动症等表现，B 超及尿液检查可以发现肾脏组织与尿路系统有尿酸钠盐结晶沉淀。原发性痛风表现，轻型者往往至青少年时发病，无残疾体征。当出现痛风症状时始被注意，病者尿中有大量尿酸排出，尿酸结石常为首见症状，神经系统表现仅见于 20%病者，或仅有轻度脊髓-小脑性运动失调表现。

【实验室及 X 线检查】

（一）血清尿酸盐测定　正常男性尿酸氧化酶法一般为 7mg/dl，女性比男性低 1mg/dl 左右。痛风患者多伴有血尿酸盐的增高，但由于尿酸本身的波动性如急性发作时肾上腺皮质激素分泌增多，利尿酸作用加强；进水利尿和治疗药物等因素影响，有时检测血尿酸盐可以正常，须反复检查才能免于漏诊。

（二）尿液尿酸测定　对诊断急性痛风性关节炎帮助不大，因有半数以上痛风患者小便尿酸排出正常，但通过尿液检查了解尿酸排泄情况，对选择药物及鉴别尿路尿酸结石有所帮助。正常饮食 24 小时尿酸排出在 600mg 以下。

（三）滑囊液检查　急性期如踝、膝等较大关节肿胀时可抽取滑囊液进行偏振光显微镜检查，于白细胞内可见双折光的针形尿酸钠结晶，具有诊断意义。光学显微镜检查的阳性率仅及偏振光显微镜的半数。滑囊液分析也有帮助，白细胞计数一般在 1000～7000 之间，可达 50 000，主要是分叶核粒细胞。有时需与感染性关节炎相鉴别。

（四）X线检查　早期急性关节炎除软组织肿胀外，关节显影多正常，反复发作后才有骨质改变，首先为关节软骨缘破坏，关节面不规则，关节间隙狭窄，病变发展则在软骨下骨质及骨髓内可见痛风石沉积，骨质呈凿孔样缺损，无论缺损范围大小，其边缘均锐利，缺损呈半圆形或连续弧形，骨质边缘可有骨质增生反应。

（五）双能CT　为2个X线放射管，在两种不同能量水平获得两组组织图像后进入CT站的处理。不同的组织对X线能量衰减有其特性，以此来区分组织的类型。双能CT优势是通过组织的化学成分不同导致的对不同能量的X线吸收差别，以此区分不同的组织。因此双能CT较特异显示组织与关节周围尿酸盐结晶。有助于痛风性关节炎诊断和评价降尿酸治疗疗效。文末彩图22-17-3中绿色即为尿酸盐沉积物。对痛风石的诊断提供影像学证据。



图22-17-3　绿色为双能CT显示的尿酸盐结晶沉积

【诊断与鉴别诊断】

中年以上男性，突然发生足第一跖趾、踝、膝等处单关节红、肿、热、痛，伴或不伴血尿酸盐增高，即应考虑痛风可能。如秋水仙碱治疗有特效则可诊为痛风；如滑囊液检查找到尿酸盐结晶即可确立诊断。一般诊断并不困难，但由于本病表现多样化，有时症状不典型，尚需考虑以下鉴别诊断：

（一）类风湿关节炎　多见于青、中年女性，好发于手指近端指间小关节和腕、膝、踝等关节，伴明显晨僵，可引起关节畸形。在慢性病变基础上反复急性发作，易与痛风混淆，但血尿酸不高，有高滴度的类风湿因子或抗CCP抗体阳性，伴有免疫球蛋白增高，X线示关节面粗糙，关节间隙狭窄甚至关节面融合，与痛风性凿孔样缺损有明显不同。

（二）化脓性关节炎与创伤性关节炎　痛风初发时常易与化脓性关节炎或创伤性关节炎混淆，但后两者血尿酸盐不高，滑囊液检查无尿酸盐结晶，创伤性关节炎常有较重受伤史，化脓性关节炎滑囊液内含大量白细胞，培养可得致病菌，可作鉴别。

（三）蜂窝织炎　痛风急性发作时，关节周围软组织常呈明显红肿热痛，如忽视关节本身的症状，极易误诊为蜂窝织炎，后者血尿酸盐不高，畏寒、发热及白细胞增高等全身症状更为突出，而关节疼痛往往不甚明显。注意鉴别不难诊断。

（四）假性痛风　为关节软骨钙化所致，大多见于老年人，以膝关节最常累及，急性发作时症状酷似痛风，但血尿酸盐不高，关节滑囊液检查含焦磷酸钙盐结晶或为磷灰白，X线片示软骨钙化。

（五）银屑病（牛皮癣）关节炎　常为不对称性并常累及远端指间关节，伴关节破损残疾，关节间隙增宽，趾（指）端骨质吸收，骶髂关节也常累及，伴有血尿酸增高者约占20%，与痛风不易区别，但该病伴典型皮损，且HLA-B27大多阳性可作鉴别。

（六）其他关节炎　急性期需与红斑狼疮、Reiter综合征相鉴别，慢性期则需与肥大性关节病、创伤性及化脓性关节炎的后遗症鉴别。典型的急性发作史，高嘌呤饮食诱发发作，血尿酸检查等有助鉴别诊断。

【防治】

本病的防治，不论原发性或继发性，除少数由于药物引起者外，大多缺乏病因治疗，因此尚不能根治。临床治疗要求达到以下四个目标：①尽快终止急性关节炎发作；②防止关节炎复发；③纠正高尿酸血症，防治尿酸盐沉积于肾脏、关节等所引起的并发症；④防止尿酸肾结石形成。

（一）急性发作期治疗　患者应卧床休息，抬高患肢，一般应休息至关节痛缓解72小时后才可恢复活动。缓解急性期症状的常用药物有非甾体抗炎药、秋水仙碱和糖皮质激素。非甾体抗炎药为首选治疗药物。少部分人对非甾体抗炎药不耐受或无效或过敏，可选用秋水仙碱。对不能耐受上述治疗或肾功能减退者可选用糖皮质激素。药物治疗越早越好，早期治疗可使症状迅速缓解，而延迟治疗则炎症不易控制。急性期应避免进食高嘌呤饮食，多饮水，注意劳逸结合。常用药物有以下几种：

1. 秋水仙碱　对缓解急性发作有特效，秋水仙碱治疗剂量与中毒剂量接近，故目前推荐应用剂量是0.5mg每日3次口服。如在痛风发作最初几小时内即用秋水仙碱有效率约为90%，发作12～24小时内使用有效率为75%左右，如超过24小时效果难测。胃肠道反应过于剧烈者可将此药1～2mg溶于200ml生理盐水中，于5～10分钟内缓慢静脉滴注，但应注意勿使药物外漏。视病情需要6～8小时后可再注射一次，有肾功能减退者24小时内不宜超过3mg。由于临床疗效显著，对诊断困难病例可作为试验性治疗，有助于鉴别诊断。关节炎反复发作的患者可口服秋水仙碱0.5～1mg/d。秋水仙碱常见不良反应包括恶心、呕

吐、腹痛、腹泻等胃肠道不适及血白细胞减少、再生障碍性贫血、肝功能异常、肾脏损害、脱发、肌无力等。

2. 非甾体抗炎药　通过抑制环氧化酶以减少花生四烯酸代谢为前列腺素、前列环素、血栓素等炎性介质，从而改善关节、滑膜的充血、渗出等炎症反应，以达到控制关节肿、痛的目的。这类药物品种众多，其结构、药代动力学也不尽相同。由于此类药物可抑制胃黏膜的前列腺素的合成，因此服用后会出现胃肠道不良反应，甚至引起胃肠道炎症、穿孔或出血。久服后会引起肾间质损害。其他不良反应包括肝功能受损、白细胞减少、过敏、诱发哮喘等。常用药物：

(1) 吲哚美辛：对缓解关节肿痛有良效。日量为75～150mg，分3次服。胃肠道反应较多。属同类结构的还有舒林酸（奇诺力）、阿西美辛。前者较适用老年患者及肾功能有损害者。

(2) 布洛芬：疗效好，不良反应少，是常用于治疗关节肿痛的药物。每日剂量为1.2～3.2mg，分3～4次服用。芬必得系其缓释剂，服法为300mg，每日2次。

(3) 双氯芬酸：每日总量为75～150mg，分3次服用。除胃肠道不良反应外，偶可出现一过性转氨酶升高及皮疹。

(4) 美洛昔康：既达到治疗效果又使不良反应降低。每日7.5～15mg，分1～2次服用。

(5) 选择性环氧化酶异构体COX-2抑制剂（昔布类抗炎药）：对胃肠道副作用少，对磺胺过敏者禁用。服用时需注意对心血管系统的影响。塞来昔布200mg口服每日1次。

(6) 糖皮质激素：对病情较重或因对上述药物无法耐受，或肾功能不全，或需救急等情况，可短期用糖皮质激素治疗。长期服用激素易加重糖尿病、高血压等并发症。

（二）慢性期及间隙期治疗　为了预防痛风急性发作，防止各种并发症的发生，在此阶段仍须积极治疗。

1. 一般处理　饮食管理很重要，应避免进食高嘌呤食物如动物内脏、骨髓、海味、贝蟹等；鱼虾类、肉类、豌豆、菠菜等也含一定量嘌呤；蔬菜、水果、牛奶、鸡蛋等则少含嘌呤。建议年轻人少饮含糖饮料，因为含糖饮料富含果糖，果糖通过加速降解嘌呤核苷酸和嘌呤合成；促使ATP分解为AMP；在肝脏通过ATP磷酸化，磷酸的消耗限制了ATP从AMP的再生。通过上述途径和机制增加了血尿酸。严格戒酒、尤其是啤酒、黄酒、烈性酒。已有流行病调查和分析证明，适量饮用红葡萄酒、酸奶、牛奶、进食樱桃可降低血尿酸。严格的饮食控制只能使血尿酸下降1～2mg/dl。故目前多限制高嘌呤食物，鼓励低嘌呤饮食以综合防治。肥胖患者必须减少热卡的摄入同时降低体重；宜多饮水以利尿酸排出，每日尿量在2000ml以上，慎用抑制尿酸排泄的药物如利尿药、小剂量阿司匹林。避免过度劳累、紧张、受冷、受湿及关节损伤等诱发因素。

2. 降低血尿酸药物的应用　在经饮食控制血尿酸浓度仍在7～8mg/dl以上合并心血管疾病或高危人群者；每年急性发作在两次以上者；有痛风石或尿酸盐沉积的X线证据者；有肾结石或肾功能损害者；血尿酸浓度在9mg/dl以上者；均为应用降血尿酸药物的指征。用药后如能使血尿酸维持低于6mg/dl水平，常可防止痛风急性发作，消解痛风石形成需降低血尿酸小于5mg/dl水平，减轻肾脏损害。抗高尿酸血症的治疗有促进尿酸排泄和抑制尿酸合成两组药物。此两组药物均无消炎止痛作用，且在使用过程中有动员尿酸进入血液循环，诱致急性关节炎发作的可能。因此不宜在急性发作期应用，需等待急性发作后1～2周后开始降尿酸治疗。降尿酸药物治疗应从小剂量开始，视患者情况逐步增加。以别嘌醇为例，从50～100mg qd开始服用，1～2周后增加50～100mg。这样治疗方案可以避免血尿酸急剧下降，导致组织和关节周围尿酸盐结晶溶解，从而诱发医源性急性痛风性关节炎发作。在选用哪一种药物上，常根据患者肾功能及24小时尿酸排出量决定。每日排出尿酸量低于600mg者，选用促进尿酸排泄药；在血尿酸明显增高及痛风石大量沉积的患者，也可两者合用，有使血尿酸下降及痛风石消退作用。

排尿酸药目前常用的有以下三种：

(1) 丙磺舒（probenecid，羧苯磺酸）：主要抑制肾小管对尿酸的再吸收而致利尿酸作用。为防止尿酸自肾脏大量排出时有引起肾脏损害及肾结石的副作用，应用此药需小剂量开始，初用0.25g每日1次，逐步增至0.5g每日3次，最大剂量每日不超过2g，约5%的患者可发生皮疹、发热、胃肠刺激、肾绞痛及诱发急性发作等副作用。

(2) 磺吡酮（sulfinpyrazone）：是保太松的衍生物，可抑制肾小管尿酸的再吸收，排尿酸作用较丙磺舒强，自小剂量开始，50mg每日2次，渐增至100mg每日3次，每日最大剂量为600mg。与丙磺舒合用有协同疗效。此药对胃黏膜有刺激作用，溃疡病患者慎用。

(3) 苯溴马龙（benzbromarone）：为强有力利尿酸药，25mg每日一次，逐渐增至每日100mg，在排尿酸药物治疗过程中，须同时口服碳酸氢钠每日3～6g以碱化尿液，并多饮水，保持每日尿量在2000ml以上，以利尿酸排出。毒性作用较少，常见有胃肠道反应、皮疹、肝功能受损等。

抑制尿酸合成药物包括别嘌醇（allopurinol）和非布索坦（febuxostat）。别嘌醇能抑制黄嘌呤氧化酶活性，使次黄嘌呤和黄嘌呤减少转化为尿酸。其本身则可在人体内渐渐氧化生成易溶于水的异黄嘌呤（oxipurinol）经尿液排出。剂量为100mg每日1～3次，缓慢增加剂量。与排尿酸药物合用时可加强疗效，但一般不可同时联用。个别患者可有发热、过敏性皮疹、腹痛、腹泻、白细胞及血小板减少，甚而肝功能损害等副作用，停药及给予相应治疗一般均能恢复。但应注意偶有发生剥脱性坏死性皮炎，病情严重，应即抢救治疗。目前研究发现别嘌醇相关的严重药疹与HLA-

B＊5801 阳性密切相关，有条件者应在用药前进行该基因检测，阳性者应尽量避免服用。用药期间也可发生尿酸转移性痛风发作，肾功能不全时应减量应用。

非布索坦抑制氧化型和还原型黄嘌呤还原酶，从而减少黄嘌呤生成。已有 2 项大型 RCT 研究证实，与别嘌醇相比起效快，维持血尿酸水平稳定，降痛风石速率更快。2008 年在欧洲批准上市，2009 年 FDA 批准非布索坦治疗痛风，这也是近 40 年 FDA 批准的第一个用于治疗痛风的药物。常用药物剂量 80～120mg 每日 1 次口服。

3. 其他　有 A 级循证学证据表明维生素 C 有促进尿酸排泄作用，连续 2 个月每天摄取维生素 C500mg，血尿酸可减少 0.5mg/dl。此外，中药制剂也有一定效果。

对有高血压、冠心病、糖尿病、肥胖症、尿路感染、肾功能衰竭等伴发或并发症者，须进行对症治疗。亦可考虑使用氯沙坦、氨氯地平等降压药物和他汀类、贝特类等降脂药物。关节活动困难者须予以理疗和锻炼。痛风石破溃成瘘管者应予以手术刮除。

22

（三）无症状高尿酸血症的治疗　各家意见不一。一般认为血尿酸盐的浓度在 8～9mg/dl 以下的无症状者暂不需药物治疗，但应避免过食（特别是高嘌呤饮食）、酗酒、过劳、创伤及精神紧张等诱致急性发作的因素，密切随访观察。血尿酸超过 9mg/dl，有肾脏损害、肾结石、心血管不良事件者，应给予治疗。

（四）继发性痛风的治疗　除治疗原发疾病外，对痛风的治疗原则同前述，降低血尿酸以别嘌醇为首选，由于尿酸生成和排出较多，排尿酸药易加重肾脏负担而不取。

【达标治疗和治疗中需注意问题】

已有临床观察和多项 RCT 研究已经证实，积极降尿酸治疗对患者是有利的，当血尿酸水平低于 6mg/dl 时可以减少痛风发作次数；当血尿酸水平下降至 5mg/dl 以下时，可以缩小痛风石，甚至消除痛风石。上述研究结果成为目前痛风治疗达标理念依据。对于有痛风石，或呈慢性持续性痛风性关节炎患者，建议按上述降尿酸治疗要求实现达标治疗。

目前存在的问题是降尿酸治疗不规范，表现为关节疼痛时治疗，不痛时不治疗；治疗药物剂量不足，血尿酸浓度未达到 6mg/dl 以下；仅满足于临床不发作，未消除痛风石或关节周围组织尿酸盐结晶库，慢性炎症或发作风险仍存在。故强调坚持达标治疗，实现放射学缓解。降尿酸治疗和实现达标治疗中，最主要的风险是诱发医源性痛风性关节炎发作。为使治疗过程顺利和避免畸形痛风性关节炎发作，降尿酸药物治疗应从小剂量开始逐渐增加，避免血尿酸浓度急剧波动。联合应用非甾体抗炎药或（和）小剂量秋水仙碱（0.5～1mg/d），预防急性发作。从现有的文献资料和我们的临床经验，联合治疗不良反应小，患者依从性好。

【预后】

如能改变不良饮食、生活习性，及早诊断，及时治疗，大多数患者如同正常人生活、工作。慢性期合并有痛风石患者，需加强宣教，强调达标治疗和综合治疗，只有这样才能缩小痛风石，减少体内尿酸库，改善关节功能和肾功能，预防和治疗并发症，提高患者生活质量。若不治疗或伴发心血管疾病、糖尿病、其他肾病，这不仅加重关节内的病理进程，同时也使肾功能、心功能恶化，而使日常生活能力下降甚至或危及生命。

参考文献

1. 蒋明，朱立平，林孝义，等. 风湿病学. 北京：科学出版社，1995.

2. 伍沪生. 重视原发性痛风的完整诊断及药物治疗. 中华风湿病学杂志，2002，6：307-308.

3. Liote F. Hyperuricemia and gout. Curr Rheumatol Rep，2003，5：227-234.

4. Rott KJ，Agudelo CA. Gout. JAMA，2003，289：2857-2860.

5. Kin KY. Relph Schumacher H，Hunsche E，et al. A literature review of the epidemiology and treatment of acute gout. Clin Ther，2003，25：1593-1617.

第十八章　淀粉样变病

吕玲　沈稚舟

淀粉样变病(amyloidosis)是多种原因引起的一组临床症候群，其特点为淀粉样蛋白物质在组织中沉积，可以沉积在局部或全身，皮肤、脂肪、肌肉、关节、心脏、肾脏、消化道、内分泌腺、肝脾等均可沉积。病程可呈良性或恶性，病因分为原发性和继发性，继发性病因可能是自身免疫病、慢性炎症性疾病、遗传病或肿瘤，其症状决定于原有疾病及淀粉样物质沉积的部位和沉积量。

淀粉样物质主要是多糖蛋白复合体，在光镜下呈无定形的均匀的嗜伊红性物质，用刚果红染色偏光镜观察可见特异的苹果绿色荧光放射，电镜下可见两种不同的结构，一种为主要成分为大小约10nm的原纤维，另一为切面呈五角形中空的杆状物质(P成分)，后者的化学物理特性在所有的淀粉样变性中都是一致的，原纤维则由多肽链组成，在血清中是以可溶性前体形式存在，在组织中转化、沉积为淀粉样蛋白的机制尚未明确。

【临床表现】

下面介绍AL型淀粉样变病、AA型淀粉样变病及老年性淀粉样变的临床表现。

(一) AL型淀粉样变病　此型淀粉样变病最常见。AL型淀粉样纤维蛋白是从免疫球蛋白轻链衍生。病因为原发性淀粉样变或多发性骨髓瘤及巨球蛋白血症相关性淀粉样变，两者浆细胞增生都很明显，淀粉样蛋白可沉积于舌、心、脾、淋巴结、腕韧带、关节、周围神经和皮肤。

临床表现以心脏累及为主，常有心脏扩大、心律失常、传导阻滞，可呈缩窄性心肌病表现，晚期常因心力衰竭死亡，对洋地黄敏感，可致骤死，故一般不用。冠状动脉壁中AL沉积可导致心绞痛与心肌梗死。最近研究发现心血管磁共振能显示心脏淀粉样变的特征，因而能早期协助诊断心脏淀粉样变。舌常巨大，以致语言不清，甚而影响进食和吞咽，仰卧时因巨舌后坠发鼾声。消化道受累表现为腹泻、脂泻、便秘甚至肠梗阻。侵及神经时有周围感觉神经病、患者自觉疼痛、感觉异常或消失，可有腕管综合征，也可累及运动神经而麻痹。淀粉样蛋白沉积在血管壁，血管变得脆而僵硬，失去弹性，因而对体位调节反应性差，易出现体位性低血压。皮肤皱褶处常有各种浸润病变，易出现紫癜及色素沉着。此外，肝、脾、肾上腺、甲状腺等均可累及，有时影响凝血因子Ⅹ的功能，从而易致出血。

(二) AA型淀粉样变病　45%的淀粉样变属于此类型。AA型淀粉样蛋白来源不明，最常见于慢性感染性疾病及自身免疫病，以往多见于肺结核脓胸、骨髓炎、肺脓肿、支气管扩张、化脓性支气管炎等。近年来多见于类风湿关节炎、原发性干燥综合征、慢性溃疡性结肠炎、慢性肾盂肾炎等。也可见于遗传性疾病和恶性肿瘤如恶性淋巴瘤、淋巴网状细胞肉瘤等。本病累及以肾、肝、脾为主。肾病变的早期表现为肾脏增大、蛋白尿、管型尿，偶有血尿，久之可呈肾病综合征，最后肾缩小致肾功能衰竭，有时可发生肾小管性酸中毒、肾性尿崩症、糖尿及高钾血症。肝脾累及时可有肝脾肿大和肝功能异常。尚有少数可累及心脏及肾上腺。

(三) 老年性淀粉样变　老年人尸检时常发现组织中有与刚果红相结合的物质，最多见于心脏，也可在脑和胰腺等处发现。近年来从心室肌分离的SCA与血清甲状腺素结合前白蛋白(TBPA)有相同的氨基酸顺序，提示其前体物可能产生于远处，由于某种未明的原因而沉积于心脏，其发病机制与AA、AL有所不同。

(四) 其他　如在一些内分泌肿瘤、皮肤病变等所见的淀粉样变性。在长期血透患者中发现正中神经被增厚的腕韧带压迫，产生腕管综合征；在严重的关节病变部位，从韧带、滑膜或患者直肠活检中发现淀粉样变性蛋白，为包含β_2微球蛋白单体或双体，系与血透相关的淀粉样变性。本病还多见于老年2型糖尿病患者胰腺中。

【诊断】

主要根据病变部位活检来诊断，以往取皮肤、肌肉、齿龈、直肠和骨髓等处组织经刚果红染色鉴定，近年来采用皮下脂肪穿刺吸引活检可得更高的阳性率，肝肾活检对诊断有较大帮助，但易并发出血，尚需谨慎。应用高锰酸

钾盐消除刚果红染色的方法可鉴别 AA 或 AL（AA 能被消除，AL 则否）。可用免疫组化法区别活检材料淀粉样变性的化学类型，如使用对各种不同种类成分的抗血清，对活检标本进行免疫荧光和免疫过氧化酶染色等检查，但特异性较差。目前质谱分析和质谱成像分析能弥补该方法的不足。

【防治】

目前对各型淀粉样变病尚缺乏特异有效的治疗。因为大多数淀粉样并发病相对缓慢，对各类型的淀粉样变蛋白的治疗重点是降低淀粉样变前体蛋白的生成，对受损脏器保护、替代和支持治疗。

（一）常用治疗和治疗药物

1. AA 淀粉样变的治疗关键是积极治疗诱发本病的原发疾病。如某些慢性化脓性感染病灶或结核灶切除，慢性炎症性疾病给予敏感有效的抗感染药物治疗，可使本病停止发展和好转；类风湿关节炎为慢性炎症性疾病，最近观察发现肿瘤坏死因子 α（TNF-α）抑制剂在减轻类风湿关节炎的炎症反应同时，可以减少肾淀粉样变。

2. 标准 AL 治疗是口服美法仑（苯丙氨酸氮芥）和泼尼松。美法仑为烷化剂，能抑制肿瘤细胞和增生迅速组织的细胞核分裂。糖皮质激素具有抗炎和免疫抑制作用，此疗法对改善临床症状及器官功能不明显，患者的中位生存期仅延长 13～17 个月。

3. 大剂量静脉美法仑合并自身外周血干细胞移植能有效改善 AL 患者的临床症状和器官功能，并有效延长患者中位生存期。但是心脏明显受累患者疗效不佳，治疗死亡率在 10%左右，因此，该疗法适用于一般情况较好、心脏受累较局限的患者。对于心脏明显受累、年龄大于 50 岁并有两个以上器官受累的患者不推荐应用。

4. 秋水仙碱对家族性地中海热引起的 AA 淀粉样变有积极的预防作用，但对其他 AL、AA 治疗效果不肯定。

5. 近年来有人试用生长抑素，但其疗效亦不确切。

（二）器官功能的保护和替代

支持治疗和对症疗法有助于延长存活期，对心、肾受累者，合理使用利尿药可改善功能，发生肾衰竭者，可采用血液或腹膜透析和肾移植等肾脏替代治疗。加强支持疗法，纠正营养不良；维持水、电解质平衡及循环血容量，及时控制感染。

【预后】

本病预后较差，有临床症状者存活仅 3～5 年，出现肾病综合征者存活仅 1 年左右，大多死于心、肾衰竭和肺炎等继发感染，近年经肾移植后预后已有好转。影响预后的最重要因素是心脏受累。局限性者则寿命不受影响。

参考文献

1. Kyle RA, Gertz MA. Primary systemic amyloidosis: clinical and Laboratory feature in 474 cases. Semin Hemalol, 1995, 32: 45.

2. Gertz MA, RaJkumar SV. Primary systemic amyloidosis. Curr Treat Options Oncol, 2002, 3(3): 261-271.

3. Comenzo RL, Gertz MA. Autologous stem cell transplantation for primary systemic amyloidosis. Blood, 2002, 99 (12): 4276-4282.

4. Sanchorawa V, Wright DG. An overview of the use of high dose melphalan with autologous stem cell transplantation for the treatment of AL amyloidosis. Bone Mrrow Transplant, 2001, 28 (7): 637-642.

5. Nishi S, Alchi B, Imai N, et al. New advances in renal amyloidosis. Clin Exp Nephrol, 2008, 12(2): 93-101.

6. Ebert EC, Nagar M. Gastrointestinal manifestations of amyloidosis. Am J Gastroenterol, 2008, 103(3): 776-787.

7. Selvanayagam JB, Hawkins PN, Paul B, et al. Evaluation and management of the cardiac amyloidosis. J Am Coll Cardiol, 2007, 50(22): 2101-2110.

8. Dorothy L P N, Mollee P R, Michelle M H. Proteomics in Molecular Diagnosis: Typing of Amyloidosis. Biomed Biotechnol, 2011, 754109.

第十九章　大骨节病

吕　玲

大骨节病(Kashing-Beck disease,KBD)是一种以软骨坏死为主要改变的地方性变形性骨关节病。为多发性、对称性侵犯软骨骨骺,导致软骨成骨障碍、管状骨变短并继发变形性大骨关节病。

【流行病学】

本病为严格地方性流行病,此病仅见于中国、俄罗斯和朝鲜北部少数地区。我国流行病区主要分布在东北斜向西南的宽带状地区,包括黑龙江、吉林、辽宁、陕西、山西、甘肃、河南、河北、山东、青海、四川、西藏等省和内蒙古自治区。流行病区呈灶性分布,在大片病区中存在孤立的健康屯,在连片的健康区中可存有孤立的发病村。流行地带正处于东南沿海温暖、潮湿季风区与西北干旱、寒冷内陆的交界线上的高海拔地带,而在辽阔的平原地区较少发病。反映出病区气候、气象学自然环境特点,并以土壤肥沃、能从事农耕作为前提。虽然成年人也可发病,但多发于骨骺尚未闭合的儿童和少年。11～15岁年龄组发病检出率最高,其次为6～10岁年龄组。初发患者如离开病区,症状可以减轻或延缓病程进展,轻者甚至可以自愈。如重返病区,病情仍可继续发展。非病区的健康者迁入流行病区后也可得病。自1849年发现本病以来,大骨节病呈现上升、活跃与消退相间性变化趋势,且各病区间显著不同。但从总体病情看俄罗斯病情下降和控制在前,随后为我国东部地区,有逐步向西部推进的趋势。

【病因和发病机制】

尚无定论,主要有以下几种学说:

1. 粮食中镰刀菌污染　在病区的粮食中污染的镰刀菌产生T-2毒素(T-2 toxin),是一种倍半萜烯化合物,主要是单端孢霉族镰刀菌毒素,难溶于水,易溶于极性有机溶剂,性质稳定有广泛的生物活性。通过污染小麦、面粉、玉米等进入人体,抑制人体内细胞、蛋白质的合成,干扰能量代谢、脂质代谢,并有很强的免疫毒性及致畸和致癌作用。可导致骨髓坏死、软骨细胞退行性变等。

2. 无机元素硒缺乏　认为是流行病区缺乏硒元素,补充硒能促进干骺病变修复。硒及其化合物是一种抗氧化剂,能防止细胞膜的损伤,保持细胞膜的完整性和稳定性。组织缺硒抗氧化能力下降,不但可引起细胞膜系统的氧化损伤,而且可导致蛋白质、核酸及自由基损伤,组织酶活性降低,胶原蛋白变性等。有人认为硒对T-2毒素有拮抗作用。目前对这种学说仍有争论。另外,硒缺乏还可使巨噬细胞、T细胞、NK细胞免疫功能受损,适度补硒能逆转这种作用。硒还能影响免疫活性细胞某些受体如白介素-2受体、转铁蛋白受体的表达。

3. 饮用水　被致病有机物如腐殖酸、胡敏酸、微生物、毒素等污染以及饮用水缺钙、低镁、少硒可能都是大骨节病发病的条件因素。微小病毒B19感染可能与大骨节病有重要关系。

近年发现大骨节病具有家庭聚集性。国内调查表明大骨节病双亲和同胞的患病危险度比非血缘亲属高3～4倍;大骨节病核心家庭子1代患病有家庭聚集性,不但受轻、中、重病区类型的影响,还与父母亲患大骨节病的表现型有关。最近发现多个短串联重复序列(STR)位点(D2S338、D2S305、D2S151、D11S4149、D11S4094)及其位点的基因多态性可能与KBD发病有关。

【病理】

本病主要侵犯骨关节系统,尤其是软骨内透明软骨部分。病理变化可分为轻度、中度及重度。

轻度:在骺板软骨的近干侧端,成熟的肥大细胞层出现凝固性坏死,但关节软骨无明显变化或变化轻微。

中度:关节软骨出现近骨端软骨细胞坏死改变,多为带状坏死,此期在临床和X线片均可出现阳性改变。是防治的关键性阶段。

重度:关节软骨坏死性改变严重,多达软骨深层,亦可出现全层软骨坏死,关节表面溃损、剥脱和裂隙形成。最后在临床上出现关节粗大畸形特征。

现代分子生物学技术的引入和应用,发现大骨关节病

除有软骨细胞深层坏死外，还有软骨细胞过度凋亡和去分化现象。

【临床表现】

本病起病和进展多较缓慢，呈急性或亚急性过程者仅占3%左右。病情可分为Ⅰ～Ⅲ期。第Ⅰ期为轻型，疾病早期常无明显症状，有时可感觉疲乏及四肢运动不灵活，特别是在早晨起床后，伴关节酸痛和感觉异常，为本病的前驱期。体检可发现指、腕、肘、膝、踝关节有触痛和不定时的捻发样摩擦音。手指末节轻度向掌侧弯曲，尤多见于示指。当病情进一步发展，患者疲乏和关节疼痛加重，小腿和前臂疼痛，尤以工作和行走后明显，四肢关节运动更不灵活。体检可见手指关节或膝、踝关节稍增粗，特别是第二、三、四指的第一指间关节。指、腕、肘、膝、踝关节有轻度伸展和屈曲困难，肘关节不能完全伸展。四肢关节内有明显而恒定的捻发样摩擦音。手、前臂及小腿肌肉轻度萎缩。可胜任一般的体力劳动。患者并可有轻度扁平足，此时身高尚如常人。此为本病的第Ⅰ期。

至第Ⅱ期时，患者体力进一步减退，行走不便，只能胜任轻劳动。指、腕、肘、膝、踝等关节活动困难伴显著疼痛，尤以膝、踝关节症状明显。本期患者常有一定程度的短指畸形（图22-19-1），手指屈曲困难。肘关节痉挛性屈曲而成明显的畸形，前臂向前后旋转有显著障碍。四肢肌肉明显萎缩。受累关节常因关节内小体形成而可发生突然剧痛。扁平足较重。



图22-19-1　大骨节病患者两手指间关节增粗变形

第Ⅲ期时，患者活动困难，行走呈现典型鸭步，有极明显的短指畸形；身材矮小，可呈身高1m左右的矮人畸形（图22-19-2）。双手关节畸形而不能握拳。肘关节屈曲极为明显。四肢肌肉极度萎缩。有明显的腰椎代偿性前弯。劳动力极度减退，甚至完全丧失；智力发育仍正常。

当病变尚在前驱期或第Ⅰ期时，如能离开流行区或得到有效的防治，疾病常可不再发展而日趋恢复。至第Ⅱ期如骺板不继续钙化或骨化，范围不扩大，预后仍好。达第Ⅲ期时，骺板已骨化，恢复不佳。本病对生命无直接威胁，寿命可如常人，对两性的生殖能力也无明显影响，但严重影响劳动力。



图22-19-2　大骨节病患者四肢粗短，关节畸形肿大，尤以下肢明显

【实验室检查】

迄今为止尚未发现可用于临床诊断的单项特异的指标。血象一般正常，可有生化代谢异常。①患者血、尿、头发的硒，维生素E和谷胱甘肽过氧化物酶活性等偏低。②血浆中乳酸脱氢酶、丙氨酸氨基转移酶、肌酸磷酸激酶、α-6-羟丁酸脱氢酶和碱性磷酸酶活性增高。③红细胞膜磷脂总量减少，其中卵磷脂明显减少、神经磷脂有增加，胆固醇/磷脂及神经磷脂/卵磷脂比值均升高。红细胞脆性增加、流动性降低，抗氧化和抗溶血能力降低，红细胞脂质过氧化产物增加等。④尿中尿肌酸、尿羟脯氨酸、尿黏多糖及尿总硫增高、肌酐减少。这些生化代谢改变可发生在X线改变之前。流行病学的观察证实，在流行区人群监测中可作为早期诊断指标之一，并作为反映病情活跃程度的参考。肝、肾功能大多在正常范围。免疫功能一般低下。X线检查对本病的诊断具有重要意义，特别是病变早期，在患者尚无明显临床症状时。早期限于干骺端先期钙化带，病损骨小梁结构紊乱，骨骺关节面和腕骨、指骨远端骨性关节面的模糊凹陷硬化和毛糙不整。中期骺核与干骺端明显接近，发生干骺局限性过早融合。晚期干骺完全融合，掌指骨明显短缩，骨端增粗变形。

【诊断与鉴别诊断】

大骨节病形成关节畸形及侏儒，须与下列疾病相鉴别：

（一）类风湿关节炎 发病年龄较大骨节病晚，多在20～40岁。早期有关节疼痛和肿大，常呈多发性和对称性，可伴发热、贫血等。在疾病晚期，可呈现关节畸形。X线检查示关节面模糊不清，关节腔变窄，关节强直等。但无短指畸形。

（二）佝偻病 发病年龄一般较大骨节病为早，多在6个月～3岁之间。扁骨骨骼亦有明显改变，如方头和胸廓隆突畸形等，下肢长骨可呈弓状弯曲。血钙和无机磷明显减低。X线检查所见，由于软骨不能钙化而软骨带增宽。维生素D加钙剂治疗佝偻病效果明显。而大骨节病则是骨骺软骨早期钙化。

（三）呆小病 系婴幼儿四肢及躯干细小，除骨骼发育迟缓外，智力发育亦有障碍。此外尚有面虚黄、鼻梁宽、唇厚、舌大外伸及流涎等特征。X线表现骨化中心出现时间及骨骺与骨干愈合的时间较正常晚，而大骨节病的管状骨粗短，骨骺与骨干愈合时间提前。

（四）软骨营养不良 此病使骨骼发育迟滞，手足短小，四肢关节畸形，亦能形成侏儒。X线表现与大骨节病较难鉴别。但本病发病一般较大骨节病早，在2岁左右。

（五）软骨发育不全 系先天性疾病，在出生后或乳儿期即可发现。在X线平片上示骨骺或骨核缺乏或较正常出现晚。大骨节病骨骺出现的时间正常，无缺乏骨核的征象。

（六）原发性骨关节炎 两者在X线和临床症状方面十分相似。但青少年多发大骨节病，手和足的病情表现有特征性，病理上软骨细胞的坏死从骺板软骨和关节软骨的深层向表层发展；而原发性骨关节病，发病年龄多在中年以后，以脊柱、膝和髋等负重关节发病为主，软骨细胞的退变与坏死从骺板软骨和关节软骨的表层向深层发展。

【防治】

（一）预防 根据目前对本病病因学说的认识，主张开展综合性预防措施，包括：

1. 防止镰刀菌污染

（1）换粮：病区居民的口粮由自产的谷物改换国库粮，改主食玉米、小麦为大米。

（2）改耕：改旱田为水田，有条件地区退耕返林、还牧，改种经济作物。

（3）改水：改饮用水质可用加药物（如在饮水中加入卤碱、硫酸钠、硫磺、石膏或草木灰浸出物等）改水和净化水质（如打深井水、引泉水、饮用过滤水或开水等）。

（4）护粮：通过改善收割条件，提高谷物质量，减少致病物质进入人体，降低发病率。具体措施包括在谷物收割期间，改善农业操作，提高机械化水准，减少谷粒接触土壤而污染的机会。提倡割、运、打、晒四快。严格控制入库谷物的水分在15%以下，改善贮存条件等，控制粮食中T-2毒素含量在100ng/g以下。

2. 补硒 鉴于流行病学调查及实验病理研究提示大骨节病的发生、发展与硒摄入不足有关，补硒已成为群众性预防大骨节病的主要措施。许多地区的经验显示补硒不仅可加速干骺端病变的修复、制止病变加重的作用，而且可预防大骨节病的新发。

（二）治疗 虽然对本病的治疗目前尚无特效疗法，但根据对本病病因和发病机制的探讨及多年来群防群治的经验，总结出一些药物、辅助疗法及手术治疗的方法，以缓解症状、延缓和阻止病情发展，促进骨质修复和改善关节功能。

1. 药物治疗

（1）硒制剂：常用亚硒酸钠片，10岁以下儿童每周服1mg，10岁以上儿童每周服2mg。晚近有用硒加硫治疗，即服亚硒酸钠外，每日另饮硫酸根水200ml（含SO_4^{2-}约40mg），治疗效果较单纯服硒组好。

（2）硫酸盐制剂：由于硫酸根对软骨基质中的硫酸软骨素形成起重要作用，低硫可导致软骨早期化骨，短肢畸形。用硫酸盐制剂治疗大骨节病，在临床上可缓解症状，X线片显示对干骺端病变有修复作用。常用药物有：①复方硫酸钠（去水硫酸钠18g＋柠檬酸0.45g/片），口服每日2次，每次3片。②硫酸钠（$Na_2SO_4 \cdot 10H_2O$），成人口服每日6g，分两次溶于水中口服。2～3个月为一疗程。③硫酸软骨素钠（又名康得灵），每片0.12g，口服每次5片，每日2～3次。针剂40mg，每日肌注1次。2～3个月为一疗程。

（3）镁制剂：镁盐为碱性磷酸酶激活剂，如镁盐不足，即使有足够的钙、磷和碱性磷酸酶，长年累月，可致骨质萎缩和骨骼变形。用镁制剂治疗本病观察到可使症状缓解及有助于干骺端骨质的修复。

（4）其他：非甾体抗炎药，关节腔注射透明质酸钠，用维生素C、乳酸钙和维生素D_3治疗本病也收到了良好的效果。其他如白地霉、马钱子丸、小活络丹、骨质增生丸、舒筋活血片、双乌丸等也可用于治疗本病。

2. 辅助治疗 针灸、火罐及理疗（离子透入5%硫酸钠）有利于减轻关节疼痛和活动障碍。也有用体外磁化疗法，对关节疼痛的效果较好。

3. 手术治疗 Ⅱ期和Ⅲ期大骨节病患者，膝肘及其以下关节受累严重，Ⅲ期者还常累及髋关节（屈曲和内收畸形），腰椎继发过度前凸。为减轻患者痛苦，改善劳动力，可行手术治疗。手术包括关节清理术、真皮包埋成形术等矫形手术，其中以前者为主，即切去赘生骨质，取出游离体，削平凹凸不平的关节软骨面。今后研究方向可争取软骨移植以开拓干细胞移植和基因治疗。

参考文献

1. 陈世强，蕾楠，邓林. 大骨关节病综合防治可行性分析. 中国现代医师，2007，45(20)：43.

2. 王世捷，郭雄，陈静宏，等. 大骨关节病与骨关节病患者软骨细胞凋亡及其机制的比较研究. 南方医科大学学报，2006，26(7)：927.

3. 王志武. 中国大骨节病防治研究近10年进展和未来10年展望. 中国地方病学杂志，2005，24(6)：591.

4. 郭雄. 大骨节病发病机制与防治研究的新进展及其展望. 国外医学医学地理分册，2010，31(1)：1-4，25.

5. 史晓薇，吕爱莉，郭雄，等. 15个短串联重复序列位点与大骨节病传递不平衡分析及与低硒暴露的交互作用. 南方医科大学学报，2011，31(4)：567-571.

第二十三篇　神经系统疾病

第一章　总　　论

吕传真

神经系统疾病系指神经系统的脑、脊髓、周围神经和肌肉，由已知的炎症、肿瘤、血管、外伤、代谢等病因和不明原因所引起的疾病。由于神经结构大部分位于骨性结构之内，因此该系统疾病的诊治措施必将有别于普通内科其他系统疾病的诊治和处理。为了使广大内科医师了解神经系统疾病诊治的特殊性，本篇特在总论中介绍神经疾病的诊断方法，常见症状的认识和一些特殊检查的指征和意义。

随着整个医学的迅速发展，特别是分子生物学的发展，使我们对许多神经疾病有了重新认识的机会，如免疫介导性周围神经病、蛋白粒子病、离子通道病等；许多疾病的基因定位明确，基因治疗和药物基因组学亦提上了日程。数十年以来，疾病谱也有发生改变，某些过去罕见或极少见到的疾病又经常见到了，例如亚急性联合变性、神经梅毒等。

本篇力求从内科医师认识神经系统疾病的角度，对常见的神经系统疾病作一介绍。鉴于医学科学的迅速发展，个别内容可能已经或需要更新，请读者参阅有关参考文献。

第一节　神经疾病的诊断

吕传真

一、病史采集与体格检查

（一）病史采集　神经系统疾病的诊断依赖于详细的病史采集和正确规范的神经系统体格检查，完整而准确的病史描述是诊断疾病的首要依据。有些疾病，神经系统体格检查常无阳性发现，仅能从病史采集中获得有关病损的部位和性质，例如癫痫、偏头痛、周期性瘫痪等。神经系统疾病病史采集与内科疾病相同，包括现病史，个人史、过去史和家族史。但神经科病史采集中更应注意客观性、切忌启发和暗示。在伴有认知功能障碍的患者中，病史应以家属或亲友的代述为依据。

现病史是病史采集的最主要部分，应包括主要症状发生的时间、方式、性质、诱发因素、症状演变过程、治疗过程、效果以及有否缓解和复发等。有多个症状同时存在时，应了解各症状出现的前后，相互关系。例如头痛患者，应了解头痛部位（颞、枕、顶、头皮），疼痛性质（搏动性、钻痛、撕裂痛、触痛），时间（持续性、发作性），伴随症状（恶心、呕吐、闪光、畏光、视力减退、复视、瘫痪、昏迷），以及缓解因素和家族史等。又例如脊髓病变患者，常有步行困难，麻木及大小便困难等症状同时存在，病史采集中应注意各症状的前后，相互关系等。

在了解现病史的基础上，应了解过去史、个人史与家族史，以便作出正确的诊断。例如肝豆状核变性，肌营养不良症等多数有家族史。脑栓塞者常有心脏病史。脑寄生虫病患者常有疫区生活史，接触史等。

病史记录应详细有序，系统而不烦琐，有重点。

（二）神经系统检查　神经系统检查内容包括：高级神经活动和躯体神经（头颅、四肢）的运动、感觉和反射的检查。

1. 高级神经活动检查　包括意识、认知、语言等。

（1）意识：反映人体对外界判断能力的状况。检查中首先应将意识分为清与不清，然后区分意识障碍的程度。常见的意识障碍的程度分为：

1）嗜睡：持续而过长的睡眠状态，强刺激能唤醒，醒后能保持短暂的觉醒状态，有一定语言和运动反应。停止刺激后不久又能迅速入睡。

2）谵妄：轻度意识障碍，表现为时间、地点、人物的认知不能，伴短时记忆或构音障碍。偶伴或不伴兴奋、激惹。

3）昏沉（stupor）：或称昏睡。大声呼唤或疼痛刺激后

23

方可唤醒，但觉醒不完全，呈模糊或谵妄状态，反应迟钝，不能对周围作出正确反应。各种随意运动消失，反射正常。

4）昏迷（coma）：是最严重的意识障碍，对一般刺激（包括呼唤）和疼痛刺激不能觉醒；程度较浅者，疼痛刺激能引起肢体运动；程度深者，即使强烈刺激亦无任何反应，吞咽、咳嗽等反射均可消失。疼痛刺激有反应者称浅昏迷；强痛刺激无反应者称深昏迷。评估昏迷程度常用格拉斯哥昏迷量表（Glasgow loma scale，GCS）（表 23-1-1）。

表 23-1-1 格拉斯哥昏迷量表

A		B		C		总分
睁眼反应	评分	语言反应	评分	运动反应	评分	
自主反应	4	清楚	5	按命令运动	6	
呼喊有反应	3	混浊	4	目的性运动（痛刺激）	5	
痛刺激有反应	2	不确切	3	逃避性运动（痛刺激）	4	
没有反应	1	不理解	2	去皮质性屈曲运动（痛刺激）	3	
		无反应	1	去大脑性伸展性运动（痛刺激）	2	
				无反应	1	

注：总分＝A+B+C，最低为 3 分，正常 15 分

5）特殊意识状态：为脑特殊部位病变所引起的意识障碍。大脑皮质广泛损害而皮质下功能尚存在者，表现为无意识性睁眼，闭眼、眼球转动，酷似清醒，但对刺激无反应而且两上肢屈曲，下肢伸直，为去皮质意识状态，或称醒状昏迷（coma vigil）。若两上肢旋后且伸直者称为去大脑强直。丘脑或脑干网状结构损伤的患者能注视周围物体和人物，但不能活动和言语，有吞咽活动，但有大小便失禁，这种病理状态称为无动性缄默（akinetic mutism）。

（2）认知：包括记忆、情感和行为等内容。广泛用于门诊筛选检查方法有简易精神状况量表（mini-mental state examination，MMSE）和日常生活能力（ability of daily life，ADL）量表。（表 23-1-2、表 23-1-3）

表 23-1-2 简易精神状况量表

姓名　性别　年龄　文化程度　电话　住址

评定时间　年　月　日

躯体疾病：①健康；②卒中史；③高血压；④糖尿病；⑤其他疾病（请注明）

临床诊断：①正常老年人；②阿尔兹海默病；③血管性痴呆；④其他痴呆

	最高得分	实得分		
定向能力	2	（ ）	1. 今年的年份？____年	2. 现在是什么季节？____季节
	2	（ ）	3. 现在是几月？____月	4. 今天是几日？____日
	2	（ ）	5. 今天是星期几？星期____	6. 现在我们在哪个省、市？____
	2	（ ）	7. 您住在什么区（县）？____	8. 住在什么街道？街道（乡）____
	2	（ ）	9. 我们现在在第几层楼？____层楼	10. 这儿是什么医院？医院地址（名称）____
记忆力	3	（ ）	11. 现在我要说三样东西的名称，在我讲完之后，请您重复说一遍，请您记住这三样东西，因为等一下要再问您的。"皮球、国旗、树木"（以第一次答案记分） 皮球　国旗　树木	
注意力与计算能力	5	（ ）	12. 现在请您从 100 减去 7，然后从所得的数目再减去 7，如此一直计算下去，把每一个答案都告诉我，直到我说"停"为止（若错了，但下一个答案是对的，得 1 分） 93　86　79　72　65	
回忆能力	3	（ ）	13. 现在请您告诉我，刚才我要您记住的三样东西是什么？ 皮球　国旗　树木	

续表

语言能力	2	(　)	14.(访问员拿出手表)请问这是什么？手表 (拿出铅笔)请问这是什么？笔
	1	(　)	15. 现在我要说一句话，请清楚地重复一遍，这句话是："四十四只石狮子"(只说一遍，只有正确、咬字清楚的才记 1 分)
	1	(　)	16.(访问员把写有"闭上您的眼睛"的卡片交给受访者)请照着这张卡片所写的去做(如果他闭上眼睛，记 1 分)
	3	(　)	17. 访问员说下面一段话，并给他一张空白纸，不要重复说明，也不要示范 (1) 用右手拿这张纸 (2) 再用双手把纸对折 (3) 将纸放在大腿上
	1	(　)	18. 请您说一句完整的，有意义的句子(句子必须有主语、动词，并有意义)，记下句子
	1	(　)	19. 请您按样子画图

注：①最高得分 30 分
②痴呆严重程度分级方法：轻度：MMSE≥21；中度：MMSE 10～20；重度：MMSE≤10
③未治疗的轻、中度阿尔兹海默病患者 MMSE 平均下降 3～4 分/年

表 23-1-3　日常生活能力量表

项　　目	评分(分)				
1. 自己搭公共车辆	1	2	3	4	5
2. 到家附近的地方去(步行范围)	1	2	3	4	5
3. 自己做饭	1	2	3	4	5
4. 做家务	1	2	3	4	5
5. 吃药	1	2	3	4	5
6. 吃饭	1	2	3	4	5
7. 穿衣服、脱衣服	1	2	3	4	5
8. 梳头、刷牙等	1	2	3	4	5
9. 洗自己的衣服	1	2	3	4	5
10. 在平坦的室内走	1	2	3	4	5
11. 上下楼梯	1	2	3	4	5
12. 上下床、坐下或站起	1	2	3	4	5
13. 提水、煮饭、洗澡	1	2	3	4	5
14. 洗澡(水已放好)	1	2	3	4	5
15. 剪脚趾甲	1	2	3	4	5
16. 逛街购物	1	2	3	4	5
17. 定时去厕所	1	2	3	4	5
18. 打电话	1	2	3	4	5
19. 处理自己的钱财	1	2	3	4	5
20. 独自在家	1	2	3	4	5

注：1 分：自己可以做；2 分：有些困难；3 分：需要帮助；4 分：根本没法做；5 分：不知道

（3）语言：完整的语言包括语言的中枢和完成语言相关的构音器官两大部分。中枢病变所引起的语言障碍为失语；由构音器官受累所引起的语言障碍为构音障碍。失语者，语言的构音部分完好，由大脑半球病变所引起的言语交流不良或不能的语言状态。借助下列四个内容进行语言检查：

1）自发语言：检查者听取患者自己的描述，了解有否表达困难。

2）对话：通过对话了解患者是否听懂，回答问题是否切题，用词是否得当，或答非所问。

3）阅读理解：通过阅读报纸或文章，要求患者讲述阅读的主要内容；或让患者听广播、看电视或录像，然后要求患者讲述其主要内容，了解患者能否理解等。

4）复述：检查者讲一句话或读一句文章，令患者跟随复述一遍。通过上述检查可区分失语类型和定位半球病损部位。

2. 躯体神经检查　包括脑神经和脊神经支配范围的运动、感觉和反射的检查，是神经系统体格检查的核心部分。根据该范围的体格检查结果可以对神经系统疾病的病损部位作出定位诊断。体格检查中应注意：①先上后下，即先从头面部开始，然后两上肢，两下肢；②先运动、反射，后感觉和共济运动的次序；③左右、上下比较，无论是运动和感觉均应进行对称比较，以便寻找差异。

具体内容为：

（1）脑神经检查：①嗅神经：查嗅觉，两侧嗅觉减退无意义。②视神经：查视敏度（视力），视野和眼底。③动眼、滑车、展神经：查眼球位置；瞳孔大小，光反应；眼球运动，协调反射。复视分布，虚像位置等。④三叉神经查额、面、颊部痛觉，角膜反射，咬肌、颞肌收缩力及张口有否偏斜等。⑤面神经为混合神经，查面部表情动作，皱眉、闭眼、露齿、鼓腮、吹气及舌前2/3的味觉。⑥位听神经由听神经和前庭神经组成，查听力，林内（Riner）和韦勃（Weber）试验，前庭功能和眼动试验等检查。⑦舌咽和迷走神经，作软腭上提，咽反射，及舌后1/3味觉检查。⑧副神经查胸锁乳突肌和肩胛提肌的肌力及肌肉萎缩状况。⑨舌下神经查伸舌动作，观察伸舌是否偏斜，舌肌萎缩，肌束颤动等。

（2）四肢：依次从上肢到躯干、下肢进行运动，感觉和共济运动检查。运动检查包括：肌力、肌张力和腱反射。肌张力增高有两种：折刀样肌张力增高（伸肌张力升高）和铅管样肌张力增高（伸屈肌张力均高）。前者见于锥体束损害，后者见于锥体外系病变。上肢检查的肌腱反射有：二头肌腱、三头肌腱和桡骨膜反射。下肢检查腱反射有：膝反射和踝反射。肢体感觉检查依次从外侧到内侧，远端到近端，比较左右，内外和远近端的差异。躯干部感觉为上、下、前、后比较，确定感觉减退或缺失的范围。感觉检查中除痛觉外，还应查触觉、振动觉、位置觉。

（3）反射：

1）浅反射（superficial reflexes）：系指正常时存在而病理状况下减退，消失或亢进者。常用的有：①腹壁反射，以棉签或牙签划腹壁出现腹肌收缩，该反射属浅反射。当腹部感觉消失或支配腹肌神经麻痹时反射消失。叩击腹肌引起的腹壁收缩属深反射，当上胸段脊髓病变时，反射亢进。②提睾反射，刺激大腿内侧，引起提睾活动。意识障碍，特别是昏迷者常有此反射早期消失。

2）深反射：有生理性和病理性两种。①生理性反射：各肌腱反射，例如二头肌腱、三头肌腱、桡骨膜、膝反射、踝反射等均属生理反射，消失或亢进均属病理性。②病理反射（pathologic reflex）：仅当锥体束损害时出现。常用的有巴宾斯基（Babinski）征，查多克（Chaddock）征和奥本海姆（Oppenheim）征，尤其是前两个体征阳性均代表锥体束有肯定受累的证据。

二、神经定位诊断

根据体格检查所得到的神经系统阳性体征对病变部位作出部位的诊断称为定位诊断。

（一）运动的定位诊断　根据运动神经解剖基础，将运动障碍区分为下运动神经元损害和上运动神经元损害。

1. 下运动神经元损害　系指脑干运动神经核，脊髓前角运动神经细胞和它们所发出的周围神经损害所出现的神经症状（neural symptoms）。临床表现为：①肌张力降低；②肌腱反射消失；无病理锥体束征；③受累部位的肌肉萎缩；④肌电生理检查可有纤颤和束颤电位等失神经支配表现，神经传导速度正常、减慢或阻滞；⑤受累肌肉范围累及个别或数个肌群。根据受累分布范围，可分为脊髓前角型、前根型、臂丛或腰骶丛或周围神经型等。它们之间的唯一区别为受累肌群范围不同。

2. 上运动神经元损害　系指下运动神经元以上的锥体传导系中任何部位损害所引起，其特点为：①肌张力增高，呈折刀样；②肌腱反射亢进，病理锥体束征阳性；③受累肌肉无萎缩；④肌电中无失神经电位，神经传导速度正常；⑤累及一个肢体或以上的瘫痪。根据不同病变部位所出现的不同神经体征，作出相应的定位诊断。常见的上运动神经元损害有下列类型。

1）皮质型：由大脑皮质运动区病变所致。该区病变常引起病变对侧的中枢性单瘫，即一个上肢或一个下肢的瘫痪，该部位的刺激性病灶出现对侧肢体的局限性抽搐，并向同侧或对侧扩散，称为Jackson癫痫。

2）内囊型：由于病损同时累及运动、感觉和视觉的传导纤维。病损后出现病变对侧偏身瘫痪，偏身感觉减退和偏盲，称为“三偏”综合征。

3）脑干型：一侧脑干病损，出现患侧脑干的脑神经麻痹和病变对侧的中枢性瘫痪，称为“交叉性瘫痪”。中脑病变出现患侧第Ⅲ对脑神经麻痹；脑桥病变出现患侧第Ⅴ、Ⅵ、Ⅶ对脑神经麻痹；延髓病变出现患侧第Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ对

脑神经麻痹。不管哪个脑干水平病损，均出现病变对侧肢体的中枢性瘫痪。

4）脊髓型：脊髓的横贯损伤出现病损以下完全性截瘫，表现为病损以下两侧肢体腱反射亢进，病理征阳性和病变以下传导束性感觉障碍。颈段病变出现四肢瘫；胸段病变出现截瘫。

（二）感觉的定位诊断　根据感觉障碍的分布范围作出疾病不同部位的定位诊断。常见的感觉障碍类型有如下数种。

1. 末梢型　表现为对称性四肢远端各种感觉同时减退或缺失，呈手套、袜子型分布，见于周围神经病。

2. 脊髓型　根据脊髓受累部位不同，又可分为：①后角型：表现为病损后角节段性痛、温觉受损而触觉存在的分离性感觉障碍；②前联合型：表现为两侧对称性节段性痛、温觉减退、缺失，触觉存在的分离性感觉障碍。这两种感觉障碍常见于脊髓空洞症。③传导束型：表现为病损以下两侧同时痛、温觉、触觉减退、缺失。脊髓半侧病变时，出现病变以下对侧肢体痛、温觉减退、缺失和病变以下同侧肢体瘫痪以及深感觉减退或缺失，这种症状称为脊髓半切综合征，即布朗塞卡（Brown Sequard）综合征，多见于脊髓压迫症。

3. 脑干型　表现为病变同侧感觉减退和病灶对侧的传导束性感觉障碍，称为交叉性感觉障碍。

4. 丘脑和内囊型　表现为病变对侧面部及肢体的所有感觉障碍。常与偏瘫、偏盲同时存在。

5. 皮质型　与运动障碍一样，表现为单个肢体的感觉减退或缺失。弥散的皮质病变出现的皮质型感觉障碍，表现为精细复合感觉如两点辨别觉、定位、形体觉障碍等。

三、定性诊断

全面分析病史、病程，定位诊断所得的病损部位和辅助检查结果，明确或推断疾病性质和病因。常见的疾病性质有：

1. 炎症　起病一般较急，呈急性或亚急性起病，数日至数周发展到高峰。神经损害较弥散，血液和脑脊液（cerebrospinal fluid，CSF）检查有助于诊断确立。

2. 血管性　起病急骤，数分钟，数小时发病；数小时至数天达高峰。神经体征严格按血管供应分布。

3. 变性　起病隐袭，缓慢进展并逐步加重。遗传性疾病患者常有家族史。代谢或中毒者可有特殊病史。

4. 创伤性　常为突然起病，有明确的创伤史。

5. 肿瘤　为进展性疾病。起病隐匿，逐步加重并有相应定位体征者应考虑之，但应与变性病相鉴别。

根据相应病史、神经体征进行逐步分析、推断，可对疾病作出临床诊断。然而，临床定性诊断的准确与否有待特殊检查和病理诊断的证实。

第二节　常见神经症状

一、意识障碍

董　强

意识是人体对自身及外周环境的感知。意识包括意识水平和意识内容。意识水平是指能否对外界进行感知；意识内容是指感知的内容是否正确。意识障碍（consciousness impairment）可分为谵妄、嗜睡、昏睡、昏迷，昏迷根据其程度可分为浅昏迷、中度昏迷和深度昏迷。

【病因】

临床最重要的是寻找昏迷的原因，约 1/3 的昏迷由神经系统疾病所致，而 2/3 则是非神经系统疾病导致的，其中药物中毒、继发性缺血缺氧性损害、肺性脑病、肝性脑病、尿毒症性脑病、内分泌性疾病都是导致昏迷的常见原因；各种类型的卒中、原发性 CNS 肿瘤、感染、外伤等神经系统疾病可以导致昏迷。意识障碍的常见原因见表 23-1-4。

表 23-1-4　意识障碍的原因

神经系统疾病	非神经系统疾病
脑出血	低血糖
脑梗死	糖尿病酮症昏迷
蛛网膜下腔出血	肝性脑病
缺血缺氧性脑病	肺性脑病
脑外伤	胰性脑病
脑膜炎	肾性脑病
脑炎	电解质平衡异常
脑脓肿	甲状腺功能低下
颅内肿瘤	各种中毒
癫痫发作（强直阵挛性发作）	艾迪生病（Addison's disease）
	库欣病（Cushing's disease）
脱髓鞘性疾病	
硬膜下血肿	
硬膜下脓肿	

【临床表现】

意识障碍表现为对外界刺激认知的差异。临床可通过观察瞳孔、眼球活动、运动功能及呼吸功能对刺激的反应进行观察意识障碍的变化。

1. 瞳孔变化　正常瞳孔直径约 3～4mm，儿童较大，老年人较小，对光反射灵敏。一侧瞳孔散大（>7mm）并固定多见于同侧动眼神经麻痹，或天幕裂孔疝（海马钩回疝）。瞳孔的变化可以反映脑干不同水平的损害，中等大小而固定的瞳孔提示中脑病变，针尖样瞳孔多见于脑桥上端的损

害；瞳孔双侧不对称伴有对光反射不灵敏，则提示中脑或动眼神经的病变；此外，镇静剂或吗啡中毒时瞳孔也呈针尖样；三环类抗抑郁药或阿托品类药物过量时则瞳孔散大并固定；兴奋性制剂如苯丙胺与可卡因中毒时瞳孔扩大而对光反射可以存在。

2. 眼球运动　眼球运动可反映意识障碍的损害水平、判断损害的部位、提示病变的性质。两眼球分离性斜视说明中脑受损；两眼球凝视健侧肢体提示病变位于同侧大脑半球、而两眼球凝视患侧肢体提示病变位于对侧脑干；两眼球持续同向上偏斜主要见于缺血缺氧性脑病患者，两眼球分离性偏斜则多见于中毒或代谢性脑病以及脑干病变的患者；水平或垂直性眼球游动多出现在浅昏迷阶段，当中脑与脑桥受损时昏迷加深则眼球游动消失。双侧大脑半球病变时可以出现眼动或不安眼；中脑背侧损害可以有垂直性眼球运动异常，而脑桥病变则出现眼球浮动。在昏迷患者无自发性眼球游动时，可通过前庭眼反射包括头眼运动反射或玩偶眼现象评价患者的反射性眼球活动。如出现协同性的反射性眼球活动，说明颅内损害部位在大脑半球，如果反射性眼球活动障碍则提示病变部位在脑干；颅内疾病晚期多出现反射性眼球活动障碍，提示幕上结构病变继发脑干损害，或提示深度镇静安眠制剂中毒。

23

3. 运动功能　脑内局灶性病变出现局限性瘫痪，广泛弥漫性病变则双侧肢体瘫痪。呈现去大脑强直的表现提示大脑与间脑、脑干之间的结构性或功能性联系中断；呈现去皮质强直的表现提示间脑以上结构损害严重。昏迷患者可以出现癫痫样发作、肌阵挛、肌肉颤搐与震颤等不自主运动，局灶性脑部病变、低血糖昏迷、高渗透压血症和某些药物（如氨茶碱）中毒均可以出现局限性癫痫发作；扑翼样震颤与多灶性肌阵挛则常常是代谢性脑病的前期表现。在昏迷患者的反射检查时，可见到随着意识障碍水平的不同，患者深、浅反射及病理反射有不同的变化；浅昏迷时，深、浅反射的对称性减弱，而病理反射明显亢进；深昏迷时，深、浅反射对称性逐渐消失，同时病理反射也随之消失。

4. 呼吸功能　呼吸功能在昏迷患者中有较为特征性的改变。潮式呼吸与中枢性过度换气呼吸多见于代谢性疾病，但是也出现在脑部各种部位的损害中；共济失调呼吸与阵发性痉挛呼吸多见于脑桥和延髓的病变；过度换气后呼吸暂停的呼吸模式则见于脑部广泛性病变。天幕上占位病变或双侧大脑深部病变可呈现潮式呼吸，中脑下端、脑桥上端被盖部病变表现中枢性过度换气，脑桥下端病变呈长吸气式呼吸或短周期式潮式呼吸，延髓背内侧病变呈呼吸失调、呼吸深浅与节律完全不规则的呼吸模式（Biot 呼吸）。

【诊断与鉴别诊断】

意识障碍的诊断是对引起昏迷原因的鉴别，在有明确病史（脑外伤、糖尿病等）和特征性实验室检查发现，其诊断比较容易确立，但有时则较难诊断。临床可按以下步骤进行诊断与鉴别诊断。

1. 患者是否有意识障碍　通过病史了解和体格检查，一般均可明确是否存在意识障碍、程度如何、可能解剖部位。但临床上，心因性无反应状态见于精神分裂症（紧张型）、癔症和强烈的精神刺激后，患者突然表现出对外界环境的无反应，双眼紧闭，眼睑急速眨动，呼吸急促或屏气。临床检查患者眼睑时，可发现眼睑紧闭、眼球上转，而瞳孔光反射灵敏、神经系统检查无阳性发现，经恰当处理后可迅速恢复，此类患者不属意识障碍。

2. 意识障碍的程度和类型　根据语言对答、机械刺激和运动反射等综合情况，将意识障碍的程度分为嗜睡、谵妄、昏沉（睡）（stupor）和昏迷，而昏迷又可根据对刺激的反应程度分为浅、中、深度昏迷（见本章第一节“神经疾病的诊断”）。临床上有三种特殊状态需鉴别：①闭锁综合征（locked-in syndrome），常由脑桥基底部损害所致，表现为除能闭眼、睁眼、眼球垂直运动外，四肢及吞咽均不能动，但患者意识清楚，多见于脑桥血管疾病、炎症及肿瘤。②持续性植物状态（persistent vegetative status），昏迷患者超过 3 个月（脑外伤患者需持续一年以上），觉醒水平恢复，但是仍无意识活动，称为持续性植物状态；此类患者存在自主的睁眼和睡眠-觉醒周期，提示脑干和自主神经功能完整，多见于缺血缺氧性脑病或其他结构性脑损伤后。③醒状昏迷（coma vigil or agrypnodal coma），多因弥散性大脑皮质、白质损害引起，主要表现为患者貌似清醒，但其知觉、思维、情感、记忆、意志及语言等活动均完全丧失，对外界刺激毫无反应。过去临床上曾被称为去皮质状态或无动性缄默状态。

3. 推测意识障碍的病变部位　根据神经系统损害的症状和体征，综合呼吸、瞳孔、反射性眼球运动和运动反应，结合有无其他系统疾病的表现，可以推测昏迷病变是颅内还是颅外，是神经系统原发性损害还是全身系统代谢障碍的继发性损害。颅内病变又可分为天幕上、天幕下结构的局灶性病变或弥漫性病变。

二、晕　　厥

王　亮

晕厥（syncope）是指发作性的短暂意识丧失伴肌张力消失的临床现象，多由于全脑供血不足引起。具有发作突然、持续时间短暂的特点。

典型的晕厥发作可分为三期：

1. 晕厥前期　自主神经症状明显，常感头晕或全身不适，视物模糊、出汗、面色苍白、肢端发冷。此时预计晕厥即将发生，若能躺下或头低于心脏平面，发作可能终止。患者无视物变形、视幻觉等痫性发作表现。

2. 晕厥期　意识丧失伴肌张力消失，跌倒在地，血压下降，瞳孔散大、光反应迟钝，腱反射消失，甚至尿失禁。若意识丧失超过 15～20 秒，多发生抽搐，但无典型的强直阵

挛发作过程。

3. 晕厥后期 意识迅速恢复，尤其是反射性晕厥。部分在恢复初期处于意识混沌状态，然后对周围环境有正确认识，但仍有面色苍白、全身软弱无力、不愿讲话或活动，有恶心、腹部不适或便意，极度疲劳等表现。有些晕厥发作无明显的三期表现。

【病因和分类】

长期以来，晕厥主要分为反射性晕厥、心源性晕厥、脑源性晕厥及其他类型的晕厥。现根据其临床表现和病理生理，主要分为三大类：

1. 神经源性晕厥(neurogenic syncope) 亦称反射性晕厥，迷走性晕厥或神经血管源性晕厥，主要是血管交感张力反射丧失，常伴过度的迷走神经反应和心动过缓。主要有以下几种疾病。

(1) 血管减压性晕厥：也称单纯性晕厥，任何年龄和男女均可发生，可有家族史。多有明显诱因，如情感因素(如紧张、焦虑、恐惧、愤怒等)、疼痛(特别是腹部和生殖器疼痛)、特别的环境(如意外场面、闷热拥挤的环境等)。可表现如前所述典型的晕厥发作，前驱症状多明显，不因体位改变而发生晕厥，这可与直立性低血压相鉴别。

(2) 神经心源性晕厥：是指未发现心脏病因，也无迷走性因素和情境性触发因素的情况下，脑灌注不足引起发作。有认为是血管减压性晕厥的一个亚型。前驱症状和恢复情况与血管减压性晕厥相同。可将患者置于检查床上并倾斜60°，在直立10分钟后，出现头晕、耳鸣、两眼发黑、出汗、血压下降，接着晕厥。也可用儿茶酚胺和异丙肾上腺素输注诱导出更多低血压发作。直立性低血压的患者在倾斜床即刻就出现晕厥，可予以鉴别。

(3) 颈动脉窦晕厥：为颈动脉窦反射过敏所致，表现为迷走神经兴奋引起的血压下降和心动过缓。男性多见。常见原因包括穿硬领衣时头部转动或刮胡须，颈动脉窦附近的动脉狭窄或动脉瘤，颈动脉窦附近的肿瘤、外伤或手术。可做颈动脉按摩来确诊，即心跳停搏≥3秒，和(或)血压下降，进行该操作时需除外心脏疾病和卒中，且由有经验的医师进行，并做心电图和脑电图监测。

(4) 情境性晕厥：排尿、大便、吞咽和舌咽神经痛发作时，可由迷走反射诱发晕厥。排尿性晕厥多见于老年男性，多于夜间起床解尿时发生，于立位排尿前、后，排尿中均可发生，治疗为起立慢，蹲位小便，发作后平躺，必要时用肾上腺素等。大便时也可能发生，但少见。吞咽或舌咽神经痛引起的晕厥，与激活脑干迷走神经中枢有关，使得心率减慢、血压下降，治疗可用卡马西平或苯妥英钠。咳嗽也能引起晕厥发作，但为非迷走介导的情境性晕厥，机制可能是咳嗽增加胸腔静脉压，回心血流受阻，心排血量减少，导致短暂脑缺血。同时颅内静脉压和颅内压增高，也起了一定作用。

2. 交感神经系统支配衰竭(体位性-直立性低血压)所致晕厥 在直立位时，支配血管的交感神经衰竭，且自动的代偿性反应(如反射性的心动过速和血管收缩)消失，导致血液积聚在下肢而产生直立性低血压和晕厥。晕厥见于由卧位、蹲位突然起立或长时间站立时，其立卧位收缩压相差30mmHg，舒张压相差10mmHg，可诊断。因交感神经功能障碍，多无代偿性心率加快、出汗等反应。可由多种病因引起。多种药物如利尿药、抗高血压药、镇静药、左旋多巴、β受体阻断药、三环类抗抑郁药等，均可引起直立性低血压。其他长期卧床、营养不良、贫血和低血容量等也易引起直立性低血压。周围神经病(如吉兰-巴雷综合征等)累及血管运动反射的，可发生此类晕厥。单纯性自主神经病、急性全自主神经病主要累及周围自主神经，可引起严重的直立性低血压，导致晕厥的反复发生。多系统萎缩(MSA)、脊髓痨和脊髓空洞症也能出现严重的直立性低血压和晕厥，甚至无法行走。详见有关章节。

3. 心源性晕厥(cardiogenic syncope) 由于心排血量突然减少导致脑缺血，可见于心律失常、心瓣膜病变、心肌病和心脏血管病。心律失常是心源性晕厥的常见原因。心动过缓包括病窦综合征、窦性心动过缓、严重的房室结传导阻滞，易引起晕厥，与体位无关，多有病史提示。室性心动过速多见于老年性患者，晕厥发作与体位无关。与室上性心动过速相关的晕厥多于站立或行走时发作，且可缓解。长Q-T综合征也易发生晕厥。持续心电监测可提高心律失常的检出率。

引起心脏输出受阻的疾病，多出现劳力性晕厥，如主动脉瓣狭窄、肺动脉高压、肥厚型阻塞性心肌病、二尖瓣狭窄、左心房黏液瘤、心脏压塞等。引起低心输出状态的疾病如心力衰竭、严重心肌病和瓣膜关闭不全，可致晕厥。急性冠脉综合征引起的晕厥，多伴心前区疼痛，反复发作，持续时间长。先天性心脏病，如法洛四联症等，合并右向左分流者，肺血流和氧合作用减少，可发生发绀型低氧性晕厥。

4. 脑源性晕厥 这个提法已越来越少用，后循环缺血和蛛网膜下腔出血可以晕厥为发病表现，但伴有其他症状和体征。无脉症和锁骨下盗血综合征也能引起晕厥。精神因素、过度换气等能出现虚脱和晕厥的表现。

三、抽 搐

洪 震

抽搐指四肢、躯干和(或)颜面骨骼肌非自主的强制与阵挛性抽搐，并引起关节运动，由脑部、全身性疾病或神经症所致。是神经科常见的症状之一。表现有以下方面：①全身性强直阵挛性抽搐；②全身强直性抽搐；③全身阵挛性抽搐；④全身肌阵挛性抽搐；⑤局限性痫性抽搐；⑥手足抽搐；⑦癔症性抽搐。

【分类】

（一）特发性癫痫　目前尚未查到病因、亦未发现显著病理变化，部分有家族史。临床往往呈癫痫全面性发作（全身强直-阵挛）（参见本篇第八章第一节“癫痫”）。

（二）继发性癫痫　常见病因为颅内感染、颅内肿瘤、颅脑外伤、脑寄生虫病、脑血管病、脑变性病及脑先天性疾病。抽搐发作可为全面性及局灶性发作。

（三）热性惊厥（febrile convulsion）　6个月至3岁的小儿，因感染（颅脑感染除外）发热而发生惊厥，神经系统检查无异常者，可诊断为热性惊厥。临床分为两型：①单纯型热性惊厥（良性惊厥）：发病年龄多在6个月至3岁，惊厥与发热有密切关系，多在体温升至40℃时出现，发生于高热后2～6小时内，一般不超过24小时。惊厥时间1～2分钟，发作后一般情况好，多无癫痫发作后的嗜睡，而伴有啼哭。一次发热过程中惊厥只出现一次，惊厥表现为全身呈阵挛或强直性抽搐。脑电图表现为节律变慢或枕部有高电位活动，热退一周后脑电图恢复正常，预后较好，以后虽可复发，一般不超过4次，转变为癫痫者极少。②非典型高热惊厥（有合并症性高热惊厥，高热诱发性癫痫）：发病年龄常在3岁以上或6个月以下，发病与高热关系不密切，低热也可引起发作，见于发热后任何时间，超过24小时也可发病，抽搐多为全身性，也可局限于一侧，发作持续时间长，可超过10～20分钟，一次发热中，抽搐可发作数次，抽搐时间长者易发生并发症，脑电图异常时间长，日后癫痫发生率亦高。

23

（四）婴儿痉挛症（infantile spasm）　发病年龄多在出生后4～6个月，发作有三种形式：①迎宾式痉挛：患儿突然低头，躯干屈曲，上肢伸直或向前环抱，下肢屈曲至腹部，此型最多见。②点头痉挛：多见于能取坐位的幼儿，由于屈肌痉挛仅限于头颈部，故表现为急促头前屈。③闪电样痉挛：表现为四肢极短促的屈曲，发作时常伴有短暂哭泣，每次抽搐时间短暂，仅1～2秒，每日均可发生，常连续发作，多发生于刚入睡或初醒时。

（五）代谢性疾病

1. 维生素D缺乏引起的手足抽搐症　有三种抽搐形式：①手足抽搐：多见于6个月以上婴儿和儿童；②癫痫样抽搐：多见于婴儿时期，其特点是患儿在没有发热的情况下突然发生全身性抽搐，类似癫痫大发作，每次持续时间短，多为数秒至数分钟，可以反复发作，间歇期儿童基本正常；③喉痉挛或支气管痉挛症：大多见于2岁前婴幼儿，发作时表现为呼吸困难，由于呼吸困难，可继发脑缺氧而引起全身抽搐。

2. 甲状腺手术损伤或切除甲状旁腺所致的手足搐搦症　多发生于术后1～4天，偶有癫痫样大发作，发生于术后数年至数十年。特发性甲状旁腺功能减退引起的手足抽搦大多在出生后2年发病，约70%病例伴有癫痫发作。血钙、血磷测定有助于诊断。

3. 维生素B_6缺乏症　常在出生后几周至10个月内发生，尤多见于2～4个月的婴儿，全身性抽搐发作较频繁，一日可连发数次，每次持续时间不一。患者常伴有其他症状，如烦躁不安，敏感性增高，各种刺激可诱发惊跳及失眠，部分患儿智能减退。

4. 维生素B_6依赖症　母体怀孕早期，因妊娠呕吐而应用大量维生素B_6使新生儿发病，大多数在出生后数小时至1周内发生全身抽搐，伴有应激性增强、听觉过敏、荨麻疹、哮喘、贫血、精神发育迟滞及精神异常。

5. 低血糖　通常发生于血糖降至2.78mmol/L（50mg/dl）时，轻者发生肌肉跳动、肌阵挛，重者呈癫痫样发作，胰岛细胞瘤所致的低血糖易产生发作性抽搐和昏迷。抽搐多出现于清晨、夜间、延迟进食及运动后的空腹情况下。与癫痫的不同点在于：发作前常有饥饿、无力、出汗、焦虑、脸色苍白、心动过速、意识模糊等前驱症状。

6. 低血钠、高血钠及低血镁　亦可引起抽搐，儿童尤为多见，常呈阵发性全身抽搐，低血镁还伴有手足抽搐。诊断依据患者具有引起电解质紊乱的病史、相应的临床表现和化验检查。

7. 碱中毒　碱中毒时神经肌肉兴奋性增高，严重时可发生全身抽搐，与肌肉呈碱性状态时钙的离子化减少，导致低血钙有关。癔症患者由于过度换气引起碱中毒时可出现手足抽搐，患者常伴有头昏、耳鸣、胸闷、兴奋、躁动、手足麻木、呼吸减慢及暂停等。

8. 糖尿病昏迷　可引起局部抽搐及癫痫样发作，多见于高渗性昏迷。由于大量失水，血糖过高，细胞外液呈高渗状态，引起脑细胞内严重脱水所致。癫痫发作亦可见于酮症酸中毒，由于酸性代谢产物及电解质紊乱影响中枢神经系统（central nervous system，CNS）所致。

9. 肝性脑病　癫痫样发作多发生于疾病末期，此期患者已处于深昏迷状态，瞳孔散大，肌张力减低，各种反射消失，昏迷前期出现的扑翼样震颤亦消失。

10. 尿毒症　癫痫样发作是尿毒症的常见症状，发作形式多为全身性抽搐，也可是局限性抽搐，全身抽搐发作前常先有运动不稳、手指震颤、扑翼样震颤及肌颤搐（myokymia）。

11. 苯丙酮尿症　常在一岁以前发病，多为全身性抽搐及婴儿痉挛症，具有反复发作及药物不易控制的特点。脑电图有高波幅棘-慢复合波及高度失律等异常改变，患者常伴精神发育幼稚、皮肤色白细腻、头发呈棕黄色等特点。

（六）心血管疾病

1. 高血压脑病　抽搐发作形式多为全身性，也可为局限性，严重者呈癫痫持续状态，患者多伴有剧烈头痛、呕吐、意识障碍及神经系统症状。

2. 急性心源性脑缺血综合征　各种心血管疾病引起的急性脑缺血、脑缺氧性晕厥，其中部分病例可发生抽搐性

晕厥。抽搐发作时有心脏停搏或心动过速、心动过缓、血压下降等，心电图检查有异常改变。

（七）暴怒惊厥 又称屏气发作，多见于1～3岁小儿，暴怒时出现，严重者与癫痫发作相似，两眼凝视，发呆2～3分钟后来一次深呼吸，片刻后神志立即清醒，继续啼哭，无其他症状及神经系统阳性体征。与癫痫的区别：①发作前有暴怒等诱因刺激；②发作以突然停止呼吸出现发绀为起点，继之才出现抽搐，而癫痫发作则先有抽搐，后出现呼吸暂停。

（八）破伤风 本病的特点是肌肉呈强直性抽搐，以下特点可与癫痫相区别：患者有皮肤及黏膜外伤史，全身强直性抽搐时意识清楚，外界刺激可引起发作，发作间歇期肌肉呈紧张的强硬状态，苦笑面容，张口困难。

（九）狂犬病 狂犬病引起的全身肌肉抽搐仅发生于痉挛期，患者呈角弓反张，但意识清醒，伴随的喉肌痉挛不仅在饮水时出现，无法吞咽，看到水，听到水流的声音，甚至想到水也可发生。

（十）癔症性抽搐 根据发作时意识并不丧失，对外界刺激尚有反应，双眼常紧闭，无舌咬伤及口流血沫等特点。

【诊断与鉴别诊断】

根据病史，临床发作类型，神经系统检查，结合必要的辅助检查，大部分病例可发现相关的病因，明确诊断。

询问病史应注意有无家族史及胎儿期、围生期的情况，有无产伤、头颅外伤、脑炎、脑膜炎、脑寄生虫等病史。查体应注意有无皮下结节、全身性疾病及神经系统局限体征，然后针对所怀疑的病因选择有关检查，如血糖、血钙、脑脊液、脑电图、CT、MRI、PET等。

鉴别诊断可参考分类部分的各疾病特点。

【治疗】

详见本篇第八章第一节“癫痫”。

四、瘫 痪

王 亮

瘫痪（paralysis）是指随意运动的丧失，可由大脑至肌肉的神经传导通路中的任一部位受损引起。根据瘫痪的严重程度，可分为完全瘫痪和不完全瘫痪。根据瘫痪的类型，可分为单瘫、偏瘫、截瘫、四肢瘫或少见的三肢瘫痪。最具临床应用价值的是根据瘫痪的机制和累及部位进行分类：即分为上运动神经元、下运动神经元、神经肌肉接头处和肌肉的损害引起的瘫痪。

1. **上运动神经元瘫痪** 下运动神经元（脊髓前角细胞核脑干运动神经核）以上的运动神经元及其传导束损害所引起的随意运动不能。瘫痪肢体肌张力增高，呈痉挛状态，体检时肌张力有类似“折刀”样改变。腱反射增强或亢进，可出现阵挛，如踝阵挛、髌阵挛等。病理反射阳性（如下肢巴宾斯基征，上肢霍夫曼征等）。腹壁（浅）反射消失。无肌束性颤动和肌萎缩（长期瘫痪后可有失用性萎缩）。一侧皮质脊髓束受损，仅出现病灶对侧肢体瘫痪。一侧皮质脑干束受损时，仅对侧面神经支配的下面部肌肉和对侧舌下神经支配的肌肉出现瘫痪，因其他脑神经运动核由双侧皮质脑干束支配。受双侧锥体束支配的眼外肌、咀嚼肌、咽喉肌、颈肌、胸肌和腹肌在单侧锥体束损害时不受累。在急性严重病变时，由于断联休克作用，可出现迟缓性瘫痪，无病理反射，休克期过后逐渐转为痉挛性休克。

锥体束通路上不同部位损害时瘫痪的特点：

（1）皮质型：因运动皮质呈一长条分布，局灶性病变引起对侧单个肢体、面部的中枢性瘫痪。皮质病变多见于脑肿瘤、动静脉畸形和脑梗死等。

（2）内囊型：内囊区域为锥体束、丘脑皮质束和视放射汇集处，病变时出现对侧偏瘫、偏身感觉障碍、偏盲，即“三偏”综合征，病变微小时亦可仅出现偏瘫。多见于脑血管病。皮质和内囊间的白质病变，瘫痪情况介于两者之间，以对侧一个肢体瘫痪为主，但偏侧肢体均受累，多见于胶质瘤和脑血管病。

（3）脑干型：一侧脑干损害，出现交叉性瘫痪，即病灶侧脑神经麻痹和对侧肢体的中枢性瘫痪。可见于脑血管病和脱髓鞘疾病。

（4）脊髓型：颈膨大以上的脊髓横贯性损害，引起中枢性四肢瘫。一侧脊髓损害，出现对侧肢体偏瘫，无脑神经损害。颈膨大处横贯性损害，因累及前角细胞和皮质脊髓束，出现上肢下运动神经元瘫痪和下肢中枢性瘫痪。在颈膨大和腰膨大之间的横贯性损害则引起痉挛性截瘫，不完全损害时为伸直性截瘫，完全损害时因前庭脊髓束和网状脊髓束等中断，下肢屈肌产生非自主性痉挛，髋、膝、踝关节呈屈曲姿势，称为屈曲型截瘫，预后更差。下部腰骶病变，因此处锥体束已消失，只出现下肢周围性截瘫。脊髓病变多伴损害平面以下感觉障碍和大小便障碍。脊髓半侧横贯性损害引起脊髓半切综合征。脊髓病变多见于炎症、损伤、肿瘤或血管病变等。

2. **下运动神经元瘫痪** 包括脊髓前角细胞、脑神经运动核及其发出的神经轴突受损时出现的肌肉瘫痪。主要特点是瘫痪肌的肌张力降低，肌肉弛缓、松软，肌萎缩，亦称迟缓性瘫痪，可见肌束颤动，腱反射减低或消失，无病理反射；肌电图显示神经传导异常，失神经支配电位，即肌肉静息时有自发性电活动、肌纤维颤动或肌束性颤动电位。

不同部位瘫痪特点如下：

（1）前角细胞损害：仅引起迟缓性瘫痪，无感觉障碍。瘫痪呈节段性分布如第3、4腰髓前角细胞病变引起股四头肌瘫痪和萎缩。急性病变多见于脊髓前角灰质炎；慢性病变见于肌萎缩侧索硬化。

（2）前根损害：与前角病变相似，瘫痪也呈节段性，常

见肌束性震颤。后根多同时受累，伴神经根痛或感觉障碍。病因多为髓外肿瘤的压迫、脊髓膜炎或椎骨病变。

(3) 神经丛损害：神经丛包含运动纤维和感觉纤维，损害后出现迟缓性瘫痪和感觉障碍。损害范围可累及一个肢体或多数周围神经。

(4) 周围神经损害：因大多数周围神经是混合性的，除迟缓性瘫痪外，尚有疼痛、麻木等手套、袜子型感觉障碍和自主神经功能障碍。

3. 神经肌肉接头处病变和肌肉本身病变所致瘫痪　下运动神经元、神经肌肉接头和肌肉组成运动单位，受损所致的瘫痪有相似性，均无病理反射。神经肌肉接头处病变多见于重症肌无力等，其引起的瘫痪呈波动性，肌张力和腱反射正常，无感觉障碍，无肌萎缩，肌电图重复电刺激有明显衰减。原发于肌肉疾病引起的瘫痪，不按神经分布出现，多对称性，多肢体近端受累为主，少数远端为主或远端和近端同时累及。肌萎缩在早期不如肌无力严重，在婴幼儿易漏诊。在肌营养不良症可出现肌肉假肥大。部分肌肉腱反射病变早期多无变化，晚期可降低。尚可出现肌肉本身表现如肌肉疼痛和压痛、肌强直、痛性痉挛和肌肉颤动等。

五、睡眠障碍

朱国行

正常成人的睡眠觉醒周期约 24 小时，其中 2/3 为觉醒期。人们所需的夜间睡眠时间各不相同，睡眠时间随年龄的增大而减少，正常成人少则 4 小时睡眠，多则 11 小时睡眠，平均 7～9 小时。一般非热带地区的人每天睡眠为6.5～8 小时。儿童和青少年睡眠长于成人，年轻人长于老人，老年人和痴呆患者夜间睡眠时间减少而白天常有困倦思睡。

睡眠是一个主动过程。正常人按脑电图、眼球活动、肌电图和自主神经功能等变化，将睡眠分为不同的阶段，每个阶段反映不同的睡眠深度，而且每一阶段的时限也各不相同。每一睡眠周期分为非眼球快速运动睡眠(non rapid eye movements sleep，NREM)和眼球快速运动睡眠(rapid eye movements sleep，REM)，每一周期为 2 小时，其中 NREM 约 60～90 分钟，REM 约 15 分钟。NREM 包括第Ⅰ、第Ⅱ、第Ⅲ、第Ⅳ阶段。

第Ⅰ阶段(stage Ⅰ)又称浅睡期。人进入睡眠，肢体有飘浮感，将睡者唤醒常否认自己入睡。瞳孔大小有缓慢变化，有十分短暂的缓慢眼球不规则运动，瞬目减少。肌电图波幅减低、肌张力降低。脑电图上 α 波减少，有低幅 θ 波和 β 波混合节律。

第Ⅱ阶段(stage Ⅱ)又称轻度睡眠期。在入睡 10～15 分钟内出现，眼球和躯体几乎无活动，肌张力降低、听阈增加，睡眠良好。其中少部分人被唤醒后仍可否认入睡。脑电图有睡眠梭形波，在突然声响时有 α 综合波。

第Ⅲ阶段(stage Ⅲ)也称中度睡眠期。眼球和躯体无活动，不易被唤醒。肌电图完全平坦。肌张力消失。脑电图有睡眠梭形波和高幅慢波。

第Ⅳ阶段(stage Ⅳ)也称为深度睡眠期。脑电图与第Ⅲ阶段不同，梭形波消失，均为高幅慢波。其余的临床和肌电图表现与第Ⅲ阶段相同。

一般成人在睡眠后 30～45 分钟后到达第Ⅲ、第Ⅳ阶段，并可持续数分钟到 1 小时。但大部分儿童睡眠主要处于第Ⅲ、Ⅳ阶段，且长于成人。

REM 睡眠又称为清醒睡眠期。此期继续以上阶段，仍在深睡眠中，但此时出现眼球较快的水平活动。肌电仍抑制，肌张力仍消失。脑电图以 α 波为主，混有低幅快波。此期有自主神经系功能变化，血压升高、呼吸不规则、阴茎和阴蒂勃起。此期醒来能清楚地回忆梦的内容。

在整个睡眠中，第Ⅰ～Ⅳ阶段和 REM 睡眠组成一周期，该周期交替出现。正常一夜睡眠可有 4 个周期，每一周期约为 2 小时。其中 NREM 睡眠 60～90 分钟，REM 睡眠约为 15 分钟。

睡眠障碍(dyssomnia)主要表现为睡眠量和质的变化，如失眠和过度嗜眠症，另一类的表现为睡眠中发生的异常行为变化。常见的睡眠障碍疾病有下列几种：

(一) 失眠　失眠(insomnia)最常见，造成失眠的原因很多，可由于睡眠环境、工作和经济压力、社会应激、疼痛、药物、兴奋剂、疾病(躯体疾病和精神疾病)。

失眠类型有入睡困难、续睡困难和早醒。患者次日感到体力恢复不佳，有焦虑、紧张、不安、压抑感。严重者有心率加快、体温升高、周围血管收缩等自主神经症状。

(二) 过度嗜眠症　过度嗜眠症(hypersomnia)包括下列原发的睡眠疾病，也可由于 CNS 抑制药、甲状腺功能减退等代谢病或各种疾病引起的昏迷前期的表现。

1. 发作性睡病　是一种有典型四联症的疾病，其表现为白天过度瞌睡、猝倒、入睡前幻觉及睡眠瘫痪。所有患者都有白天嗜睡，但其特征在患者间有很大的不同。自动症、遗忘症可作为发作性睡病临床表现的一部分。

白天过度瞌睡系发生在白天的不可抑制的睡眠发作，多在 25 岁前发病，可终身存在，在昏昏欲睡时就进入睡眠中，持续数秒钟到半小时，甚至几周，除睡眠时间不恰当外，没有其他异常。醒后患者精神振作，可有异常饥饿感。每日可发作数次，这种欲睡的感觉至少能通过改变环境和主观努力抗争数分钟。

猝倒发作表现为部分或全部骨骼肌张力突然短暂地(不到 1 分钟)丧失，引起患者跌倒在地。在某些严重的发作中，这种完全不能动而意识非常清楚的病况令患者特别恐惧。不典型者则仅有面肌松弛，头及颏下垂或膝弯曲。

发作性睡病的患者在半醒或未入睡时有睡眠瘫痪和幻觉，这些幻觉主要为视觉(几何图形、人、动物和复杂场面)和听觉症状，少有触觉、嗅觉或味觉现象，大约 1/3 的患者有此症状出现。

2. 梦行症　亦称睡行症或梦游，常见于青少年，入睡后2～3小时发病，突然从床上坐起，自动执行各种简单或复杂的动作，如穿衣、解尿、外出、做家务等。发作期间不易唤醒，持续10～30分钟，次晨不能回忆发作经过。

3. 夜惊　亦称睡惊症，多见于2～5岁儿童，出现在入睡后几小时。患儿突然从深睡中醒来，惊慌失措，大声哭闹，伴有心动过速、出汗、暴怒、瞳孔扩大、呼吸急促、竖毛等，持续1～10分钟，醒后不能回忆，但在觉醒前发作则可能回忆起一种压迫、闷塞或窒息感。

4. 梦魇　亦称为恶梦性焦虑发作，为强烈的梦境所引起的恐惧或躁动状态，患者表现为从睡眠中突然醒来，直接进入急性焦虑发作状态，有跌倒或死亡的恐惧，甚至有心律的窦性停搏，患者突然醒来后，立即完全清楚，能复述恐怖梦境的生动细节，不会出现在梦游和夜惊中见到的无反应的自动性行为，也不出现夜惊中见到的无反应的、不能制止的哭闹和明显的自主神经兴奋的表现。

5. 睡眠窒息　指睡眠经口鼻道的通气障碍，分为中枢性、阻塞性和混合性三种。表现为夜间睡眠中多次发生短暂呼吸暂停，响亮的鼾声突然中止，次晨有头痛。患者常有短颈肥胖者，也有高血压，白天有嗜睡发生，病久后有血中CO_2潴留，右心衰竭、心肌病、红细胞增多症。

6. 睡眠肌阵挛　是指睡眠中周期性腿动（periodic leg movements in sleep），随年龄增长而加频，50岁以上发病者可达40%，表现为睡眠中同时出现的大背屈、足背屈、膝弯曲的刻板、反复的运动组成，这种姿势保持1～2秒，然后放松，隔30秒反复1次，持续数分钟到数小时。患者对这种腿动无感觉，多为同床者所发现。

7. 催眠急跳　在入睡时的催眠期会突然发生一次大幅度的全身抽跳，主要累及腿部和躯体，上肢很少发生，少数人在抽动会感知，但大多数人都由同床者告知。

8. 睡眠麻痹　为睡醒时意识清醒，但发现自己完全不能动弹，似有濒死的感觉，时间十分短暂，数秒或数十秒钟即过。呼吸肌、眼肌和横膈肌不受累。

9. 夜尿　多见于15岁以内儿童，发生于睡眠的前1～3小时，尿床时患者可有全身小扭动。

10. 磨牙　发生于任何年龄，影响同床者睡眠，长期发病可损伤牙齿或造成颞颌关节炎。

11. 快速眼动睡眠行为紊乱（rapid eye movement sleep behavior disorder）　多见于中年男性和60岁以上老年人，60%的患者伴有不同的神经疾病，如痴呆、脑卒中、急性多发性神经炎、多发性硬化（MS）、肿瘤、OPCA和戒酒、停用苯异丙胺和三环抗抑郁剂。表现为从深眠中突然醒来，马上进行狂暴的、攻击或防御性的、并且相当复杂的行为，包括噎塞、拳打脚踢同床者或从床上起来，几乎所有的患者发作时均有损伤，对发作期的行为不能回忆，醒后仅能回忆“做梦”，并为自己辩护，在清醒时一般没有攻击行为。

12. Kleine-Levin综合征　多见于青年男性，呈周期性嗜睡，持续数日或数周，醒后极度贪食。

六、认知障碍

郭起浩

认知是指人脑接受外界信息，经过加工处理，转换成内在的心理活动，从而获取知识或应用知识的过程。它包括记忆、语言、视空间、执行、计算和理解判断等方面。认知障碍是指上述几项认知功能中的一项或多项受损。根据严重度，认知障碍可以区分为轻度认知损害（mild cognitive impairment，MCI）和痴呆（dementia）。

【轻度认知损害】

MCI是正常衰老与痴呆之间的过渡状态。2004年MCI国际工作组提出了MCI广义诊断标准及诊断流程，诊断标准包括：①认知功能障碍，但未达到痴呆的诊断标准（不符合DSM-Ⅳ和ICD-10的痴呆诊断标准）；②认知功能衰退：患者和（或）知情人报告且客观检查证实存在认知损害，和（或）间隔一段时间检查发现有认知功能减退的证据；③基本日常生活能力保持正常、复杂的工具性能力可有轻微受损。

在老年人口中，MCI的发生率约10%～30%；MCI向痴呆的转化率的调查也很多，年粗转化率大多在10%～20%。MRI显示的海马大小、皮质厚度测量可以预测MCI患者易转化为AD。PET显示边缘系统（海马、内侧丘脑、乳头体、后扣带回）的低代谢是遗忘型轻度认知功能损害（aMCI）的特征性表现。近年来，随着分子影像学的发展，新的PET示踪剂如[^{11}C]-PIB、[^{11}C]-SB13和[^{18}F]-FDDNP得到应用，使AD中的老年斑（SP）能够得以观察。在认知功能下降的临床症状出现前，就能对AD患者进行早期诊断，并能动态观察疾病的变化和药物干预后的疗效。基于这些生物学研究，2011年出版的美国国立衰老与AD协会推荐的MCI诊断标准，将MCI诊断标准区分为核心临床标准（core clinical criteria）和临床研究用标准（clinical research criteria），前者的定义与诊断标准已描述如前，后者结合了生物学指标，将MCI区分为3种类型：很可能MCI、有可能MCI和不发展为AD的MCI。目前仅用于发病机制和药物临床试验的研究中。

【痴呆】

痴呆以获得性的、广泛的、通常是进行性的认知功能缺损为主要特征，包括定向、记忆、语言、运用、注意、视知觉和解决问题能力等的减退和不同程度的人格改变，没有意识障碍。

由于诊断标准和不同地区老年人群本身的差异，各地调查的患病率有差异。在欧美各国，65岁以上人群的痴呆患病率为4%～16%，其中阿尔茨海默病（Alzheimer's dis-

ease,AD)占 24%～84%。其发病率一般随增龄而增加,每年约 1%～3%。"九·五"期间,我国北京、上海、成都、西安等地进行的大样本人群调查得到的患病率,55 岁以上为 2.67%～4.60%,65 岁以上为 4.30%～7.30%,其中 AD 为 47%～77%。

(一) 痴呆的常见病因　尽管痴呆的病因非常多,一般认为 AD 是最常见的病因,血管性痴呆是第二个常见的病因。表 23-1-5 有助于临床诊断的分类方法。

表 23-1-5　痴呆的临床分类

Ⅰ. 临床和实验室提示与其他躯体性疾病有关的痴呆:①艾滋病;②内分泌疾病如甲状腺功能低下、库欣综合征和垂体功能低下;③营养缺乏状态如 Wernicke-Korsakoff 综合征、亚急性联合变性(维生素 B_{12} 缺乏)和糙皮病;④神经梅毒;⑤肝豆状核变性;⑥慢性药物中毒(包括 CO 中毒);⑦脑缺氧或长期低血糖;⑧类肿瘤"边缘"脑炎;⑨重金属中毒如砷、铋、金、锰、铜和汞中毒;⑩血液透析所致痴呆
Ⅱ. 有其他神经体征但无明确的躯体疾病的痴呆:①亨廷顿病;②脱髓鞘病如多发性硬化;③脂质沉积病;④肌痉挛癫痫;⑤亚急性海绵状脑病(Creutzfeldt-Jacob disease,CJD)和 Gerstmann-Strauslier-Scheinker 病;⑥小脑性共济失调;⑦皮质基底节变性;⑧伴痉挛性截瘫的痴呆;⑨进行性核上性麻痹;⑩帕金森病;⑪肌萎缩性侧索硬化症;⑫血管性痴呆;⑬脑肿瘤或脓肿;⑭脑外伤如慢性硬膜下血肿、脑挫裂伤和中脑出血;⑮路易体病;⑯正常颅压脑积水或阻塞性脑水肿;⑰进行性多灶性白质脑病;⑱ Marchiafava-Bignami 病;⑲脑肉芽肿和血管炎;⑳病毒性脑炎
Ⅲ. 仅有痴呆的各种表现、缺乏其他疾病的症状和体征:①AD;②额颞叶退行性变包括额颞叶痴呆、语义性痴呆和原发性进行性失语;③艾滋病;④尚未归类的退行性疾病

(二) 痴呆诊断　对认知功能障碍包括痴呆患者的诊断检查包括病史、一般身体检查、精神状态检查、神经系统检查和实验室检查。

1. 病史　因为痴呆意味着认知功能减退,询问和检测患者减退前的认知水平是重要的,个人史中应该记录患者的教育程度。

2. 一般身体检查　一般身体检查可发现痴呆在各系统的表现,有助于病因学诊断。

3. 精神状态检查　精神状态检查有助于确定患者是意识水平障碍还是意识内容紊乱;认知功能障碍是全面性的还是局限性的。

4. 神经系统检查　导致痴呆的某些疾病可影响视觉、协调运动或感觉功能等。识别这些有关的神经异常有助于作出病因学诊断。

5. 实验室检查　实验室检查有助于识别痴呆的病因。具体的各种痴呆的诊断标准见相应章节。

(三) 鉴别诊断

1. 可治疗的痴呆病因　如正常颅压脑积水、颅内肿瘤、维生素 B_{12} 缺乏、甲状腺功能低下和神经梅毒等。因为治疗能阻止或逆转智力减退,故正确诊断尤其重要。

2. 痴呆的其他重要病因　亨廷顿病(HD)所致痴呆的患者及其家属应作遗传咨询,如诊断为克雅病和艾滋病所致的痴呆综合征,患者应隔离以防传染。

3. 有争论的痴呆病因　有些常被认为是痴呆病因的疾病并不直接导致痴呆。比如,原发性酒精性痴呆就有争议,因为酗酒患者的痴呆也许是头部外伤或营养缺乏等相关问题的后果。

4. 假性痴呆　这个概念目前已较少使用,这是因为单纯抑郁导致痴呆较少见,而长期抑郁可产生一定程度的认知损害,所以,应对痴呆患者的情绪进行评估与干预,是否为"假性痴呆"需要随访确定。老年人中的药物中毒,常作为痴呆病因引用,实际上它导致急性意识模糊状态,而不是痴呆。

痴呆的防治与病因相关,见相应的痴呆类型的章节。

七、言语障碍

吕传真

"言"指说、讲,"语"指表达,沟通的文字、符号及其理解。言语障碍包括由中枢神经病变引起的语言形成不能,表达不能和理解不能,以及构音器官、周围神经和肌肉病变所引起的言语表达不良或不能两大部分。临床表现的失语、失读、失认、失声、词盲、词聋等症状常因没有阳性的躯体神经损害体征,被误认为功能性疾病,应引起临床医师重视。

(一) 失语(aphasia)　失语是一组大脑皮质损害综合征,根据到皮质损害的部位可分为前半球性失语和后半球性失语,大脑外侧裂周性失语和非外侧裂性失语;根据临床表现的语言表达式,复述,理解,命名和书写功能等又可分为 Broca 失语,Wernicke 失语,传导性失语,全失语,命名性失语,皮质下失语等。

1. 外侧裂周性失语

(1) Broca 失语:亦称表达性失语或前部失语。言语表达很不流畅,留实词,连接词减少或消失,口语理解相对完好,但对句法结构及序列性理解有障碍。复述明显受损。有明显的失读,可出现意念运动性失用症。大多数伴有大脑病变引起的不同程度偏瘫。病变位于优势侧额叶后下部,属大脑中动脉供血区。

(2) Wernicke 失语:亦称为感受性失语、后部失语等。言语流畅,构音良好,有错语,字量可少于正常或过多(多言癖),言语内容改变明显,错语性替代量多,常伴口语理解障碍,复述障碍。典型的病变累及优势侧半球颞叶的后上部,由大脑中动脉下支供血,称为 Wernicke 区。

(3) 传导性失语症:由优势半球岛叶、颞叶缘上回的中弓状纤维受损,使言语感受区与言语运动表达区的联系中

断所引起。有明显复述困难，特别是较长的词组及语句，表现为字词处理障碍，自发言语基本上流畅，可有错语替代及找词中断。多数有朗读异常，但会理解书面材料，听语理解基本正常。一般很少或无神经系统体征。

（4）完全性失语：病变累及言语优势半球的侧裂周围区时，起初患者呈缄默，后来稍有恢复到有一些词语可表达时，才被认为失语。非流畅性，理解严重受限，不能复述，失命名、失读或失写，常相对保留其非词语性语言，如姿势、韵律功能。可完成某些自动言语活动（如序列性字词）。多数患者伴偏瘫、偏身感觉丧失，有完全或部分性右侧视野同向缺损。大多数病例的病变广泛，累及优势半球侧裂部前后方，包括 Broca 区、Wernicke 区及侧裂周围区，甚至损害深部内囊、基底节及（或）丘脑。

2. 非外侧裂性失语　系大脑皮质的病灶不在外侧裂周围者所出现的失语，它包括：

（1）命名性失语：患者自发语言流利，复述基本正常，听、写、阅读均正常，唯一异常表现为无法叫出物体的名称，但能理解物品用途，提示可回忆。此型失语常见于优势半球的颞叶或颞枕皮质病变。

（2）经皮质性失语：临床可分为经皮质运动性失语，经皮质感觉性失语和经皮质混合性失语。前者表达不流利，语法错误多，命名，书写等困难，常与额叶旁中央运动副区病变有关。经皮质感觉性失语则表现为空话，错话连篇，理解困难，命名不能，常见于顶枕颞交界处病变和 Alzheimer 症。

（3）单纯性词聋、词盲：分别见于主侧颞叶和枕叶病变。前者表现为无法理解和复述听到的语言，但自发语言和书写多数正常。后者表现为患者能抄写，自发书写或听写，能理解，复述，但却丧失朗读的能力和理解文字的意义，亦不能匹配颜色与文字的关系。

（4）失读和失写：常由左侧半球角回或顶叶弥漫性病变引起，患者丧失已掌握的文字阅读和书写文字的能力。

（二）构音障碍（dyslalia）　指发音肌的肌力减弱或瘫痪、肌张力改变或协调不良，引起发音不准、声韵不均、语流缓慢和节律紊乱。

1. 弛缓性构音障碍　因发音肌本身的肌病，或支配发音肌的下运动神经元损害引起发音肌的弛缓无力。临床主要表现为：①说话慢，语音不清，但无错词，错语，亦无正常语言韵律；②说话短句，伴流涎，鼻音以及下运动神经或肌肉疾病的证据；③不伴中枢神经的脑、小脑、脑干病损的神经体征。此类构音障碍可见于多脑神经病变、吉兰-巴雷综合征、进行性延髓麻痹、重症肌无力、肌营养不良、多肌炎以及颅底肿瘤和颅颈交界处先天畸形等。

2. 痉挛性构音障碍　由于支配发音肌的双侧皮质延髓束（上运动神经元）损害，使口舌唇肌的肌张力增高、肌力减弱而引起，亦称假性延髓麻痹。说话延缓，涩滞费力，音轻声低，鼻音较重。无肌萎缩，常伴强哭强笑，下颌反射亢进，掌颏反射阳性，常见于双侧内囊病变，亦见于运动神经元疾病、脑炎、脑缺氧后遗症、慢性乙醇中毒等。

3. 失协调性构音困难　系由于中枢神经病变引起的发音，构音器官的功能障碍，临床表现为：①语调和节奏异常，音量不能控制，可表现为爆破性言语，或称吟诗状言语；②语音低沉，表达不清或重复语；③伴有明确脑干，小脑和（或）基底节病损的神经系统阳性体征，如共济失调，肌张力过低或增高，表情呆滞，两手震颤；④或伴明显认知障碍等。常见于：①各种原因所致的小脑及小脑相关的疾病，如遗传性共济失调、MSA、HD；②帕金森病（PD）和帕金森病综合征；③AD、皮质下痴呆等。

（三）其他言语障碍

1. 失声　失声为具有正常的发音器官和正常的大脑皮质而发不出言语的声音。失声可为功能性亦可为器质性。主要临床表现为患者正常语言的口型和气流，但没有声音表达，文字交流正常或受损，但多数人可用其他方式表达。失声者应作详细的发音器官特别是声带检查和神经心理检查以明确病因。

2. 失聪　系指语言器官正常，但患者听不到和听不懂语言的内容而无法进行语言沟通。失聪可为先天性、继发性和大脑半球功能性疾病引起。先天性者何时起病不清，但可理解文字、画形、手势等表达；后天性者可为外周或中枢病变所引起，发病缓慢或突发，常有病因可查；功能性者起病突然，应作详细体格检查和辅助检查予以明确。

3. 失认（agnosia）　系指对某物体和人物失去认识能力。临床表现有视觉失认，听觉失认和躯体失认。视觉失认系指对环境、物体、人物的失认，可出现似曾相识，失地理概念等症状。听觉失认，系指对熟悉的声音不能辨认，甚至对家人的声音亦不能辨认。躯体失认常为右顶叶病变，患者对自己左侧肢体不认识，或表述为别人肢体，或认为不存在瘫痪等。失认症状常见于脑卒中和顶叶受损的皮质病变和 AD 患者。

4. 失用（apraxia）　系指患者对原来熟知的技巧动作不会做，临床表现为：①肢体失用：患者四肢肌力正常而不能步行，不能刷牙，肢体动作速度，技巧均有明显障碍；②衣着失用：表现为穿衣，穿裤不能，或上下倒置，裤子当衣服穿等；③工具性失用：如知道是钥匙，但不会用于开门和锁门。失用常见于脑血管病、AD，亦见于功能性疾病，应予注意。

语言障碍的诊断首先必须明确是失语症还是构音障碍。若为失语者，参见神经系统检查的失语检查，根据自发语言、对话、阅读理解和复述等四大项目的检查结果，结合神经系统体格检查的阳性结果，借以判断失语的类型与病变部位。诊断过程中应特别注意与功能性疾病鉴别，亦应特别注意将失语症状误诊为精神症状的情况。

八、脑 死 亡

洪　震

"死亡"系指机体生命和新陈代谢的终止。脑死亡是数

十年来国际上讨论非常热烈的一个问题。

(一) 定义 脑死亡(brain death)的提出已经有五十余年的历史。法国学者 Mollaret 和 Goulon1959 年在第 23 界国际神经病学会上首次提出"昏迷过度"(Le coma depasse)的概念,并报道了 23 个病例,开始使用"脑死亡"一词。第 22 届世界医学大会(1968 年)上,美国哈佛脑死亡定义审查特别委员会提出"脑死亡是包括脑干在内的全脑功能丧失的不可逆状态",并提出第一个脑死亡诊断标准。由此,脑死亡定义为:脑死亡是包括脑干在内的全脑功能不可逆转的丧失,即死亡。

(二) 脑死亡的判定 脑死亡的诊断是一个严肃、复杂的问题。迄今为止,国际上已有三十多个诊断标准,其中哈佛标准比较有代表性,它包括:深昏迷、脑干反射消失、自主呼吸停止和脑电静息。1995 年美国神经病学会制定了脑死亡具体的操作指南。1999 年和 2003 年中华医学会组织了脑死亡标准(草案)专家研讨会,并于 2004 年提出了我国脑死亡临床标准(讨论稿)如下:

1. 先决条件

(1) 明确昏迷原因:原发性脑损伤包括颅脑外伤、脑血管疾病;继发性脑损伤主要指缺血缺氧性脑病,如心搏骤停、麻醉意外、溺水窒息等。昏迷原因不明者不能实施脑死亡判断。

(2) 排除各种原因的可逆性昏迷:如急性中毒(一氧化碳、镇静安眠药、麻醉药、精神药物、肌肉松弛剂等)、低温(肛温≤32℃),严重电解质及酸碱平衡紊乱,代谢及内分泌障碍(如肝性脑病、尿毒症脑病、非酮性高血糖高渗性昏迷)。

2. 临床判定

(1) 深昏迷:结果判定:GCS 评分为 3 分。

(2) 脑干反射消失:包括:①瞳孔直接和间接对光反射消失;②角膜反射消失;③头眼反射消失,眼球固定不动,没有向相反方向的运动;④前庭眼反射(温度试验)消失;⑤咳嗽反射消失。

(3) 自主呼吸停止,并经自主呼吸诱导试验证实者。无呼吸试验如下:

1) 先决条件:中心体温大于 36.5℃,收缩压大于 90mmHg,最初的 6 小时需要补足体液,保持动脉 CO_2 分压大于 40mmHg,动脉氧分压大于 200mmHg。

2) 断开呼吸机。

3) 将气管插管插到隆嵴前,以 6L/min 的速度供给纯氧。

4) 注意观察呼吸运动。

5) 8 分钟后测动脉血气,并连接呼吸机。

6) 如果在这段时间内患者没有自主呼吸,CO_2 分压大于 60mmHg(或者高于基础值 20mmHg),则无呼吸试验为阳性。

7) 如果在试验中,患者血压下降、收缩压小于 90mmHg,或者血氧饱和度下降,或者出现心律失常,则必须马上重新连接呼吸机,并且同时测血气,如果 CO_2 分压大于 60mmHg(或者高于基础值 20mmHg),则无呼吸试验为阳性。

上述三项全部具备,持续观察 12 小时以上,并于 12 小时后重复证实者。

3. 实验室检查

(1) 脑电图:出现脑电图平直,不出现>2μV 的脑波活动。操作时需要满足以下技术标准:

1) 至少 8 个头皮电极,包括重要脑区的参考导联描记。

2) 电极间电阻 100~10 000Ω 之间。

3) 应测试整个记录系统的完整性。

4) 为增大波幅及获得源于脑深部结构的电场,电极间距至少大于 10cm。

5) 敏感性要增大到 2μV。

6) 时间参数 0.3~0.4 秒。

7) 应用监测技术,同时记录心电图。

8) EEG 对外源性刺激的反应性试验。

9) 记录时间至少 30 分钟,6 小时后重复检查以证明为不可逆,如果无相应的大脑疾病,也不能做药物筛查,需观察 72 小时,以评定可逆性。

10) 有资格的技术人员描记。

(2) 正中神经短潜伏期体感诱发电位(SLEEP):P_{14} 或 N_{18} 等电位消失。操作时需要满足以下技术标准:

1) 电极的放置:通常采用盘状电极,按国际 10~20 系数放置。

2) 滤波频率:30~3000Hz。

3) 分析时间:通常为 50 毫秒。

4) 刺激技术:①刺激参数:方波脉冲刺激,持续时间 0.1~0.5 毫秒;刺激频率 2~5Hz;②刺激强度:阈刺激强度(以诱发该神经支配的肌肉轻度收缩的强度为宜);③刺激部位:腕横纹中点上 2cm 正中神经走行的部位。

5) 操作要求:①安放电极时必须使其与头皮之间的阻抗<5kΩ;②受试者的体温正常(低温可使潜伏期延长);③每侧测定至少重复 2 次;④间隔 12 小时以同样条件重复测定。

(3) 经颅多普勒超声(transcranial Doppler,TCD)

1) 在双侧大脑中动脉、颈内动脉虹吸段、椎动脉和基底动脉中的任何两条动脉记录到:①回荡波;②收缩早期针尖样血流;③无信号。

2) 颅外、颈内动脉起始部和椎动脉起始部记录到回荡波。

3) 重复检测均有上述频谱改变。

4) 除外颅内压变化的干扰。

(4) 其他方法

1) 阿托品试验:1975 年提出用阿托品试验来评定脑死亡。理论基础是脑死亡患者的心脏对阿托品缺乏副交感

反应。方法是静注阿托品 3mg，如果心率增加超过 3%，表面脑干的心跳中枢仍有功能，不能判定为脑死亡。在做阿托品试验时，同时要辅以 TCD 或 SEP 检查，不能以单一阿托品试验结果来判定脑死亡。

2）核素扫描检查：指单光子 CT 断层扫描（SPECT）和正电子断层扫描（PET），其功能也是判定脑血流停止。方法是静注放射性核素^{99m}锝或葡萄糖^{16}，如核素只停留在颅底而不能进入颅内，说明脑血流已经停止，可判定为脑死亡。然而此方法也需搬动患者，在核医学检查室内实施，仪器设备昂贵，一般医院不易添置，方法又不易为家属所接受。

3）数字减影血管造影（digital substraction angiography，DSA）：DSA 在脑死亡时表现为造影剂停留在颅外而不进入颅内，是判定脑血流停止的"金标准"。但操作时需要搬动患者，有创伤性，另外要有良好的放射科设备，要有专业人员等。故专门为处于脑死亡状态下的患者做 DSA 就十分困难。

2009 年 Wijidick 等对 1995 年制定的脑死亡操作指南进行回顾，得出以下一些经验：10 多年间没有患者被诊断为脑死亡后出现病情逆转的；脑死亡患者可以出现肢体活动，这些活动与脊髓存活有关；无呼吸试验总体是安全的。

（三）脑死亡诊断的权限和程序 脑死亡的判定医师数各国很不一致，我国初步规定：①按脑死亡标准对患者实施脑死亡诊断的医师必须具有法定资格证书；②每例脑死亡的诊断，必须由两位获资格证书的医师在"脑死亡确认书"上签字并报呈本医院分管院长。分管院长对脑死亡无异议，在"脑死亡确认书"上签字确认脑死亡后，脑死亡生效。分管院长对脑死亡有异议，须另指定两名具有资格证书的医师对患者进行复查。经该两位医师同时签署确认的脑死亡意见，并报呈本医院分管院长批准，脑死亡即生效。两名指定复查医师仍不能确认脑死亡，由院长召集医院脑死亡鉴定委员会进行审议，脑死亡鉴定委员会需三分之二成员参加，并获会议参加者三分之二以上人员确认，脑死亡即生效。我国由于幅员辽阔，各地经济文化发展和医疗水平参差不齐，故对脑死亡的程序有更严格的规定是完全必要的。

（四）脑死亡诊断的管理问题 脑死亡的诊断必须按照国家卫生部颁布的有关法规进行严格管理。诊断脑死亡的医师必须经国家卫生部及委托的机构培训和考核，合格者由国家卫生部统一颁布资格证书，参加培训的医师必须具有副高级以上职称，并是神经内科、神经外科、麻醉科、ICU 的专科医师；实施脑死亡的医疗单位须是地方级以上医院，并得到省级以上卫生行政机构批准，获得实施脑死亡诊断的特别许可证。获实施脑死亡诊断特别许可证的医院，在实施脑死亡标准以前，必须成立脑死亡鉴定委员会，并得到省级以上卫生行政部门批准，方能实施。医院的脑死亡鉴定委员须由 7 名以上获得资格证书的医师组成。

实施脑死亡诊断有利于有限卫生资源的合理使用，更重要的是因为脑死亡是科学和事实，接受脑死亡标准是对生命的真实尊重。

第三节 神经系统特殊检查的指征与应用

吕传真

神经系统特殊检查（special examination of nervous system）在神经疾病的诊断中具有极其重要的意义。现就数种特殊检查的指征和意义简单介绍。

一、神经影像学检查

神经影像（neuroimage）学检查，包括常规 X 线、计算机断层扫描、磁共振检查和血管造影等内容。

（一）头颅平片检查 是一种经济简便的检查手段。虽然目前应用很少，但仍有它一定的地位：①可以直接诊断疾病，如颅骨缺损、听神经瘤的内听道扩大、垂体瘤的蝶鞍扩大、鼻窦炎、肿瘤浸润骨质破坏的直接证据。②脑内钙化为脑囊虫病、脑膜钙化为结核性脑膜炎、脑膜癌病，颅骨指纹增多提示慢性颅内压力增高等疾病提供间接证据。

（二）血管造影（angiography） 神经科应用的血管造影有脑血管造影（cerebral angiography），脊髓血管造影和颅内静脉窦造影。方法有颈动脉穿刺注射造影剂和股动脉穿刺、导管插入并注入造影剂显示脑血管的方法，前者已不采用，后者称为数字减影血管造影术（DSA）。DSA 技术可显示颅内动脉，亦可选择脊髓节段进行显影，后者即"脊髓血管造影"。由于造影图像经计算机处理，因此血管不与颅骨重叠，显影清晰，并有实时成像的特点，造影剂用量亦少。DSA 技术适用于：①颅内和脊髓血管病，颅内动脉瘤，动静脉血管畸形和缺血性卒中的脑血管狭窄和闭塞；②蛛网膜下腔出血患者病因检查；③颅内肿瘤血供情况的了解，或颅脑外伤者血肿位置的确定。

血管造影的主要缺点和局限性为不适用于：①碘剂过敏者；②出血倾向或严重肝肾功能损害；③甲状腺功能亢进；④患者不能良好合作者。此外，血管造影技术仅提供较大脑血管脑血流供应血管的情况，不提供该区域小血管病和脑组织的功能情况，亦不能提供非血管性病变的信息。

（三）电子计算机 X 射线断层扫描 电子计算机 X 射线断层扫描技术（computed tomography，CT）用于神经系统疾病检查的有：

1. 平扫 CT 主要用于颅脑及头面部病变的诊断，如鞍区、鼻窦区病变的扫描。

2. 薄层 CT 以获取 1.5mm 的断层图像，用于垂体瘤、内耳疾病的检查。

3. 增强 CT 指血管内注射药物后再作 CT 扫描。根据组织血供和血脑屏障破坏的情况显示病灶的范围。脑肿瘤、炎症病灶、血管性病变常有增强改变。

4. 灌注 CT（CTP） 注射造影剂后，应用定时或手控方

法对需检查病灶进行连续扫描。根据扫描结果计算脑血流量(CBF)、脑血容量(CBV)和血流平均通过时间(MTT)，并以这些参数评价脑组织的灌注状态。

5. CT血管造影(CTA)　注射造影剂后，对所需检查区域作血管重建扫描，显示脑血管的形态。常规用于颅脑动脉狭窄、动脉瘤及其他脑血管病的检查与诊断。

(四) 磁共振成像　目前用于神经系统疾病检查的磁共振有下列数种：

1. 普通磁共振成像(magnetic resonance imaging, MRI)　适用于颅内和脊髓病变的常规检查。用于脑梗死、颅内肿瘤、癫痫、炎症、脱髓鞘性疾病，神经变性和骨骼肌肉疾病的诊断。

2. 弥散磁共振成像(diffusion weighted magnetic resonance imaging, dMRI)　用于急性脑梗死的早期，亚临床卒中、小卒中、神经变性疾病的诊断，亦用于癫痫发作后的定位诊断。

3. 磁共振灌注成像(perfusion weighted magnetic resonance imaging, PMRI)　在常规MRI或dMRI后注射造影剂，利用血流灌注原理，了解病灶区的血液容积，是了解脑梗死后脑血供影响程度的良好手段；与dMRI同时使用，可清晰了解病损区与低灌流区的范围(mismatch area)，确定半暗区，为早期溶栓治疗提供指征。

4. 磁共振血管造影　有磁共振动脉造影(magnetic resonance angiography, MRA)和磁共振静脉造影(magnetic resonance venography, MRV)两种，系为利用血流与颅内外其他组织中弛豫时间的不同，构建出脑血管的图像。目前已广泛应用于颅内血管病，脑动脉硬化、动脉瘤、AVM和颅内静脉血管病的诊断。

5. 磁共振波谱分析(magnetic resonance spectroscopy, MRS)　利用MRI分析脑组织内乳酸(lactate)，兴奋性氨基酸-谷氨酸(glutamate)，肌酸磷酸激酶(creatine phosphokinase, CK)，以及烟酰胺腺嘌呤(nicotinamide adenine, NAA)的含量和比值，用于癫痫、神经变性病、颅内肿瘤和急性脑梗死后的功能分析。

6. 弥散张弛磁共振成像(diffusion tensor magnetic resonance imaging, DTI)　显示脑白质内各种传导束、纤维联络的有效手段，用于颅内病灶对神经传导束影响程度，脑卒中累及范围，MS，老年痴呆等诊断与随访。

7. Bold功能磁共振(Bold-functional magnetic resonance imaging, Bold-FMRI)　应用Bold软件系统进行脑功能的磁共振扫描。该系统能正确定位各脑功能区。目前用于神经外科导航手术，手功能，脑的工作记忆，认知功能和各脑区联络的临床和研究中。

二、神经电生理检查

(一) 脑电图　脑电图(EEG)是通过记录大脑皮质生物电活动的技术，是研究大脑功能状态的主要电生理工具。目前广泛用于临床的有经头皮记录的16导、32导、64导、128导的普通脑电图，24小时脑电图，视频脑电图，皮层电极，深部电极脑电图等。记录过程中可采用各种诱发试验：①睁闭眼试验；②间歇性闪光试验；③过度换气；④睡眠诱发试验；⑤睡眠剥夺；⑥药物(贝美格，戊四氮等)试验等。

1. 正常的脑电活动　分为下列数种波形

(1) α节律：在安静闭目描记时出现，频率为8～13次/秒，波幅为10～100μV，顶枕部波幅最高。睁眼和其他感觉刺激或精神活动时消失。儿童在发育成熟阶段逐步出现。节律，随年龄增长，α节律逐步增加。老年人，随年龄增加节律呈逐渐减慢趋势。

(2) β波：分布两半球额部，频率为13次/秒以上，波幅在30μV以下。2%的正常人中可见。苯巴比妥，苯二氮䓬类(地西泮等)药物可增加β电活动和节率。

(3) θ波：属于慢活动(慢波)，4～7次/秒，是正常儿童的主要脑电活动，随年龄增长，该活动逐步减少。正常成年人有少量θ波，波幅为10～30μV之间，以颞部为最常见。

(4) δ波：为慢波，3次/秒，约7%～11%的正常人中可以出现低幅慢波。正常人的脑电记录中，不应当出现弥漫性慢波。睡眠过程中，当深睡期可出现高波幅的δ波。

2. 脑电图检查可应用于下列情况

(1) 癫痫的诊断、鉴别诊断和药物治疗的监视：癫痫患者的脑电图异常表现有：①棘波；②尖波；③多棘波；④暴发性快节律；⑤每秒3次的棘慢复合波(spike and wave)；⑥高度节律失常等。这些癫痫波形的出现，统称为痫样放电。

(2) 颅内占位病变：幕上病变中75%～90%有异常改变，可根据脑电图异常定位病变部位。幕下，特别是后颅凹的占位病变常出现弥漫性或阵发性额部慢波异常。中线占位，脑电图检查异常较少，鞍区或上脑干，丘脑等中线深部占位病变，亦可见对称性阵发性异常放电的脑电图改变，但无定位诊断之价值。

(3) 脑血管疾病：蛛网膜下腔出血的患者，多数脑电图正常，若伴血肿形成则可出现局灶性δ波。脑内出血患者可有颅内占位病变样脑电图改变，并随血肿吸收和病情改善而脑电局灶性改变亦逐步改善。缺血性脑血管病的小脑梗死者脑电正常或有些θ波，大块脑梗死者出现局灶性改变，并随脑血流的改善而脑电图的慢节律有所改善。

(4) 颅内感染性疾病：包括病毒、细菌的颅内感染，脑膜炎和脑炎患者均以轻度弥漫性脑电图改变。昏迷时两侧半球出现弥漫性θ波和δ波。局灶性颅内感染者出现局灶性θ波和δ波。进行性痴呆患者出现三相波时，可提示CJD的诊断。

(5) 某些内科疾病的脑电图常无特征意义改变。例如：Wernicke脑病者表现为两侧弥漫性同步或不同步的慢波。血氨升高，特别是肝性脑病者，轻度时有较多的4～7

次/秒θ波；中度时出现弥漫性同步三相波；深度昏迷时三相波消失，并转为不同步的δ波。心脏停搏后脑缺氧者，弥漫性δ波和θ波。慢性肺功能衰竭者，可有θ波和少量δ波，严重缺氧者出现δ波。肾功能衰竭者α节律消失，两侧半球，尤其是额部弥漫尖波或慢波。

（6）睡眠障碍者的分类和治疗的指导。

（7）脑死亡的判断。

（二）肌电图

肌电图（electromyography，EMG）是以针性电极插入骨骼肌肉，记录和观察插入电位，静息电位，肌肉轻度和重度收缩时的肌肉电活动的变化。亦可以应用圆形针电极插入到两根肌纤维之间，记录单根肌纤维的兴奋传递，称为单纤维肌电图（single fiber electromyography，SFEMG）。

1. 正常肌电图

（1）自发电位：正常肌肉中极少能在终板以外记录到自发的肌电图活动。在神经肌肉兴奋传导正常时，终板外不应当记录到电活动，但在4.3%的肌肉中可能记录到少量自发的纤颤电位。

（2）随意肌收缩肌电图：肌肉收缩时，所有肌肉均能产生动作电位。一个运动神经元支配数十至数百根肌纤维。一个运动神经元范围内肌纤维收缩到产生的电位称为运动单位电位（motor unit potential，MUP）。正常人的不同肌肉中的MUP大小不同，因此在做肌电图时均应测定平均时限、平均波幅和多相波（4个以上的波形）的百分比。

募集现象是指肌肉在用力收缩时MUP多少和它发放频率的快慢。在弱收缩时，多为Ⅰ型纤维的MUP发放，其频率为5～15Hz。重收缩时，除Ⅰ型肌纤维兴奋外，Ⅱ型纤维亦参与，加入该纤维的MUP。因此在用力收缩时，肌电图上出现快速发放的密集的MUP，分不清楚波形和电位，这组肌电图称为干扰相。干扰相的密集程度与MUP发放数量有关。临床上尚可以借此推测神经髓鞘脱失程度和判断疾病的性质。

2. 异常肌电图

（1）神经损伤：神经损伤早期，受累神经支配的肌肉自主收缩时电活动消失（完全损伤），或MUP减少（不完全损伤），但插入电位正常，无纤颤电位。神经损伤后，异常肌电图最早于受伤后8～14天出现，表现为插入电位时或电极移动时出现短暂的纤颤波；2～4周后出现自发性纤颤电位，并持续至肌肉完全萎缩或重新神经支配。部分性失神经支配者，常在一年后自发纤颤电位消失。因此，自发性纤颤电位可作为神经支配是否完整或是否重获神经支配的有效电生理参数。

（2）肌肉疾病：肌肉疾病的肌电图常可表现为下列异常：①插入电位异常：当电极轻度移动时就可见到许多棘波和正相波，波幅忽大忽小，频率忽快忽慢，并逐步趋向消失。②运动单位增多，静止时没有纤颤波和束颤波，重收缩时多相波增多，波幅减低，时程缩短，用力收缩时动作电位数要比正常时多，多呈干扰相肌电图。在肌肉疾病的诊断中，强直电位的出现或强直样放电（变形重复放电）具有特征诊断意义。相反，巨大MUP（高波幅、高电压）的出现，往往提示脊髓前角运动神经元损害的证据。

（三）神经传导速度 神经传导速度（nerve conduction velocity，NCV）是指记录神经纤维兴奋传导的速度。NCV的测定受肢体温度影响，在29～38℃之间，每增高1℃，传导速度增快2.4m/s。在降低肢体体温时，每降低1℃，末端潜伏期延长0.3ms。所以检查时，要求室温控制在25℃左右，肢体温度控制在34℃为宜。下肢NCV比上肢慢，远端比近端慢。NCV亦随年龄而异，3～5岁儿童为成年人的一半，30～40岁以后传导速度开始减慢，60岁时，平均减慢10m/s。NCV的测定分为运动传导速度（MNCV）和感觉神经传导速度（SNCV），这两种传导速度的测定为周围神经病的轴索损害，或以脱髓鞘性损害的鉴别诊断提供重要参数。

（四）重复电刺激 系指刺激神经近端，在远端记录复合动作电位（compound muscle action potential，CMAP）。通常以3Hz、10Hz和30Hz刺激，记录CMAP的改变，3Hz刺激后CMAP衰减10%以上为阳性，30Hz刺激后CMAP增加200%可为Lambert-Eaton综合征诊断依据。

（五）诱发电位 诱发电位（evoked potential）系指应用刺激视觉、听觉或躯体感觉后所记录到的脊髓、脑干或大脑皮质的一组神经元或神经束的电位活动。由于应用视觉、听觉刺激后，由头皮上记录的诱发电位极其微小，约为0.5～20μV之间，所以需要在叠加100～1000次刺激后的记录才能分析和判断。目前临床广为应用的诱发电位有视觉诱发电位（visual evoked potential，VEP），脑干听觉诱发电位（brain stem auditory evoked potential，BAEP），躯体感觉诱发电位（somatosensory evoked potential，SEP）和运动诱发电位（motor evoked potential，MEP）。

1. 视觉诱发电位 是应用电视屏或普通棋盘翻转刺激，于枕部头皮记录诱发电位。检查时，令患者注视不断翻转棋盘屏或电视屏，枕部可记录到一个三相波，电位中的正波潜伏期为95～115ms，称为P_{100}，该波潜伏期延长，提示视交叉前的视神经有传导障碍。若在枕中央或左右枕部同时记录诱发电位则可分析VEP异常是交叉性还是非交叉性，交叉性VEP异常提示视交叉前病变，非交叉性VEP异常提示视交叉后病变。VEP检查是视神经和视束通路中亚临床病变早期诊断的主要手段，用于视神经炎、视神经脊髓炎（NMO）、MS的辅助诊断。

2. 脑干听觉诱发电位 系指应用耳机发出拍击声音，作为刺激，在头皮部记录经听觉通路传导所诱发的电位，该电位波幅远比VEP小，仅为0.5μV。BAEP可以记录到7个波，其中有5个波反映脑干中特定的神经发生源，Ⅰ波代表听神经，Ⅱ波代表耳蜗核，Ⅲ波代表橄榄核，Ⅳ波代表外侧丘系，Ⅴ波代表下丘脑，Ⅵ波和Ⅶ波代表皮质听觉中枢，但是这种代表不是绝对的。临床上，BAEP常按潜伏期长短

将其分成三个部分。前 50ms 的前 10ms 内，波幅很小，它反映听神经和脑干的电活动；其后的 12～50ms 间为后成分，它反映丘脑非特异核团，内侧膝状体和听觉皮质的电活动。刺激后 100ms 出现负波称 N_{100}，160ms 时有一个正波，称为 P_{200} 又称为后成分，该两波反映大脑皮质投射区的电活动。根据波形出现的完整性和潜伏期时间的改变，可以有效地为病变损害的部位，听神经或脑干损害提供证据。目前 BAEP 用于桥小脑角肿瘤诊断，手术监视，脑干脱髓鞘及血管性疾病的诊断和动态监视。亦用于昏迷患者脑功能检查。

3. 躯体感觉诱发电位　应用肢体（上肢或下肢）的轻微电刺激后，头皮部记录到诱发电位，它反映感觉通道中周围神经干，脊髓后束和有关神经核，脑干、丘脑放射冠以及皮质感觉区的功能和电活动。因此，该检查仅提供周围神经，脊髓病损的证据，可作为病情演变和外科手术的监视手段，但不能提供疾病性质的信息。

4. 运动诱发电位　与前述数种诱发电位不同，它应用快速高电压或磁刺激器刺激头皮运动区范围，于肢体肌肉（通常为手肌）记录肌肉的动作电位。MEP 反映运动皮质刺激后，兴奋从大脑皮质，经脑干、脊髓前角、运动神经根到达肌肉的神经通路，它可以反映皮质延髓束、皮质脊髓束的传导、脊髓前角运动神经元病变的情况。若能分段刺激，则可区分中枢与周围神经病损的可能。目前常用于运动神经元疾病的诊断和颈椎病的鉴别诊断。

23

三、放射性核素的神经显像

放射性核素在神经系统中的应用，包括：①发射型计算机断层扫描：有单光子发射计算机断层显像（single-photon emission computed tomography，SPECT）和正电子发射计算机扫描（positron emission computed tomography，PET）；②脑脊液间腔扫描；③核素脑血管扫描等。

（一）发射型计算机断层扫描　属于近 20 年发展迅速的新技术，它能反映病变的血流、脑代谢、神经递质、受体标记等一种分子水平的检查和诊断方法。已经临床应用的有两种方法。

1. SPECT　是目前国内应用最为广泛的一种放射性核素显像方法。它利用静脉注射显像剂 ^{99m}Tc-HMPAO、^{99m}Tc-ECD 后 10～20 分钟，应用准直探测仪围绕头部作 360°旋转，经 15～20 分钟扫描后，重建图像，可作为大脑各部位脑血流分布情况的分析。目前临床上应用于：①各种脑血管病早期诊断；②癫痫灶的定位；③脑肿瘤定位诊断和有否复发；④AD、偏头痛、精神分裂症、闭合性头颅损伤等脑功能了解；⑤用于锝标记多巴受体转运蛋白作 PD 基底节显像，为 PD 早期诊断依据。

2. PET　是利用短寿命放射性核素标记葡萄糖或受体配体静脉注射后，研究脑的葡萄糖、蛋白质代谢和各种功能受体（如多巴胺 D_2 受体、安定受体）分布及大脑功能的状况。目前较多应用的短寿命放射核素有 ^{18}F（^{18}氟）-脱氧葡萄糖，或 ^{15}O 标记 CO_2 吸入以及特殊应用的 D_2 受体，安定受体等。临床上，主要应用于：①脑肿瘤诊断与鉴别诊断，特别是脑转移瘤，复发瘤者常有高度阳性结果；②脑梗死病程动态观察；③癫痫灶确定；④AD、PD 药物治疗靶点和受体的表达，为其诊断和治疗进行动态观察；⑤代谢性脑病、脑积水以及其他脑病的脑功能研究。然而，由于设备复杂，价格昂贵，目前普及尚有许多困难，有待继续努力。

（二）脑脊液间腔显像　脑脊液间腔显像是脑池扫描，脑室显像和蛛网膜下腔显像的总称。

该方法是利用放射性核素标记某物质，而该物质仅停留于脑脊髓间隙中，不参与代谢，但很快通过蛛网膜从体内清除。常用的方法是：腰椎穿刺或颅骨钻孔，脑室穿刺后，于脑室内直接注入 ^{99m}Tc-DTPA，分别于 5、10 分钟和 1、2、3、6 小时，必要时 24 小时作脑室显像。用于：①脑脊液循环障碍的定位诊断；②神经外科分流术后评价疗效提供依据；③脑脊液漏的部位提供定位判断。

四、脑血流测定

正常人脑血流量为 54～65ml/（100 克脑・分），灰质流量为（78.2±1.83）ml/（100 克脑・分），白质流量为（20.8±2.7）ml/（100 克脑・分）。目前用于临床作脑血流研究和观察的有经颅多普勒超声波和氙-CT。

（一）经颅多普勒（TCD）　目前用于下列临床状况：①颅底动脉环（Willis 动脉环）中各血管的状况，判断动脉狭窄、痉挛、侧支循环、以及有否动脉瘤或分流；②监测心源性、动脉硬化性栓子脱落状况，监测药物治疗效果；③动态观察脑血管痉挛状况，特别是手术后及药物作用效果监测。

（二）氙-计算机断层扫描（^{133}Xe-CT）　在吸入惰性气体之后，作 CT 断层扫描，计算脑各部位的血流状况。目前用于急性脑血管病的研究。

参考文献

1. Kryrer MH. Principles and practice of sleep medicine. 3rd ed. Philadelphia：W. B. Saunders Company，2000.

2. Winblad B，Palmer K，Kivipelto M，et al. Mild cognitive impairment-beyond controversies，towards a consensus：report of the International Working Group on Mild Cognitive Impairment. J Intern Med，2004，256(3)：240-246.

3. Albert MS，DeKosky ST，Dickson D，et al. The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease：recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. Alzheimers Dementia，2011，7(3)：270-279.

第二章 周围神经疾病

第一节 神 经 痛

王 毅

一、三叉神经痛

三叉神经痛(trigeminal neuralgia)是一种以三叉神经分布区域内的发作性剧烈疼痛为特征的综合征。发病率为4/10万～5/10万。女性多于男性。发病年龄常为60～70岁。

【病因】

病因不清。动脉硬化、脱髓鞘疾病、肿瘤压迫等均可为其病因。此外,糖尿病、脑卒中、局部炎症等亦可为本病的病因。近年来,三叉神经受血管袢压迫备受关注。

【临床表现】

表现为一侧面部的,严格按三叉神经分布区的发作性剧烈刺痛、撕裂样或烧灼样痛,痛时表情痛苦,长期可致焦虑与抑郁情绪。发作初期为电击样感觉,在20秒内扩布到其他区域,持续时间多以秒计,每次发作很少超过2分钟。常因进食、咀嚼、说话、刷牙、发笑或触摸面部受累区域而诱发。为避免这些动作,患者常常不洗脸不刷牙。疼痛可影响入睡,但少有睡眠中痛醒。此外,面部特定区域尤其敏感,口或鼻附近,眉弓的鱼腰部等处稍触即痛,称"触发点"。发作次数从每天一次到数十次不等,甚至达每天上百次。发作间歇期正常。三叉神经各支分布区域均可发病,但以第二、三支为多见,2/3的病例刀割样疼痛分布于从口角扩布到下颌角区域,1/3的病例疼痛由口角或牙龈扩布到眼角,仅极少数疼痛分布于三叉神经第一支。左右两侧三叉神经均可罹病,但以右侧为多,约为左侧的5倍。在初次发作前可表现为不典型的疼痛,可为牙齿、鼻窦区疼痛,初次发作后可有数月到数年的缓解期,再发后更重,发作次数增加,更易于触发,治疗也更难,由一种药物可以控制到需要多种药物才有缓解或无效,长期预后不同患者之间有所不同。

【诊断】

依据疼痛性质、部位、触发点及体检无阳性神经系统体征可予诊断典型原发性三叉神经痛。但是应与牙痛、鼻窦炎症等相鉴别。舌咽神经痛、偏头痛、丛集性头痛、不典型性颜面疼痛和青光眼性头痛应与原发性三叉神经痛鉴别。当存在阳性三叉神经损害的体征时,则要考虑继发性三叉神经痛,要进一步诊察病因。

【治疗】

(一)药物治疗

1. 卡马西平　为三叉神经痛首选药物。常用初选剂量为:0.1g,每日2～3次。必要时可加量至0.2g,每日2～4次,每日总量以1.0g为度。以卡马西平联合巴氯芬为最常用药方式。

2. 加巴喷丁　卡马西平效果不满意时可加用,或单用,常用剂量为900～1800mg/d。

3. 苯妥英钠　常用量为0.1g,每日3～4次,剂量不宜超过0.4g。

4. 巴氯芬　5～10mg,每日2次开始,总量60～80mg,剂量视患者反应而定,有助于减少发作频度。

5. 阿米替林　12.5mg,每日2～3次,或每晚50mg。

(二)封闭治疗　外周支封闭或半月神经节封闭,适用于周边缺医少药地区,少用。

(三)手术治疗

1. 经皮手术　包括经皮三叉神经节射频术、经皮甘油半月神经节后根阻断术、经皮球囊微血管减压术。均有一定复发率和可能神经损害。

2. 伽马刀手术　手术风险相对较小,需3～13周后起效,也有复发病例。

3. 经颅微血管减压术　开颅暴露三叉神经根,确定血管袢与神经交叉压迫部位,用Teflon补片减压。有一定手术风险,适于年轻患者,尤其是第一支或所有三支均受累者。

4. 手术后的患者可能仍然需要服用药物。

二、舌咽神经痛

舌咽神经痛(glossopharyngeal neuralgia)是一种少见的以舌咽神经分布区域内发作性剧烈疼痛为特征的综合征。远较三叉神经痛少见。疼痛发生于舌、咽喉、耳和扁桃体,持续时间由几秒到几分钟不等,可以自发,也可因说话、咀嚼、咳嗽、吞咽和打哈欠诱发。有部分患者描述为咽喉部的弹响、搔刮或异物感等。少部分病例可伴有晕厥发作。多见于40岁以上患者。多数病因不明,与三叉神经痛类似,认为血管袢压迫舌咽神经是最可能的潜在病因,也可以继发于各种对舌咽神经有损害或刺激的病因,尤其是持续疼痛者更要考虑有损害性病因,要注意鉴别由肿瘤和糖尿病所致的疼痛。体检常无阳性神经系统体征。治疗与三叉神经痛类似,但药物疗效较差。严重或难治病例可考虑手术治疗,减压术、或经颅切断部分舌咽神经和上部迷走神经根丝。但易产生吞咽障碍。预后取决于潜在的病因和药物的治疗效果。

三、坐骨神经痛

23

坐骨神经痛(sciatica)是指沿坐骨神经分布的从腰、臀部经大腿后、小腿外侧引至足部外侧的疼痛。按病损部位可分为根性和干性坐骨神经痛。

【病因】

根性坐骨神经痛常见于 L_5～S_1 和 L_{4-5} 椎间盘脱出,其次见于椎管内外和椎体肿瘤和转移癌、腰椎结核、腰椎管狭窄症、脊柱前移等所致的神经根压迫。坐骨神经走行路径中,邻近的骶髂关节炎、盆腔内肿瘤、妊娠子宫压迫、髋关节炎、臀肌注射位置不当、梨状肌综合征、糖尿病及静脉血栓形成、腹主动脉和髂动脉夹层等,对坐骨神经的压迫或炎症为干性坐骨神经痛的主要病因。但临床上多数原因不明。

【临床表现】

(一)根性坐骨神经痛　多数急性或亚急性起病。疼痛自腰部向一侧臀部及大腿后面、腘窝、小腿外侧和足外侧放射。性质可为轻度酸痛不适到烧灼样或刀割样激烈痛,在持续性基础上有间歇性增剧,久坐或夜间更甚。咳嗽、喷嚏、用力排便时因腹压增加疼痛而加剧。患者常取特殊的减痛姿势,如睡时卧向健侧,患侧膝部微屈;仰卧起坐时患侧膝关节屈曲;坐下时健侧臀部先着椅;站立时身体重心移在健侧,日久造成脊柱侧弯,多弯向患侧。病变水平的腰椎棘突或横突常有压痛。仰卧位,于髋关节屈曲的情况下,伸直膝关节而牵拉坐骨神经时引起剧痛,为Laseque征阳性。直腿高举也同样诱致疼痛,动作受限。但是沿坐骨神经干各压痛点,疼痛常不明显。小腿外侧和足背外侧可有感觉减退或异常　踇趾背曲或跖屈肌力减弱。踝反射减弱或消失。累及马尾时可有大小便障碍。

(二)干性坐骨神经痛　多为亚急性或慢性起病,少数为急性。疼痛部位主要沿坐骨神经通路,腰部不适不明显。也有上述减痛姿势。沿坐骨神经行程有几个压痛点:坐骨大孔点(坐骨孔的上缘)、转子点(坐骨结节和转子之间)、腘窝中央、腓点(腓骨小头之下)、踝点(外踝之后)。可有肌肉压痛,以腓肠肌中点的压痛最显著。Laseque征通常为阳性。小腿外侧和足背的感觉障碍比根性者略为明显。坐骨神经支配区的肌肉松弛,轻微肌萎缩。踝反射正常或减低、消失。

【诊断】

根据疼痛的部位和性质、疼痛加剧和缓解因素,压痛点、牵引痛及跟腱反射减弱或消失等可诊断本病。但应注意与一般的腰痛或引起下肢疼痛的其他疾病相区别,临床上常可应用髋关节"4"字试验,伸髋试验等鉴别髋关节、骶髂关节病;屈髋试验与圆韧带损伤和梨状肌综合征等鉴别。坐骨神经痛的诊断确定后,应明确为根性或干性坐骨神经痛,便于找寻病因。为了明确病因,必须系统全面地进行检查。病史中应注意感染、受寒或外伤史。体检时需注意感染病灶、脊柱、骶髂关节、髋关节或骨盆内器官等,必要时作肛门检查和妇科检查。X线检查不能够明确最常见的椎间盘脱出的病因,但是可以除外转移性肿瘤骨质破坏、椎间隙狭窄和椎体移位。MRI对查明坐骨神经痛的病因有重要意义,可以明确椎体、椎间盘和韧带的损害。必要时可作腰椎穿刺和椎管造影等检查以明确病因。

【治疗】

首先针对病因治疗。腰椎间盘突出症患者在急性期皆应卧硬板床休息,一般需3～4周。急性发作的坐骨神经痛,可予短期应用肾上腺皮质激素滴注治疗。一般患者可选用消炎镇痛类药物。阿米替林和卡马西平等有助于减轻疼痛,坐骨神经干普鲁卡因封闭疗法亦可使疼痛缓解。

理疗、局部热敷和冷敷、针灸、推拿均有效。上述治疗无效的腰椎间盘突出症可试行腰椎牵引。牵引无效而疼痛剧烈,严重肌力减退,压迫马尾引起括约肌功能障碍和经常复发者可考虑手术治疗。

第二节　单神经炎

王　毅

一、视神经炎

视神经炎(optic neuritis)多见于青壮年,女性多见。视神经前部近视乳头部炎症称视乳头炎,发生于球后视神经部位称为球后视神经炎。

【病因】

病因不清。球后视神经脱髓鞘可能为最常见原因，与CNS脱髓鞘密切相关。我国患者的两者关系尚不明确，常可为视神经脊髓炎(NMO)的组分之一。

【临床表现】

急性起病，数日内单眼视力下降，可表现从轻度的视敏度改变到光感消失，洗热水澡或锻炼后可以加重，少部分可累及双眼。起病初，可有眼球或眼球后疼痛，转眼球时加剧。瞳孔变化与视力减退程度一致，完全失明时瞳孔扩大，对光反应消失。2/3为球后视神经炎，检眼镜检查正常，后期可有视神经萎缩表现。1/3为视乳头炎，可见受累侧视乳头充血及轻度隆起、边缘模糊不清，视网膜可有水肿、出血及渗出物。视野检查中心暗点、旁中心暗点最常见。未经治疗，多数病例视力于一周到数周后好转，有的几个月内才基本恢复，而色觉和光敏度恢复相对差。视乳头可恢复原状，但色泽一般较淡。部分病例的预后差，可不恢复而发生视乳头萎缩。在间隔不定时期后部分患者复发，女性多于男性，表现为复发性视神经炎或横贯性脊髓炎，或MS。

【诊断】

根据视力、视野和眼底等变化可对视神经炎作出诊断。MRI可以有视神经异常信号改变。但临床上常需要对视神经乳头炎与视乳头水肿相鉴别(表23-2-1)。此外，尚需除外的各种中毒(甲醇、药物、重金属等)和营养缺乏性疾病，以及眼动脉的严重粥样硬化、梅毒性视神经炎性或栓塞可引起急性单眼视力丧失。还应考虑韦格纳肉芽肿、莱伯(Leber)遗传性视神经病等。

表23-2-1 视乳头炎与视乳头水肿的鉴别

视乳头炎	视乳头水肿
常为单侧	双侧多见
有眼痛、压痛、眼球转动时疼痛加剧	无眼痛和眼球压痛
视力早期急剧下降	视力早期正常，晚期可明显减退
中心暗点或旁中心暗点	仅有生理盲点扩大、视野向心性缩小
视乳头凸出多在3个屈光度以内	乳头充血水肿、隆起超过3个屈光度
眼底静脉不扩张，出血轻微	视网膜水肿、出血、静脉怒张、搏动消失
颅内压不高	颅内压增高
水肿消失快，一般1个月后消退	水肿存在时间长，可达1～2年

【治疗】

首先应寻找病因，并作病因治疗。哺乳者应劝其断乳。急性重症者推荐使用地塞米松或甲泼尼龙静脉滴注，但不主张长期使用，视力下降明显者，甲泼尼龙剂量可以加大至0.5～1.0g。此外，针灸、中药和维生素均可应用。10%～50%的患者可有复发或演变为NMO或MS。

二、面神经炎

面神经管内感染、水肿或茎乳孔出处压迫所致的面神经瘫痪，称面神经炎、贝尔麻痹(Bell's palsy)。

【病因】

病因不明。在着凉或头面部受冷后诱发脱髓鞘和茎乳孔受压可能为病因。

【临床表现】

任何年龄均可发病。绝大多数为一侧性(右侧)，少部分可复发。部分患者起病前1～3天有同侧乳突耳区疼痛。常在清晨起床时发现闭目不全、口角歪斜。并迅速达到完全性面瘫。

患侧面部表情肌部分或完全瘫痪，额纹消失，眼裂扩大，鼻唇沟平坦，口角下垂，面部被牵向健侧。面肌运动时，因健侧面肌的收缩牵引，使上述体征更为明显。食物残渣常滞留于患侧的齿颊间隙内，并常有口水自该侧淌下。眼泪随下睑外翻而致持续泪液外溢。患侧舌前2/3可有味觉减退和(或)听觉过敏。部分患者起病后10天～1个月内开始恢复，大约75%的患者可基本恢复正常。部分瘫痪、早期开始恢复、进展慢、无流泪和发病年龄轻者恢复较好。

面神经麻痹恢复不完全者，可产生瘫痪肌挛缩、面肌抽搐或连带运动。挛缩表现为患侧鼻唇沟加深、口角反牵向患侧、眼裂缩小。面肌抽搐为患侧面肌不自主的抽动，情绪激动或精神紧张时明显。连带运动为瞬目时患侧上唇轻微颤动；露齿时患侧眼睛不自主闭合；闭目时，患侧额肌收缩；进食咀嚼时，患侧眼流泪或颞部皮肤潮红、发热、汗液分泌等。

【诊断】

根据起病形式和临床特点，易于诊断。须与可导致面神经麻痹的相关疾病相鉴别。

1. 吉兰-巴雷综合征　可有周围性面神经麻痹，常为双侧性，且多发生在对称性的肢体运动和感觉障碍之后。

2. Romsay-Hunt综合征　为膝状神经节带状疱疹感染，表现为急性周围性面神经瘫痪、耳鸣、眩晕和听力减退等，外耳道疱疹是特征。

3. 腮腺炎或腮腺肿瘤、颌后化脓性淋巴结炎、中耳炎并发症等，以及麻风、结节病均可累及面神经。根据原发病

的特点予以鉴别。

4. 桥小脑角肿瘤、颅底脑膜炎及鼻咽癌颅内转移等所致面神经麻痹，起病较慢，有多个脑神经损害与原发病表现。损害脑干时，可有邻近结构与组织损害表现，交叉性损害是最典型特征。

5. 中枢性面瘫可由大脑半球肿瘤、脑血管意外等产生，病变对侧下半面部表情肌瘫痪，且多伴有肢体的瘫痪与感觉障碍。

【治疗】

（一）护理　戴眼罩保护患侧暴露的角膜免受损害或感染，防止瘫痪肌被健侧面肌过度牵引等。

（二）药物治疗

1. 泼尼松　10～20mg/d，口服，7～10 天为一个疗程，短期应用。

2. 阿昔洛韦　0.2g，每日 4～5 次口服。急性期静滴阿昔洛韦的疗效未被证实。

3. 维生素 B_1 100mg，维生素 B_{12} 500μg 肌注，每天一次。

（三）理疗

1. 急性期以红外线透热疗法，7～10 天为一个疗程。

2. 按摩。

3. 针灸治疗。

三、动眼神经麻痹

动眼神经为第Ⅲ对脑神经，起于中脑，在出颅通路中，与展神经（第Ⅵ对）及滑车神经（第Ⅳ对）有部分共同路径，并都支配眼球运动。单纯性动眼神经麻痹较少见。

【病因】

最常见的原因为：①糖尿病性神经病；②动脉粥样硬化；③颅内动脉瘤压迫；④肿瘤、炎症、外伤、脱髓鞘、先天性和原因不明等。

【临床表现】

动眼神经麻痹表现为受累侧上睑下垂，眼球外斜、复视、瞳孔扩大、对光反应及调节反应消失。患眼不能向上、向下或向内运动，但能稍向外下运动。又因睫状肌的瘫痪引起晶状体的调节障碍，以致近视模糊。

动眼神经麻痹所致上睑下垂无病情波动。动眼神经麻痹可有完全与不完全之分。完全性动眼神经麻痹表现为提上睑肌、上下直肌、内收肌和瞳孔均受累及，常为外周性动眼神经麻痹。不完全损害者功能障碍不完全，部分肌肉受累，而动眼神经支配的另一部分肌肉完好，此时应考虑核性损害或非动眼神经损害的可能。糖尿病性周围神经损害者，瞳孔扩大少见或程度较轻，常伴疼痛。

【治疗】

明确病因。必要时应作脑血管造影除外颅内动脉瘤。明确颅内动脉瘤者，应作手术或介入治疗。与糖尿病或隐性糖尿病有关或原因不清者，可以使用泼尼松治疗。应改善动眼神经的血供和维生素 C 和 B 族维生素等。

四、展神经麻痹

展神经为第Ⅵ对脑神经。由脑桥发出，支配同侧眼球外直肌，司眼球外展运动。是常见单脑神经麻痹之一。

【病因】

常见的病因有：①非特异性炎症；②颅底肿瘤（鼻咽癌转移）；③眼眶壁外伤；④维生素缺乏；⑤病因不明。

【临床表现】

各种年龄组均有发病，以中老年者更为常见。临床主要表现为骤然或缓慢出现的复视和内斜视，眼球外展受限或不能，不伴其他脑神经（如面神经）和肢体无力的症状和体征。外伤性常于外伤后突然出现。鼻咽癌患者常于出现外展麻痹时，伴有头痛、鼻出血和听力减退等症状。脑干病变者可伴同侧面神经麻痹和对侧肢体无力。

双侧展神经麻痹且于颅内压增高时为天幕疝早期，常伴有剧烈头痛。

【诊断】

根据眼球外展活动的受限，展神经麻痹的诊断可以成立。根据伴随症状的不同和必要的辅助检查，可以协助明确不同的病因。

【治疗】

因尽早根据病因治疗。找不到病因者，可给泼尼松口服，可用维生素 C、维生素 B_1、维生素 B_{12} 等。针刺治疗亦可应用。

五、桡神经麻痹

桡神经在腋窝可因丁字杖支撑压迫而发生瘫痪。桡神经上段紧贴于肱骨中段背侧桡神经沟，肱骨干骨折时极易损伤，或骨折后骨痂形成压迫受损。睡眠时以手臂代枕，手术时上臂长时间外展；上肢放置止血带不当等均可导致损伤，遗传性压力敏感性周围神经病家族更易发生，铅中毒和酒精中毒也可选择性损伤桡神经。

桡神经麻痹（radial paralysis）表现为腕下垂。高位损伤产生完全性桡神经麻痹：不能伸肘、伸腕和伸指，拇指不能伸直和外展，前臂在半旋前、半旋后位时不能屈肘（肱桡

肌瘫痪)，不能将前臂旋后(旋后肌瘫痪)，肱三头肌反射消失。肱骨中段病损时，肱三头肌功能完好。病损在肱骨下端或前臂上段时，肱桡肌、旋后肌、伸腕肌功能保存。桡神经损害时，可能有前臂背面和手背桡侧的感觉减退，常因邻近感觉神经支配的重叠，而感觉缺损区仅限于拇指和第一、二掌骨背面的极小部分。

六、尺神经麻痹

尺神经由 C_8、T_1 组成，支配尺侧腕屈肌、指深屈肌尺侧半、小鱼际肌、骨间肌等，支配小指和环指尺侧及手背尺侧半的感觉。

尺神经麻痹(ulnar paralysis)的典型表现是爪形手畸形，手部小肌肉运动功能丧失。手部小肌肉萎缩而手掌凹陷，手指基底关节过伸，末节屈曲，小鱼际平坦，骨间肌萎缩凹陷；手指分开、合拢受限，小指动作丧失并呈外展位，第4～5指不能伸直呈屈曲位，呈半月状，称为爪形手。尺神经在前臂中、下1/3受损时仅见手部小肌肉麻痹。感觉丧失区主要在手背尺侧，小鱼际、小指和无名指的尺侧一半。尺神经不完全损伤可引起烧灼样痛。由于尺神经、正中神经、肌皮神经和肱动脉起始段紧密地排列在一起，构成血管神经束，故常合并受伤。

七、腓总神经麻痹

腓总神经由 L_5～S_1 组成。于腘窝上方自坐骨神经分出，分出腓肠外侧皮神经、腓浅神经和腓深神经。

【病因】

病因不清。各种卡压、撞击、冷冻等外界物理因素的损害，最为常见。遗传性(压力敏感性周围神经病)、代谢障碍(糖尿病)、结缔组织病(干燥综合征、结节性多动脉炎)和感染(带状疱疹、麻风)亦可为本病之因。

【临床表现】

腓总神经损伤引起腓骨肌及胫骨前肌群的瘫痪和萎缩，呈足下垂，足背屈不能与足外翻，足趾不能背伸，呈马蹄内翻足。步行时患者高举足，使髋、膝关节过度屈曲，当足落地时先足尖下垂，接着用整个足跖着地，似鸡行走步态，称鸡步；或似抬腿跨越门栏，称跨阈步态。患者不能够用足跟行走，但可以用足尖行走。感觉障碍分布于小腿前外侧和足背，包括第一趾间隙。跟腱反射不受影响。

【诊断】

根据典型的垂足，肌肉瘫痪的特点及其感觉障碍分布范围，腓总神经麻痹的诊断一般并不困难。NCV的测定可有助于判定受损程度和部位。详细病史及有关检查有助于病因诊断。运动神经元病的早期、L_5、腰丛或坐骨神经外侧份损害均应予以鉴别。

【治疗】

首先明确和治疗病因。不明原因者，B族维生素、理疗、电刺激、针灸、体疗均可应用。

参考文献

Adam RD, Victor M, Ropper AH. Principle of Neurology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2005.

23

第三节　多脑神经疾病

王　毅

多脑神经损害是多根脑神经在出脑干后或在颅底，由多种原因所致的损害。脑干内损伤常伴有交叉性运动、感觉障碍；出颅后损害则无颅内运动感觉通路损害表现。导致多脑神经疾病(multiple cranial nerve diseases)的病因多样，损害范围广泛，其中以Ⅲ、Ⅵ、Ⅴ、Ⅶ对脑神经损害最常见。不同脑神经损害构成不同临床综合征(表23-2-2)。部位以海绵窦区、脑干为最常见；肿瘤、血管性(含糖尿病性血管病)、外伤、感染、吉兰-巴雷综合征和Fisher综合征最常见；复发性多脑神经损害不常见；部分可由鼻窦炎症所致。总之，病变部位与病因有多样性的特点。

表23-2-2　多脑神经综合征

位置	涉及脑神经	综合征名称	常见原因
眶上裂	Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ	Foix	蝶骨部位侵袭性的肿瘤，动脉瘤
海绵窦外侧壁	Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ	Tolosa-Hunt	动脉瘤或海绵窦血栓形成，鼻窦和蝶鞍侵袭性的肿瘤；有时有复发性，良性肉芽肿性反应，对类固醇激素的反应
蝶窦后窝	Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ、Ⅴ、Ⅵ	Jaccoud	中颅窝巨大肿瘤
颞骨岩部顶端	Ⅴ、Ⅵ	Gradenigo	岩部炎症，颞骨岩部肿瘤
内耳道	Ⅶ、Ⅷ		颞骨岩部肿瘤(皮样囊肿等)，听神经瘤
桥小脑角	Ⅴ、Ⅶ、Ⅷ，有时Ⅸ		听神经瘤，脑脊膜瘤

续表

位置	涉及脑神经	综合征名称	常见原因
颈静脉孔	Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ	Vernet	肿瘤和动脉瘤
枕骨髁-颈静脉孔连接部	Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ	Collet-Sicard	腮腺肿瘤，颈动脉小体，继发的淋巴结肿瘤，结核性淋巴结炎，颈动脉分叉
腮腺后窝	Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ和 Honer 综合征	Villaret	同上，肉芽肿病变（结节病，真菌）
腮腺后窝	Ⅹ、Ⅻ，可以有Ⅺ	Tapia	腮腺和其他肿瘤，外伤引起，高颈段病变

一、动眼、滑车、展神经麻痹

动眼、滑车和展神经为三对支配眼球协调运动的神经，解剖路径上有许多共同路径，因此这三对脑神经常同时受累，其病因包括：动脉瘤、脑膜炎和脑膜瘤和炎症肉芽肿及原因不明等。

【临床表现】

各年龄群均可发病。起病的快慢与致病原因直接相关，动脉瘤或血管性或炎症性病因者多数发病迅速；肿瘤性者起病缓慢并逐步发展。就三对脑神经的损害而言，可区分为周围性、核性和核上性三种类型。

（一）周围性眼球运动神经麻痹　动眼、滑车和展神经的单神经损害已在前节介绍不再赘述。同时有这三对脑神经损害者主要由海绵窦、眶上裂、眶尖等部位的病变所引起，并分别称为海绵窦综合征，眶上裂综合征和眶尖综合征。这三个综合征的共同特点为眼球各向运动受限或不能（眼肌麻痹）及瞳孔散大。同时伴有受累侧第Ⅴ对第Ⅰ支分布区痛觉减退者为海绵窦或眶上裂综合征，伴有视力减退者为眶尖综合征，同时眼球被动运动或压迫时可有疼痛。

（二）核性病变　核性眼肌麻痹的特点为：①动眼及滑车神经核性麻痹大多是双侧性的，但往往不对称。②多合并有邻近组织的损害，如动眼神经核的受损大多合并有内侧纵束的损害，出现眼内、外肌瘫痪和两眼的同向运动障碍；展神经核受损时，常合并有患侧的面、三叉神经麻痹，两眼的同向运动障碍。③选择性地只损害部分眼肌的功能，产生所谓分离性眼肌麻痹。④可出现双侧瞳孔对光反应消失，而调节反应仍存在。⑤常合并长束（锥体束、感觉束）损害的体征。

（三）核上性病变　核上性眼肌麻痹时，产生两眼联合运动障碍，双眼不能协同向上、向下或向一侧转动，称凝视麻痹。最常见者有两眼同向水平注视麻痹和两眼同向垂直运动麻痹两种类型。大脑额叶发出纤维至对侧脑桥的同向凝视中枢受到破坏时，两眼不能转向对侧，即双眼向病灶侧注视。大脑凝视中枢发生刺激性病变时，则两眼凝视病灶对侧，头部也转向该侧，如癫痫发作的初期。一侧脑桥的同向凝视中枢破坏时，两眼不能向病灶侧凝视，而转向肢体瘫痪侧注视。脑桥病变往往影响两侧，引起两侧凝视麻痹。

【治疗】

明确病因后进行对因治疗。动脉瘤者可手术治疗；炎症者大剂量抗生素及激素治疗，不明原因的多脑神经麻痹用丙种球蛋白治疗可有效，并辅以维生素B族。

二、后组脑神经麻痹

后组脑神经，包括第Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ对脑神经，受累所引起的症状和体征。是神经科常见的临床症候群。

【病因】

引起后组脑神经损害的病因有：

1. 炎症　非特异性后组多脑神经炎，以不明原因最多见，其次为慢性脑膜炎颅底粘连。

2. 血管病变　椎基底动脉血栓形成，血管畸形以及两侧大脑半球多发性梗死或出血。

3. 肿瘤　脑干、颅底及高颈位涉及颅内的肿瘤；转移性肿瘤（鼻咽癌等）。

4. 先天畸形　颅底凹陷症 Aronld-Chiari 畸形，延髓空洞症等。

5. 变性与代谢病　进行性延髓麻痹，肝豆状核变性和代谢性周围神经病等。

6. 神经肌肉病　重症肌无力延髓肌型、强直性肌营养不良、多发性肌炎等。

【临床表现】

后组脑神经麻痹的临床症状包括吞咽困难，构音不清，声音嘶哑；体征为伸舌不能，软腭不能上提，咽反射减退或消失，伴或不伴舌肌萎缩，有或无强哭强笑等情感障碍。凡有上诉症状和体征者称为延髓麻痹，由脑干神经核和周围神经病变所致之延髓麻痹称为真性延髓麻痹（下运动神经元性麻痹）；脑干延髓以上病损引起的延髓麻痹称为假性延髓麻痹（上运动神经元性麻痹）。

真性延髓麻痹表现为Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ及Ⅻ对脑神经支配的骨骼肌均瘫痪，伴舌肌萎缩，表现为进食呛咳、饮水从鼻孔呛

出，讲话语音不清，声音嘶哑，常伴头部侧弯无力；咽反射消失，软腭不能动。核性损害者尚有舌肌肌束颤动。

颅底病变也可以引起后组脑神经麻痹，症状随累及的范围而异，最常见的有下列两个综合征：

（1）颅底综合征（collet-sicarol syndrome）：表现为一侧的Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ和Ⅻ对脑神经均受累及，出现声带、软腭麻痹，咽反射消失，舌肌一侧萎缩伴后 1/3 味觉缺失和患侧胸锁乳突肌无力、萎缩。该综合征常见于枪弹伤、鼻咽癌转移和多发性神经纤维瘤病。

（2）颈静脉孔综合征（vernet syndrome）：Ⅸ、Ⅹ及Ⅺ对脑神经均由颈静脉孔出颅，该处的外伤、枪弹伤、肿瘤转移或浸润均可出现该三对脑神经麻痹。累及颈动脉周围的交感神经时可伴同侧 Horner 综合征。

假性延髓麻痹为延髓以上病变表现为进食呛咳，饮水从鼻孔流出，构音不清，讲话常有爆破声；软腭上提好，咽反射存在，不伴有舌肌萎缩和颤动；常伴强哭强笑等情感障碍，下颌反射亢进等。

【诊断】

根据典型临床表现，区分真性还是假性延髓麻痹；当明确为延髓麻痹后，应进一步诊断引起延髓麻痹的原因：炎症性、血管性、肿瘤性、先天性或是变性疾病。

【治疗】

1. 病因治疗　针对病因给予活血化淤、激素或放射治疗。

2. 对症治疗　均应置放鼻饲管，保证营养供给；分泌物多者必要时可予气管切开。

3. 延髓麻痹合并呼吸困难者可予人工辅助呼吸。

三、胸廓出口综合征

在胸廓出口处由前斜角肌、颈肋及正常或先天畸形的第一肋骨压迫臂丛而产生的上肢感觉运动症状，称为胸廓出口综合征（thoracic outlet syndrome）。如锁骨下动脉同时受压则尚伴有上肢循环障碍的表现。根据病因的不同，亦被称为颈肋、前斜角肌、肋锁和神经血管受压综合征等。

发病年龄为 30～50 岁，女性多见，男：女之比为1：5。颈肋有时是双侧性的，而症状以右侧为多见，可能与右手多提重物、肩关节牵引加速了症状的发生有关。症状一般逐渐发生，突出症状为疼痛。最初位于肩胛后面，以后向颈侧放射，并可达手臂内侧、前臂及手掌。加重时疼痛尖锐，可为钻刺或烧灼样。上肢的外展及伸展运动如举物、背物或提物等均可使疼痛加剧，但手臂置于内收屈曲位时较为舒适，有些病例将手上举达头部以上，亦可使疼痛减轻。除疼痛外，尚可有手及前臂尺侧的麻木感，针刺觉或其他感觉异常，感觉检查时，手和前臂的尺侧可有感觉过敏或减退。运动症状表现为肌力减退和肌肉萎缩，通常局限于手部诸小肌肉，或由正中神经或尺神经支配的肌群，前臂肌群受累较为少见。锁骨下动脉受压可出现患侧手发冷，阵发性苍白及青紫，有时还可出现雷诺现象。

体格检查时，当臂外展或牵引上肢时可使桡动脉搏动明显减弱或消失，称 Wright 试验阳性，常可提示颈肋或前斜角肌综合征。此外，患者取坐位，双手掌面向上置于大腿上，将头过度后伸并尽量向左右旋转，如果患侧桡动脉搏动消失或明显减弱而另一侧搏动正常，则为阳性；与搏动消失的同时，右锁骨上窝能听到杂音者，常提示为颈肋综合征（cervical rib syndrome）。患肢垂直上举后，将头尽量转向患侧，如果患侧桡动脉搏动消失而另一侧正常，则提示为前斜角肌综合征（scalenus anticus syndrome）。X 线检查可发现颈肋或其他畸形结构。NCV 的测定有利于发现臂丛在胸廓出口处受压。

本综合征有剧烈的疼痛和感觉障碍而无肌束颤动，借此可与肌萎缩侧索硬化症、脊髓空洞症相鉴别。

纠正不正确的姿势、使用悬带将肩保持上举和适当的休息后，多数症状可缓解。在结构畸形严重的病例，及早手术可获得良好的效果。根据病情的不同而采取不同的手术，借以消除对臂丛的压迫。

四、臂丛神经炎

臂丛神经炎（brachial plexus neuritis）分为原发性和遗传性两类。原发性病因不明，但认为是免疫介导的炎性反应，约 1/3 的患者有近端灶性脱髓鞘并继发轴索损害，病前可能有感染、外伤、预防接种史或受寒冷史。遗传为常染色体显性遗传，基因定位于染色体 17q。多为成年男性，呈急性或亚急性起病。病初疼痛多为一侧的颈肩区域，右侧多见，少部分双侧，程度激烈，呈烧灼样、针刺样，几个小时到数周内疼痛激烈，呈间歇性，后转为持续性、较低程度疼痛，可阵发性加剧。疼痛范围扩展为同侧上臂、前臂及手部，而以尺侧较甚。牵引臂丛时，如上肢外展或上举，常使疼痛加剧，而咳嗽、转颈并不加重，通常其疼痛可在几天内减轻或消失，有的持续几周才终止。臂丛神经干上（锁骨上、下窝或腋窝处）有明显的深部肌肉压痛，可有感觉减退或过敏，感觉缺失少见。痛后数日至一周后出现肌无力，以臂丛支配的肩胛带和上臂近端的肌肉最为严重，后期可以有明显的肌肉萎缩，少部分患者为远端无力，也有表现出膈肌麻痹，呼吸肌无力的，还有少部分表现为变异性的臂丛神经炎，表现为单发或多发性脑神经损害（Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ、Ⅻ）；病初，腱反射减退或消失，根据损害的神经不同，反射改变不同。有上肢远端的自主神经功能障碍，如皮肤菲薄、肿胀、出汗异常。瘫痪肢体大约在几周或几个月后才开始好转，但最终大都能显著好转。脑脊液检查正常。个别患者反复发作，在一侧好转后，另一侧又发病。臂丛神经炎的诊断常需

与肩关节周围炎、急性脊髓灰质炎、肌萎缩侧索硬化、多发性单神经炎、肿瘤性臂丛神经损害、肩关节炎及胸廓出口综合征等相鉴别，NCV与肌电图检查，颈段MRI扫描等有助鉴别。治疗的目的是减少致残率和预防并发症。首先应明确可能的病因。疼痛剧烈的患者可给予地塞米松静滴，数天后改为口服治疗，剧烈疼痛还可用吗啡类止痛剂，制动休息、避免提重物；大剂量维生素；局部可理疗、针灸。

参考文献

1. James RK. Multiple Cranial Nerve Palsies Analysis of 979 Cases. Arch Neurol，2005，62：1714-1717.

2. Hato N，Yamada H，Kohno H，et al. Valacyclovir and prednisolone treatment for Bell's palsy：a multicenter，randomized，placebo-controlled study. Otol Neuroto，2007，28(3)：408-413.

3. Holland NJ，Weiner GM. Recent developments in Bell's palsy. BMJ，2004，329(7465)：553-557.

4. De Almeida JR，Al Khabori M，Guyatt GH，et al. Combined corticosteroid and antiviral treatment for Bell palsy：a systematic review and meta-analysis. JAMA，2009，302(9)：985-993.

第四节　免疫介导性周围神经病

毛悦时

一、吉兰-巴雷综合征

吉兰-巴雷综合征（Guillain-Barré syndrome，GBS）是一种以运动损害为主的单相性自身免疫性周围神经病，临床上主要累及脊神经根、脊神经和颅神经。其世界范围的发病率为（0.6～4.0）/10万左右。临床上包括急性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病（acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy，AIDP），急性运动感觉轴索性神经病（acute motor sensory axonal neuropathy，AMSAN），急性运动轴索性神经病（acute motor axonal neuropathy，AMAN）和Miller-Fisher综合征等。其中以AIDP最常见。

【病因与发病机制】

病因未明。一般认为与病毒感染或自身免疫异常有关。多数患者，病前有感染，如上呼吸道感染、胃肠道感染等，但至今未找到病毒感染的直接证据。支持本病是免疫反应性疾病的论据有很多，例如某些患者在疫苗接种后起病，血清中发现有循环免疫复合物及抗周围神经髓鞘GM_1抗体等。近年来，研究已发现空肠弯曲菌（C. jejuni）的脂多糖与人类神经节苷脂（如GM_1）的糖分子结构相似，通过"分子模拟"可诱发易感个体抗神经节苷脂抗体的产生。

【病理】

主要累及脊神经根，尤以前根为重。脊神经，颅神经均可累及。脊髓、脑干、大脑、小脑亦可有不同程度的病变。表现为神经根水肿，有许多单核、淋巴细胞浸润和巨噬细胞介导的节段性脱髓鞘，伴有施万（Schwann）细胞增殖和髓鞘重新形成。另外，有不同程度的轴突变性。

与AIDP相比，AMSAN和AMAN的病理是不同的。针对神经节苷脂的抗体可损伤郎飞结及其旁轴突，而髓鞘基本不受累。严重病例的前根或后根受损，导致整个轴突的重度变性。

【临床表现】

所有年龄、一年四季都可发病，好发于青壮年，男性略多于女性。多数患者病前数日至数周有上呼吸道感染或胃肠道感染，极少数在疫苗接种后发病。起病呈急性或亚急性，一般病程呈渐进性发展，两周左右达到最高峰。也有少数患者病情发展极快，在数天至1～2周内肌无力发展至高峰，同时出现呼吸肌无力而危及生命。一般来说，肢体无力多从双下肢开始，逐渐向上发展，累及躯干、上肢及脑神经支配的肌肉。瘫痪为对称性的下运动神经元性表现，腱反射明显减弱或消失，无锥体束征。腱反射的改变较早，而且相当重要，可出现在肌无力之前，也是诊断的主要依据之一。患者可有主观感觉异常，如肢体远端的麻木、针刺感、疼痛等，有时可有手套、袜子样感觉障碍或无明确的感觉障碍体征。也有一些患者有严重的位置觉障碍。脑神经受累亦较多见，最常见的是双侧面瘫。三叉神经、动眼神经、展神经亦可受累，也可出现后组脑神经损害而影响吞咽、发音。自主神经功能受损表现为肢端皮肤营养障碍，发绀、出汗。极少数患者可有短暂的排尿功能障碍。有的患者还可出现心动过速、心动过缓、血压不稳等心血管功能障碍的表现。体格检查示四肢对称性下运动神经元性瘫痪，腱反射降低或消失，末梢型感觉减退等。脑脊液的检查可见蛋白-细胞分离现象，即蛋白升高而细胞数正常。蛋白增高程度不等，最高可达1.0～5.0g/L。起病第3周蛋白含量增高明显，脑脊液蛋白升高程度与病情严重程度无关，也有少数患者脑脊液蛋白含量始终正常。电生理检查可发现：①症状出现4～7天后，运动传导速度显著降低；②远端运动电位潜伏期延长；③F波潜伏期延长或F波缺如。除AIDP外，本病尚有数种特殊类型：

1. 轴索性GBS（axonal GBS）　以原发性轴突变性为主，又可再分为AMSAN和AMAN。中国东北部和日本多见。该病与前驱空肠弯曲菌（C. jejuni）感染有关，患者血清中抗神经节苷脂GM_1抗体滴度升高。其临床表现与GBS相似，但病情重，病程长，常有呼吸肌受累，肌肉萎缩出现早。电生理检查显示广泛的瓦勒变性。神经活检可见明显的轴索变性而脱髓鞘改变不明显。目前诊断主要依靠电生

理检查，治疗上与 AIDP 相同。

2. Fisher 综合征（Fisher syndrome）　该型患者大多为成年男性，表现为感染后出现眼外肌麻痹，小脑性共济失调和腱反射消失。可有感觉异常，但运动障碍少见。脑脊液检查有蛋白-细胞分离现象；血清 GQ_{1b} 的抗体特征性升高；电生理检查示髓鞘脱失，感觉神经动作电位波幅降低或消失，H 反射消失。该型有自限性，预后良好，但可复发。

3. 复发型 GBS　占 GBS 的 2%～5%。有两次或多次复发，每次发作持续时间少于 8 周，且有不同程度的恢复，间歇期因人而异。临床表现与 AIDP 相似。

【诊断与鉴别诊断】

根据急性起病，对称性四肢下运动神经元性瘫痪，末梢型感觉减退和脑脊液中细胞蛋白分离等特征，一般诊断并不困难。本病需与下列疾病相鉴别：急性脊髓炎、周期性瘫痪、多发性肌炎等。

【治疗】

（一）一般治疗　保持呼吸道通畅，防止继发感染，维持水、电解质和酸碱平衡。密切观察呼吸情况，呼吸困难者应尽早气管切开，给予呼吸机辅助呼吸。加强肢体功能锻炼，勤翻身，防褥疮，适量给予神经营养药物。

（二）免疫治疗

1. 免疫球蛋白静滴治疗（intravenous immunoglobulin, IVIg）　是治疗 GBS 的一种有效安全的方法。一般剂量为 0.4g/(kg·d)，疗程为 5 天。IVIg 副作用少见，有头痛、恶心、寒战、发热、皮疹、肌痛、胸部不适，但多短暂，可自行缓解。

2. 血浆置换（plasma exchange, PE）　能清除体内抗体及其他一些有害物质，激活补体系统，调节免疫。起病早期应用效果好，在两周内分数次置换 4～6 倍的血浆体积。血浆置换的不良反应包括感染、血栓形成、低血压等。

3. 激素治疗　多项研究认为激素对 GBS 无明显疗效，大剂量激素治疗可减轻神经根水肿，但不能缩短病程。目前国内仍广泛应用，可静滴甲泼尼龙 500mg 或地塞米松 10～15mg/d，连续使用数天后逐渐减量。

4. 其他治疗　对以上治疗效果不佳者，免疫抑制剂环磷酰胺，硫唑嘌呤均可试用。免疫吸附治疗（immunoabsorption, IA），干扰素 β 等已应用于 GBS 患者，疗效尚不肯定。

（三）康复治疗　针灸、推拿和体疗，对神经功能恢复有一定帮助。

【预后】

多数病者在积极治疗后预后良好。部分患者留有不同程度的后遗症，少数由于长期呼吸肌麻痹并发肺部感染而死亡，也有少数演变为慢性炎性多发性神经根神经病。约 60%～80% 的患者病后有严重的疲劳感，可持续多年，而与当时疾病的严重程度无关，原因尚不清楚。

二、慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病

慢性炎性脱髓鞘性多发性神经根神经病（chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, CIDP）是一种慢性进展的自身免疫性神经病，临床表现与 AIDP 有相似和不同的方面。与 AIDP 的区别在于起病隐袭，缓慢进展，数月或更长时间后症状达到高峰。病程长，很少累及呼吸肌，激素治疗效果好。

【病因病理】

病因不明。自身免疫异常为其主要的发病机制。患者血清中可有多种髓鞘成分抗体升高，多数患者血清和脑脊液中糖脂和神经节苷脂抗体升高。周围神经的供应血管周围可见单核细胞浸润，神经纤维水肿，有明显的节段性髓鞘脱失和髓鞘再生。慢性患者可见神经膜和髓鞘增生呈洋葱皮样，部分有轴索变性。

【临床表现】

任何年龄均可患病。男性略为多见，尤以中年男性为主。大部分 CIDP 患者无前驱感染史，起病缓慢。临床主要表现为感觉运动神经病（sensory motor neuropathy），即运动与感觉均有累及的周围神经病。患者有进行性四肢无力和麻木，呈对称性。表现为步行困难、举臂、上楼费力，并可逐步出现梳头、提物等困难，但一般不累及延髓肌而出现吞咽障碍，极少发生呼吸困难。少数患者可有轻微的自主神经功能障碍。体格检查可见四肢肌力减退，近端为重，伴/不伴肌肉萎缩；肌张力降低，腱反射消失；四肢末梢型感觉减退，痛触觉和深感觉均可减退。也有极少数患者表现为纯运动型或纯感觉型。

实验室检查可见脑脊液细胞数正常，蛋白质含量明显增高，常在 0.8～2.5g/L 之间。蛋白质的高低与疾病的严重程度有一定关系。个别患者蛋白质含量正常。电生理检查可见运动传导速度明显减慢，F 波潜伏期延长，远端潜伏期延长，部分性传导阻滞，远端运动动作电位分散。神经活检显示明显的神经纤维髓鞘节段性脱失，伴轴索变性。1/2～2/3 的神经纤维有原发性髓鞘脱失。

【诊断与鉴别诊断】

根据典型的临床表现，脑脊液蛋白增高及节段性脱髓鞘性电生理改变，一般可作出诊断。下列标准供参考：①临床有进行性或复发性运动和感觉功能障碍的周围神经病，病程进展 8 周以上，体格检查可见四肢乏力，末梢型痛觉减退，腱反射减退或消失。②电生理检查具备脱髓鞘性病变的主要特征，有两根或以上神经的传导速度减慢，远端潜伏期延长，F 波潜伏期延长或消失，感

觉神经传导速度低于正常值的 80%，H 波潜伏期延长或消失等。③脑脊液检查细胞数小于 10×10^5/L，蛋白质明显增高。④神经活检显示髓鞘脱失和再生的证据，如神经内膜肿胀，单核细胞浸润，"洋葱球"形成以及不同程度的束间髓鞘脱失。

鉴别诊断方面，临床上需与遗传性周围神经病（hereditary peripheral nenopathy）、多灶性运动神经病、中毒代谢性神经病等相鉴别。

【治疗】

治疗的目的在于抑制异常的免疫反应，降低炎症反应和脱髓鞘，预防继发性轴突变性。早期治疗效果好，维持治疗应个体化。常用治疗办法为：

1. 皮质类固醇激素　地塞米松 10～15mg/d 或甲泼尼龙 500mg/d，静滴后逐步减量改口服激素维持。也可一开始即用口服泼尼松，剂量为 1mg/(kg · d)，逐步递减至维持量。

2. 免疫球蛋白静滴治疗　IVIg 0.4g/(kg · d)，5 天为一疗程，复发者可反复多次使用。

3. 血浆置换　一周两次，持续三周。根据患者情况，一般需频率减少的慢性维持治疗。

4. 环磷酰胺　200～400mg 静脉注射，每周 2 次。总量 3.0～4.0g 为一疗程。用药中应注意肝功能损害。

5. 硫唑嘌呤　按 2～4mg/kg，按体重计算使用，小剂量开始。用药中应定期随访白细胞和肝肾功能。

【预后】

本病致残率较高，也有死亡病例。

三、多灶性运动神经病

20 世纪 80 年代，国际上几位神经科学者报道了数位患者，其临床表现为缓慢进展的不对称性肢体乏力，电生理检查显示多灶性运动传导阻滞。该疾病被称为多灶性运动神经病（multifocal motor neuropathy，MMN）。

【病因病理】

病因尚不清。支持自身免疫机制起主导作用的证据有：组织学显示炎性脱髓鞘；患者血清中有高滴度的抗神经节苷脂抗体（抗 GM_1 IgM 抗体）；免疫抑制剂治疗有效等。GM_1 是这种病理免疫反应的靶点。运动神经活检显示患者有脱髓鞘和轴突变性，成簇的再生纤维出现。

【临床表现】

是一种少见病，多见于中年人，男性多于女性。主要表现为缓慢进展的肢体远端不对称性的肌无力和肌萎缩，上肢较下肢显著。常见的初始症状有一侧腕下垂，握力减退或足下垂等。症状渐进性发展，肢体无力加重，可伴有受累肢体的肌肉萎缩，纤颤，痛性痉挛和腱反射降低。脑神经受损的症状很少见，偶有眼外肌麻痹和单侧舌肌的瘫痪萎缩。有些患者也有感觉异常的主诉，如肢端麻木等，但常无体征。病程呈慢性进展性，需长期的反复治疗。

实验室检查可见脑脊液蛋白正常或轻度升高。30%～80%的患者血清中有高滴度的 GM_1 IgM 抗体。电生理检查可见特异性的多灶性持续的运动传导阻滞（motor conduction block，MCB），但感觉传导速度正常。近端的复合运动动作电位（compound motor action potential，CMAP）波幅降低。

【诊断与鉴别诊断】

本病的诊断根据缓慢起病的不对称性以运动损害为主要特征的周围神经损伤，大部分患者电生理中出现 MCB。一些 MMN 患者前臂或臂丛 MRI 显示不对称的 T_2 或增强后 T_1 高信号区域，与临床症状和运动传导阻滞的区域相符，也有助于诊断。

2006 年欧洲神经科学会/周围神经学会制定了关于 MMN 的诊断指南。（见表 23-2-3～表 23-2-6）

本病需与下列疾病鉴别：①运动神经元病：特别是与下运动神经元病（low motor neuron disease，LMND）相鉴别。LMND 表现为进展的四肢无力，伴肌肉萎缩和肌纤维颤动，很多患者有延髓肌受累。肌电图示失神经改变，运动传导阻滞少见。IVIg 治疗无效。②Lewis-Sumner 综合征（Lewis-Sumner syndrome，LSS）：也称为多灶性获得性脱髓鞘性感觉运动神经病（multifocal acquired demyelinating sensory and motor neuropathy，MADSAM）。MMN 和 LSS

表 23-2-3　多灶性运动神经病的临床标准

核心标准（两条都需具备）：
①慢性进展或逐步进展的不对称的肢体无力，或至少两根运动神经受累大于 1 个月[a]
②无客观感觉异常，但可有下肢轻微震动觉减退
支持临床诊断的标准：
③主要是上肢受累[b]
④受累肢体的腱反射减弱或消失[c]
⑤颅神经不受累[d]
⑥受累肢体出现痉挛和纤颤
排除标准：
⑦上运动神经元的体征
⑧显著的延髓受累
⑨除了下肢轻微振动觉减退外，有显著的感觉受累
⑩在发病最初数周内，出现广泛对称性的无力
⑪实验室检查：脑脊液蛋白>1g/L

注：a. 通常大于 6 个月；b. 在发病时，下肢受累为主者占大约 10%患者；c. 也有受累肢体的反射轻度增高，如果无排除标准⑦，MMN 不能除外；d. 第 12 对脑神经可受累

表 23-2-4 传导阻滞的电生理诊断标准

①明确的运动神经阻滞[a]：无论神经段（正中神经、尺神经和腓神经）长度，近端与远端刺激相比，复合肌肉动作电位负峰面积下降至少50%。远端刺激有运动传导阻滞的神经节段时，复合肌肉动作电位的负峰波幅＞正常低限的20%和＞1mV（基线负峰）和近端复合肌肉动作电位负峰时限延长≤30%
②可能的运动传导阻滞[a]：上肢较长一段神经复合肌肉动作电位负峰面积下降至少30%，近端复合肌肉动作电位负峰时限延长≤30%；或复合肌肉动作电位负峰面积下降至少50%，近端复合肌肉动作电位负峰时限延长＞30%
③上肢在有传导阻滞的神经节段感觉神经传导正常，有正常的感觉神经运动电位波幅

注：a. 传导阻滞的依据是在常规神经卡压区域外

表 23-2-5 支持多灶性运动神经病诊断的证据

①抗 GM_1 IgM 升高（A 级推荐）
②MRI 有增强信号和（或）臂丛肥大
③用 IVIg 治疗后临床症状改善

表 23-2-6 多灶性运动神经病的诊断分类

确诊的 MMN： 符合临床表现标准①、②和排除标准⑦～⑪和电生理在1根神经上符合①、③标准 可能的 MMN： 符合临床表现标准①、②和排除标准⑦～⑪和电生理在2根神经上符合②、③标准 符合临床表现标准①、②和排除标准⑦～⑪和电生理在1根神经上符合②、③标准，和符合支持诊断的标准至少1条。

的相似处：都是壮年期起病，病程慢性进展，不对称性的乏力，有轻度肌肉萎缩，纤颤和痛性痉挛，腱反射降低。脑脊液蛋白正常或轻度升高。电生理上都可有传导阻滞。但LSS有客观感觉障碍，下肢受累多见，抗 GM_1 抗体不升高，电生理检查示大部分LSS患者感觉神经远端的动作电位波幅下降。一些患者激素和血浆置换治疗有效。③CIDP：特别是其纯运动型的变异型。CIDP的乏力常是对称性的，近端为主，腱反射普遍降低或消失，多神经根损害，有感觉障碍，临床症状可有复发缓解。电生理检查CIDP也可有MCB，但脱髓鞘的表现更显著。血清抗 GM_1 抗体不升高。另外，激素治疗效果好。

【治疗】

MMN 是一种有方法治疗的运动神经病。

1. IVIg　为首选治疗。剂量为0.4g/(kg・d)，5天为一疗程，也有主张用高剂量的IVIg，2g/(kg・d)，2～5天一疗程。治疗后数天即可见效，2～4周疗效最明显。此后还需用维持治疗，维持剂量和频度应个体化。长期用药后，很多患者对IVIg反应性下降，需要提高剂量或使用频率。

2. 环磷酰胺　其治疗MMN的效果尚有争议，大部分研究认为其有良好疗效。在IVIg无效的情况下，可用环磷酰胺200mg静脉滴注，隔日一次，至总量4.0g为一疗程。治疗中应注意环磷酰胺的毒副作用。若无不良反应，在一疗程结束后休息1月可继续治疗。

3. 其他免疫抑制剂和免疫调节剂　如硫唑嘌呤、甲氨蝶呤、环孢素、利妥昔单抗、干扰素 β_1a（IFN-β_1a）等可试用于对上述治疗无效的患者，但疗效不肯定。

4. 其他　激素和血浆置换对MMN治疗无效，小部分患者使用后症状加重。

【预后】

病情进展较慢，少数患者在无有效治疗的情况下，能维持相对较好的功能。死亡主要与并发症有关。

参考文献

1. Sederholm BH. Treatment of acute immune-mediated neuropathies: Guillain-Barre syndrome and clinical variants. Semin Neurol, 2010, 30: 365-372.
2. Magy L, Vallat JM. Evidence-based treatment of chronic immune-mediated neuropathies. Expert Opin Pharmacother, 2009, 10(11): 1741-1754.
3. Sederholm BH. Treatment of chronic immune-mediated neuropathies: chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy, multifocal motor neuropathy, and the Lewis-Sumner syndrome. Semin Neurol, 2010, 30: 443-456.
4. Magy L, Mathis S, Vallat JM. Diagnostic and therapeutic challenges in chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy and other immune-mediated neuropathies. Curr Opin Crit Care, 2011, 17(2): 101-105.
5. Van Schaik IN, Bouche P, Illa I, et al. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of multifocal motor neuropathy. Eur J Neurol, 2006, 13: 802-808.

第五节　多发性周围神经病

毛悦时

多发性周围神经病主要表现为肢体远端对称性的感觉、运动和自主神经功能障碍。也有以运动障碍为主的周围神经病，见于铅中毒、氨苯砜中毒、白喉性神经病等。以感觉障碍为主的周围神经病分成小纤维受累、大纤维受累和混合型，小纤维受累为主的周围神经病见于糖尿病、淀粉样变性、Fabry病和麻风。大纤维受累为主的见于铊中毒、Sjogren病、梅毒等。以自主神经功能障碍为主的见于急性或慢性的自主神经病或淀粉样变性。

【病因】

（一）感染性　流行性感冒、带状疱疹、白喉、麻风、结核、麻疹、水痘、钩端螺旋体病、梅毒、艾滋病、丙型肝炎等。

（二）异常自身免疫反应　GBS及其变异型，CIDP，MMN，抗髓鞘相关糖蛋白性神经病，血清注射或疫苗接种后周围神经病。

（三）营养与代谢障碍　如维生素B族（B_1、B_6、B_{12}）缺乏、胃肠道手术后营养不良、慢性酒精中毒、糖尿病、低血糖、肝病、尿毒症、甲状腺疾病、痛风、淀粉样变性、血卟啉病等。

（四）毒物

1. 化学品　丙烯酰胺、氯丙烯、一氧化氮、二硫化碳、三氯乙烯、四氯化碳、五氯苯酚、有机磷农药、溴甲烷等。

2. 重金属　铅、砷、锰、铜、汞、铊、金、铂等。

3. 药物　氯霉素、甲硝唑、乙胺丁醇、胺碘酮、呋喃类药物、氨基糖苷类药物、异烟肼、铂类药物、长春新碱、氨苯砜、苏拉明、秋水仙碱、戒酒硫、苯妥英钠、阿米替林、沙利度胺等。

4. 生物　鱼肉毒素、河豚毒素、弗朗鼠毒素等。

（五）结缔组织病　系统性红斑狼疮、原发性血管炎、结节病、干燥综合征、结节性多动脉炎、类风湿关节炎等。

（六）遗传性　遗传性运动感觉性神经病（hereditary motor sensory neuropathy，HMSN）、遗传性共济失调性周围神经病（Refsum病）等。

（七）肿瘤性　肺癌、淋巴瘤、多发性骨髓瘤等。

【病理】

主要病理过程为节段性脱髓鞘、瓦勒变性、轴突变性或混合存在，大部分的周围神经病是不同程度的轴突变性和节段性脱髓鞘共存，但以一种病理变化为主。

【临床表现】

任何年龄都可发生，男女比例均等。由于病因不同，病程可有急性、亚急性、慢性、进展性、复发性。多发性周围神经病的共同症状为对称性分布的下运动神经元性的肢体远端肌肉乏力和萎缩，手套-袜子样感觉减退或异常，以及皮肤变化、多汗或少汗等自主神经功能障碍的表现。

1. 感觉障碍　肢体远端有感觉减退或异常，如麻木、蚁走感、灼热、疼痛等。体检有手套-袜子样的深、浅感觉障碍。

2. 运动障碍　表现为下运动神经元性瘫痪。远端为主的肢体对称性乏力，可有垂腕、垂足的表现，肌张力减低。腱反射减弱或消失常为周围神经病的首发体征。病程长者可有肌肉萎缩和纤颤。

3. 自主神经功能障碍　肢体末端皮肤发凉、菲薄、干燥、少汗或多汗，指（趾）甲粗糙、脆性增大，性功能障碍，胃肠道功能紊乱，体位性低血压等。

【辅助检查】

1. 血液检查　检测血常规、血糖、糖化血红蛋白、血维生素B_{12}浓度、肝功能、肾功能、甲状腺功能、血沉、C反应蛋白、免疫球蛋白、类风湿因子、抗核抗体、抗磷脂抗体等。

2. 神经电生理检查　是诊断周围神经病的一项重要检查，并能区分是轴突变性为主，还是髓鞘脱失为主，或两者都有。如果仅有周围神经传导速度减慢，则提示髓鞘脱失；如以CMAP波幅变小为主，则提示轴突变性。

3. 脑脊液　正常或有蛋白质不同程度的增高。

4. 尿液检查　各种重金属。

5. 神经活检　能为某些病因者提供病理学依据。

【诊断和鉴别诊断】

根据典型的临床表现，不难诊断。关键问题是明确病因，既往疾病史、营养状况、从事的工作、经常接触的物质、生活环境以及近来的感染史很重要。部分患者始终无法明确病因。

鉴别诊断：

1. 周期性瘫痪　急性起病，之前常有饱食或运动，四肢无力，无感觉障碍，血钾通常偏低。补钾后能迅速好转。

2. 多发性肌炎　亚急性起病，表现为四肢乏力，肌肉酸痛，无感觉障碍，血肌酶升高，肌电图示肌源性损害，激素治疗后好转。

【治疗】

1. 对因治疗　对某些多发性神经病，如感染性、自身免疫性、结缔组织病等引起的可用激素治疗。因营养代谢障碍所致者，应积极治疗原发疾病，如糖尿病和尿毒症。重金属中毒用特殊的螯合剂等。

2. 一般治疗　常用药物有维生素B族（B_1、B_6、B_{12}）、甲钴胺、腺苷钴胺、地巴唑、ATP、辅酶A等。有严重疼痛可用卡马西平、苯妥英钠、阿米替林、加巴喷丁、普瑞巴林、度洛西汀等。还可应用物理和康复治疗。

本节主要叙述中毒性和代谢性周围神经病，免疫介导性周围神经病（immune mediated peripheral neuropathy）已在第四节介绍，遗传性周围神经病将在本章第六节叙述。

一、中毒性周围神经病

中毒性周围神经病（toxic peripheral neuropathy）包括药物，金属或类金属及其化合物，化学品等中毒引起的周围神经病。最常见的有：

（一）药物性周围神经病　易引起周围神经病的药物有抗生素和抗肿瘤药物。抗生素中，以呋喃西林和甲硝唑常见；抗肿瘤药物中，以长春新碱为最多见，其次还有抗麻风药氨苯砜、抗结核药物异烟肼和乙胺丁醇等。

1. 异烟肼中毒性周围神经病 发病机制是异烟肼影响体内维生素 B_6 的吸收，使体内维生素 B_6 含量不足，从而产生神经轴突变性，继发髓鞘脱失。临床表现为肢体远端对称性的感觉及运动障碍，出现末梢型感觉减退，可有肌力减退，腱反射消失，肌肉压痛等表现。治疗措施为立即停药，并给予大剂量的 B 族维生素。在长期或大剂量使用异烟肼的患者，应一开始即合用维生素 B_6，以预防本病的发生。

2. 呋喃类药物中毒性周围神经病 此药目前很少应用，因此引起的周围神经病已少见。周围神经症状常在服药后数天至数周出现，早期表现为指、趾感觉异常，如麻刺感，如不及时停药则出现肢体远端的疼痛，以致患者难以忍受。

3. 抗肿瘤药物性周围神经病

(1) 长春新碱：临床表现为应用该药数周后患者手足感觉异常，如果继续使用，会出现进展性对称性的周围神经病。脑神经也可受累，表现为上睑下垂，外展受限，面瘫和声带麻痹等。可伴有自主神经系统功能障碍，如便秘，性功能障碍和体位性低血压等。这种副作用是严格剂量相关性的，降低用药量会使症状缓慢地好转。

(2) 顺铂：主要不良反应为肾功能损害、胃肠道反应和周围神经病。后者是因为顺铂对后根神经节有毒性作用，表现为感觉性周围神经病，为手指尖和足尖的麻木和刺痛，深感觉减退。严重者有感觉性共济失调。周围神经病的发生率与该药的总量有关，停药后通常会逐渐改善。

(3) 奥沙利铂：依其临床特点的不同可分为两种类型：急性神经毒性和慢性累积性神经毒性。急性神经毒性是在给药后 24～48 小时发生的，主要表现为四肢周围神经感觉障碍，极少数患者有急性咽喉感觉障碍导致呼吸吞咽困难。急性毒性在低剂量时即可发生，通常可以恢复，不需中断治疗。另一种是慢性累积神经毒性，主要为四肢远端感觉异常和感觉迟钝，感觉性共济失调。奥沙利铂的神经毒性为剂量限制性毒性，可用 B 族维生素减轻症状。

(4) 紫杉醇：以感觉损害为主的周围神经病是常见的不良反应，也是剂量相关性。病理表现为轴突变性，继发脱髓鞘。

(二) 金属或类金属中毒性周围神经病

1. 砷中毒性周围神经病 砷中毒性周围神经病较少见，见于工业中毒。常为慢性中毒，临床症状缓慢进展，感觉和运动都受累。表现为双下肢乏力疼痛及四肢远端感觉障碍，腱反射消失。治疗上应给予二巯基丙醇(BAL)排砷，也可用青霉胺治疗。

2. 铅中毒性周围神经病 见于工业中毒。临床表现以运动障碍为主，上肢桡神经受损害症状尤为明显，表现为垂腕及伸指不能，之后其他神经也可受累，下肢可出现垂足。感觉障碍少见。

3. 铊中毒性周围神经病 主要为神经系统和消化系统症状以及脱发。神经系统症状主要表现为类 GBS 周围神经病或痛性周围神经病，四肢针刺样，烧灼样疼痛，有时有蚁走感，有肌无力，肌张力低，腱反射减弱。严重者有膈肌和呼吸肌的疼痛和麻痹，可致呼吸困难或停止。消化系统表现为腹痛，腹泻，呕吐等。治疗原则是立即停止接触毒物，并加快毒物排泄。应用解毒剂，如普鲁士蓝，氯化钾；持续性血液滤过和血液透析；给予络合剂等。

二、代谢性周围神经病

(一) 糖尿病性周围神经病 是糖尿病最常见的神经系统并发症，也是临床上最多见的代谢性周围神经病(metabolic peripheral neuropathy)。主要临床表现为：

1. 对称性多发性神经病

(1) 感觉性周围神经病：最常见，见于大部分糖尿病患者，症状主要影响下肢远端，双足麻木或疼痛，出现短袜样痛觉减退或痛觉过敏，伴有踝反射消失。

(2) 感觉运动性神经病：患者常有明确的肢体远端感觉障碍和疼痛，在感觉异常的同时伴有以下肢为主的肌力减退，腱反射消失。

2. 局灶性和多发性神经病

(1) 脑神经病变：单侧动眼神经受损最常见，其次为外展神经、三叉神经、面神经等。

(2) 肢体或躯干的单神经病变：腕管综合征、肘管综合征多见。股神经、坐骨神经和腓总神经受损症状也可出现。腰骶神经根，胸腰神经根损害也可见。

治疗原则为积极控制糖尿病，并给予其他的对症治疗，如大剂量的 B 族维生素。有疼痛症状者可口服阿米替林、苯妥英钠或卡马西平。

(二) 尿毒症性周围神经病 神经症状通常在慢性肾衰竭数月或数年后出现。最早期症状是不安腿综合征，即感到两下肢不舒服，夜间症状重。接着出现肢体远端感觉异常，如烧灼感、刺痛、麻痛等，对称性分布，下肢一般较上肢重，但无感觉障碍的体征。这时电生理检查已能发现神经传导速度减慢。病情继续进展时出现足趾麻木，深浅感觉消失，并出现运动障碍，肌力减退，腱反射减弱或消失。治疗主要是透析或肾移植。

(三) 酒精中毒性周围神经病 早期以感觉障碍——疼痛和麻木为主，患者足部严重疼痛，对轻触觉或痛觉刺激过敏。运动障碍主要表现为肢体远端的无力，肌肉萎缩，腱反射减弱或消失，严重病例有垂足、垂腕。脑神经也可受损，表现为眼震，对光反应迟钝，瞳孔缩小等。治疗方面主要为戒酒和给予大剂量的维生素 B_1，疼痛严重的患者可用镇痛药或卡马西平、苯妥英钠、加巴喷丁等。

(四) 黏液水肿性神经病 与甲状腺功能减退引起的代谢障碍有关。临床表现以感觉障碍为主，大都先有双足麻木，肢端触觉、震动觉及位置觉减退，踝反射消失，下肢肌力减退，而后累及上肢，正中神经受累常见，表现为腕管综合征。电生理检查示周围神经传导速度降低。治疗可用甲

状腺素，B族维生素等。用药初期可用少量激素。

（五）低血糖性神经病　胰岛细胞瘤患者有低血糖症者，可有周围神经受累症状。主要表现为四肢远端麻木、感觉异常、肌肉软弱无力，客观检查有感觉减退，甚至肌萎缩及垂足。

参考文献

1. Ropper AH，Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. New York：McGraw-Hill，2005.

2. Hauser SL，Josephson SA. Harrison's Neurology in Clinical Medicine. 2nd ed. New York：McGraw-Hill，2010.

3. 何凤生，薛启蓂. 神经病学（第12卷）：神经系统中毒及代谢性疾病. 北京：人民军医出版社，2002.

4. 史玉泉，周孝达. 实用神经病学. 第3版. 上海：上海科学技术出版社，2004.

5. 吕传真. 神经病学. 第2版. 上海：上海科学技术出版社，2008.

第六节　遗传性周围神经病

王　毅

23

一、腓骨肌萎缩症

腓骨肌萎缩症（peroneal muscular atrophy，PMA）亦可称夏-马-图（Charcot-Marie-Tooth，CMT）病或遗传性运动感觉神经病（hereditary motor and sensory neuropathies，HMSNs），是最常见的遗传性周围神经病，患病率估计为1.4/10万～40/10万。

【病因和发病机制】

（一）分子机制　遗传性周围神经病（hereditary peripheral neuropathy）是由基因的突变导致神经元或形成髓鞘的施万细胞损伤。施万细胞损伤导致以髓鞘脱失为主的神经病，而轴突或胞体受损伤，则产生轴突性神经病。例如CMT1A发病是PMP22过度表达的结果，产生脱髓鞘性周围神经病，但在后期也有轴突损害，反之，轴突损害性周围神经病也有脱髓鞘改变。近年来的观点认为不同物质的转运障碍可能是轴突型遗传性周围神经病的共有发病机制之一。而SIMPLE基因突变导致施万细胞蛋白转运功能退化是CMT1C发病的原因。

另有研究表明，小热休克蛋白（small heat shock proteins，sHSPs）基因突变可影响信号传导和细胞骨架导致CMT Ⅱ或远端性遗传性运动神经病（distal hereditary motor neuropathy，dHMN）。

（二）免疫机制　近期的一些研究表明临床上某些CMT病例病变部位有巨噬细胞浸润，有的甚至类似CIDP样发病，且均对免疫治疗有反应，表示免疫系统和免疫炎性反应参与了部分CMT的发病机制。

【临床表现】

CMT的临床表现亦随其遗传类型而异。婴儿、儿童、少年或成年均可发病，但以10～20岁起病最为常见。以CMT-Ⅰ型为例，最早症状为主诉两下肢肌无力，足尖走路困难，并逐步出现腓骨长短肌萎缩和无力，并出现足背屈困难或下垂。随病情发展，逐步出现胫前肌、小腿肌以及足部肌肉萎缩。这种典型的匀称性的，呈上粗下细的肌肉萎缩，酷似倒置的香槟酒瓶，亦称“鹤腿”，但患者除踝关节肌力减退外，膝关节肌力往往仍然较好，可以继续维持走路，且不影响生命跨度。体格检查可见两下肢远端有末梢型感觉减退，两侧膝踝反射消失。部分患者两侧上肢亦有远端肌肉萎缩和远端肢体感觉减退。脑脊液检查正常或者蛋白质增高。肌电图检查可见NCV减慢，至10～20m/s以下；晚期患者可伴CMAP波幅降低。神经活检可见髓鞘增生，呈“洋葱皮”样改变。

CMT-Ⅱ型患者为常染色体显性遗传，约占CMT的20%，此组患者远端肌肉萎缩不明显，NCV亦不明显。但肌电检查中CMAP波幅降低特别明显。患者常于儿童起病，远端肢体肌力减退，腱反射消失，感觉障碍减退可能不明显。神经活检可有“洋葱”球样改变，但轴索变性明显。

CMT-Ⅲ型为Dejerin-Sottas病，常在两下肢远端肌肉萎缩末梢型感觉减退和腱反射消失的同时，合并存在足部畸形。

CMT-X为X-性连锁遗传，与connexin32的基因异常有关，临床表现为肢体肌肉萎缩较不明显。

【诊断与鉴别诊断】

根据起病年龄、病程表现、临床特点、肌肉萎缩分布、肌力减退程度和感觉减退及足部畸形，以及电生理和家族史等结果可以初步地为CMT及其主要亚型予以临床诊断。有条件者可作基因诊断。

临床上，本病的诊断仍需与下列疾病相鉴别。

1. CMT-Ⅰ型和CMT-X型患者常需与CIDP、MAG神经病、副瘤神经病等相鉴别。CMT-Ⅱ型需与其他慢性周围神经病，如中毒、代谢及家族性淀粉样变等相鉴别。

2. 应与远端型肌病，风湿病等其他自身免疫性相关性周围神经病等相鉴别。

3. 压力敏感性周围神经病患者应与外伤、中毒及脱髓鞘性神经病等相鉴别。

【治疗】

目前尚无特效治疗。神经营养剂，合理康复，理疗均可应用。合并畸形者可予手术治疗。

病情波动明显且伴脑脊液蛋白增高者可予大剂量激素和IVIgG治疗。

压力敏感性周围神经病患者，发作时应予激素治疗。不发作时应避免周围神经受压。

二、肥大性周围神经病

肥大性周围神经病，又称 Dejerine Sottas 病，现已归入遗传性运动感觉神经病Ⅲ型（HMSN）。本病为常染色体隐性遗传。近年研究发现，其与 *P0*、*PMP22* 等基因突变有关。病理检查显示周围神经增粗，神经纤维髓鞘形成不良，并有节段性脱髓鞘。神经纤维周围囊上一层层的施万细胞，各层之间为胶原结缔组织。

【临床表现】

通常在少儿期或青春期起病，患者运动系统发育迟缓，身长较矮，有脊柱后侧凸和手足畸形。症状首先发生于下肢，出现肢体远端肌肉无力和萎缩，形成弓形足。患者有严重的末梢型感觉减退，也可有位置觉的显著受损，导致假性共济失调和假性手足徐动症。当肥大的脊神经根压迫脊髓或马尾时，患者才出现锥体束受损的表现和括约肌功能障碍。另外，患者常有听力受损和足部溃疡。体检显示腱反射消失，周围神经均匀性增粗，可扪及，甚至肉眼可看见，特别是锁骨上神经和足背的皮神经。

少数患者有瞳孔的异常改变，如瞳孔缩小、瞳孔不等大、埃迪瞳孔等。此外，还出现面神经麻痹、动眼神经麻痹等症状。脑脊液检查正常，部分患者有脑脊液蛋白含量增高。电生理检查示周围神经 NCV 明显降低，降至 10m/s 或以下，感觉动作电位消失。神经活检可见施万细胞增生，广泛神经内纤维化，轴突缺失和脱髓鞘等变化。

【诊断】

根据缓慢进展的多发性神经炎，周围神经增粗及电生理异常表现，可对该病作出诊断，但需与进行性脊肌萎缩症、遗传性共济失调性多发性神经炎、神经纤维瘤病及各种代谢性及感染后的周围神经病相鉴别。

【治疗与预后】

对急性加剧的患者可试用短程大剂量糖皮质激素治疗。一般病例可给予神经营养药物等治疗。本病预后较差，多数患者病情缓慢进展，致残率较高。部分患者在 20 岁时就行走困难，而以坐轮椅车代步。

参考文献

1. Kamholz J, Menichella D, Jani A, et al. Charcot-Marie-Tooth disease type 1: molecular pathogenesis to gene therapy. Brain, 2000, 123: 222-233.

2. Benstead TJ, Grant IA. Progress in clinical neurosciences: charcot Marie Tooth disease and related inherited peripheral neuropathies. Can J Neurol Sci, 2001, 28(3): 199-214.

3. Plante V, Said G. Dejerine Sottas disease and hereditary demyelinating poly neuropathy of infancy. Muscle Nerve, 2002, 26 (5): 608-621.

4. Pareyson D, Marchesi C. Diagnosis, natural history, and management of Charcot-Marie-Tooth disease. Lancet Neuro, 2009, 8(7): 654-667.

5. Ginsberg L, Malik O, Kenton AR, et al. Coexistent hereditary and inflammatory neuropathy. Brain, 2004, 127: 193-202.

第三章 脊髓疾病

第一节 急性脊髓炎

汪 昕

急性脊髓炎（acute myelitis）指由于病毒、细菌、螺旋体、立克次体、寄生虫、原虫、支原体等生物源性感染或由感染所诱导的脊髓灰质和（或）白质的炎性病变。临床特征为病损以下的肢体瘫痪、感觉缺失和以膀胱、直肠功能障碍为主的自主神经功能损害。临床上虽有急性、亚急性或慢性的表现形式，但病理学上均存在病变区域神经元坏死、变性、缺失，白质中血管周围髓鞘缺失，炎性细胞渗出，胶质细胞增生等改变。

脊髓炎可作如下分类。

（一）病因分类

1. 感染性脊髓炎

（1）病毒性脊髓炎：急性脊髓前角灰质炎。

（2）细菌性脊髓炎：化脓性脊髓炎、结核性脊髓炎。

（3）螺旋体脊髓炎：梅毒性脊髓炎、脊髓钩端螺旋体病。

（4）寄生虫性脊髓炎：疟疾、血吸虫、旋纤毛虫、弓形虫等。

2. 感染和预防接种后脊髓炎　参见本篇第九章“脱髓鞘性疾病”。

3. 原因不明性脊髓炎

（二）临床类型分类

1. 急性脊髓炎

（1）急性前角灰质炎。

（2）急性非特异性脊髓炎：急性横贯性脊髓炎、急性上升性脊髓炎、急性播散性脑脊髓炎。

2. 慢性脊髓炎　慢性病毒性脊髓炎、结核性脊髓炎、梅毒性脊髓炎、肉芽肿性脊髓炎、亚急性坏死性脊髓炎等。

本节所述急性横贯性脊髓炎（acute transverse myelitis）指一种非特异性急性脊髓白质的脱髓鞘性病变或坏死性病变，临床表现为急性完全性或不完全性截瘫，可能与炎性脱髓鞘疾病有关。

23

【病理】

急性脊髓炎（acute myelitis）的病理改变为受累节段脊髓肿胀，梭形膨大，严重者表面可有血管周围渗出物。镜检可见脊髓白质广泛或呈片状脱髓鞘性改变，侧索、后索尤为明显。部分可见脊髓前角运动神经元肿胀，但不伴运动神经元缺失。晚期可见胶质细胞增生。近期研究发现，病变血管周围可出现水通道蛋白4（aquaporin-4，AQP-4）抗体反应和补体沉积，AQP-4功能缺失与水肿和脱髓鞘有关。

【临床表现】

本病可见于任何年龄，以青壮年最常见，农村为多。四季均可发病，春初和秋末居多。两性均可患病，男性略多。多数患者在神经症状出现前有肠道或上呼吸道感染等发热史，而神经症状出现时不伴发热。神经症状的出现较急，常在无任何症状下突然出现一个或两个下肢无力，并逐步向上发展，伴或不伴上肢无力，严重者可出现呼吸肌无力。在出现肢体无力的同时，常合并大小便困难和感觉异常。该病发展过程因人而异，从数天至数周不等。在神经症状的发生和演变过程中，一般不伴神经根痛，少数患者可能诉腰背疼痛或出现根性疼痛。急性脊髓炎以胸段为多见，约占75％；颈段次之（13％）；腰骶段最少（12％）。脊髓损伤以灰质和白质受累为主，亦可累及邻近的脊膜和神经根，并出现相应的症状和体征。炎症波及脊膜和脊髓者称为脊膜脊髓炎，累及脊膜、脊神经根和脊髓者称为脊膜脊神经根脊髓炎。常具有以下特征：

（一）运动障碍　随脊髓损伤节段的不同，出现不同分布的运动障碍。病变累及颈膨大时，出现四肢瘫，即上肢为下运动神经元瘫痪、下肢表现为上运动神经元瘫痪；如累及上颈段（C_4以上）时，出现四肢上运动神经元瘫痪，并伴有呼吸障碍；胸段脊髓受累时，表现为双下肢上运动神经元瘫痪，腰段脊髓病变时，表现为双下肢下运动神经元瘫痪；骶段脊髓受累时，可出现鞍区感觉障碍和相应节段的浅反射消失，肢体运动不受影响。

急性脊髓炎肢体瘫痪早期呈弛缓性瘫痪，肌张力低下和腱反射减弱或消失，病理反射引不出，此阶段称为脊髓休克期。脊髓休克的机制尚不清楚，此期持续时间一般为1～4周，部分可达数月。脊髓休克期时间越长，预示脊髓损害越重，功能恢复差。脊髓休克期过后，肌张力增高、腱反射增高或亢进。腹壁反射和提睾反射减弱或消失，病理反射呈阳性，肢体肌力开始逐步恢复。多数脊髓炎患者，3个月恢复良好。脊髓部分损伤者，休克期过后逐步出现伸性截瘫。脊髓完全损伤者，脊髓休克期后逐步出现双下肢屈曲，呈屈性截瘫。若刺激足底或轻度刺激大腿即可引起双下肢剧烈屈曲和尿失禁，这种反应称为总体反射，多提示脊髓功能预后不良。

（二）感觉障碍　脊髓病变以下皮节感觉减退或消失，呈传导束性感觉异常。髓内病变可出现的感觉减退由上而下演变。横贯性损伤者，病变以下皮节所有感觉（痛、温、触觉和深感觉）均减退或消失，病变附近皮节可有1～2节感觉过敏区，呈束带感。随病情好转感觉障碍平面可下移，但很难完全消失，部分患者在运动功能恢复良好后仍残留感觉异常。

（三）膀胱、直肠功能障碍　括约肌功能异常，早期出现大小便障碍。表现为无尿意，无充盈感，逼尿肌无力，膀胱过度充盈，因膀胱无张力而出现尿潴留或充盈性尿失禁，膀胱尿量可达1000ml，随脊髓功能的恢复，膀胱肌反射性收缩，形成反射性神经源性膀胱。若急性期膀胱护理不当，有可能出现尿频、尿急、尿量少、不受意识控制和急迫性尿失禁的痉挛性小膀胱。直肠功能障碍表现为便秘或大便失禁。此外，病变节段以下皮肤干燥、无汗等皮肤自主神经功能异常。多数患者发病后4周左右可拔除导尿管，腰骶段脊髓炎排便功能恢复较差。

脑脊液中可有轻度白细胞增多，一般不超过$50\times10^6/L$，以淋巴细胞为主；蛋白质正常或轻度增高；糖和氯化物正常。脊髓MRI检查，部分患者可见脊髓节段性水肿，髓内片状或斑片状的T_1WI低信号，T_2WI高信号。脊髓MRI的信号改变可长可短，边界常不清楚，且无占位效应。可为脊髓炎提供诊断、鉴别诊断和疗效评价依据。

【诊断与鉴别诊断】

根据患者的前驱感染史、急性起病的脊髓横贯性损伤症状，并除外其他原因所致的急性脊髓病变后，通常急性脊

髓炎诊断不难。诊断时应注意以下两点：①是否为脊髓炎：必须与周期性瘫痪、急性感染性多发性神经根神经炎以及功能性瘫痪相鉴别。周期性瘫痪者不伴传导束性感觉障碍和膀胱直肠功能障碍，血清钾水平降低为特征，可予以鉴别；急性感染性多发性神经根炎不伴持久性膀胱直肠功能障碍，无传导束性感觉障碍，但伴有末梢型感觉障碍，第2～3周出现的脑脊液蛋白细胞分离等特征，可予以鉴别；功能性瘫痪者体征波动、多变，无肯定感觉障碍、运动障碍及自主神经功能障碍等。②何种脊髓炎：根据病前有否感染，伴随症状和体征，脑脊液检查的特征以及脊髓MRI检查结果予以鉴别。髓内长脊髓病变者可能为NMO，并除外髓内肿瘤、化脓性、结核性或其他生物源性脊髓炎等。

下列诊断和排除标准可供参考：

1. 诊断标准

（1）急性起病的脊髓运动、感觉和自主神经功能障碍。

（2）症状和体征累及双侧，但不一定对称。

（3）有明确的感觉平面。

（4）脑脊液有轻度白细胞增多。

（5）脊髓MRI见到髓内非占位性异常信号，并可排除脊髓受压的证据。

2. 排除标准

（1）10年内有脊髓放射治疗史。

（2）临床表现呈脊前动脉血栓形成。

（3）病程波动，反复发作和感觉平面波动不定者。

（4）有全身自身免疫病或其他病因明确的感染性疾病，如梅毒等。

（5）除脊髓病变外，伴发颅内多发和视神经损害者。

（6）硬脊膜脓肿，肿瘤转移等。

【治疗】

急性脊髓炎无特殊治疗，主要针对减轻脊髓损害，防治脊髓炎的并发症，促进功能康复。

1. 激素治疗　急性脊髓炎的发病可能与感染后的非特异炎症有关，其中涉及自身免疫机制，通常选择激素治疗，如地塞米松10～20mg/d，静脉滴注，10～20日为治疗疗程；后改用泼尼松30～60mg/d口服，维持3～4周后逐渐减量；也可选择甲泼尼龙冲击治疗。激素治疗期间，应注意防止感染和激素副作用。症状严重者可考虑IVIg，0.4g/(kg·d)，连用5天为1个疗程。

2. 呼吸障碍的治疗　在上升性脊髓炎和高颈段脊髓炎时易出现呼吸麻痹，应对轻度呼吸障碍患者应用去痰利湿药物和超声雾化吸入。对重度呼吸障碍，应及时清除呼吸道分泌物，保持通畅，必要时及时气管切开，进行人工呼吸机维持呼吸。

3. 防治并发症　良好的护理可以减少并发症，加强肢体功能的恢复。针对瘫痪肢体，保证其正常功能位，防止褥疮、肺炎和皮肤感染。神经性膀胱的护理应防止出现痉挛性小膀胱，预防泌尿道感染。

4. 针灸、康复　应尽早应用。早期康复和针刺治疗可促使功能恢复；晚期痉挛性瘫痪者除体疗外，亦可选适当康复性手术治疗，或口服巴氯芬5～10mg，每日3次。

【预后】

多数患者在发病后1～3个月内恢复步行能力，少数长期残留后遗症。约10%患者可复发，或演变为MS或NMO。

参考文献

1. 史玉泉，周孝达. 实用神经病学. 第3版. 上海：上海科学技术出版社，2004. 334-349.

2. Lee Goldman, Andrew I. Scarfer. Goldman's Cecil Medicine. 24th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2011. 2265-2269.

3. Matiello M, Schaefer-Klein JL, Hebrink DD, et al. Genetic analysis of aquaporin-4 in neuromyelitis optica. Neurology, 2011, 77 (12): 1149-1155.

第二节　脊髓压迫症

汪　昕

23

脊髓压迫症(spinal cord compression)是脊髓内、外的占位性结构压迫脊髓、脊神经根及其血供所引起的半切或横贯性脊髓病变，临床表现为病变节段以下的运动、感觉和自主神经功能障碍。按起病缓急可分为急性脊髓压迫症和慢性脊髓压迫症；按病变部位可分为髓内、髓外硬膜下、硬膜外压迫症。以椎管内肿瘤最为多见。

【病因病理】

脊髓压迫症的病因以椎管内肿瘤最常见(30%以上)，来源广泛，可以是脊髓和脊髓周围结构，如脊髓内胶质细胞、脊神经根、脊髓膜、脊髓血管和周围脂肪结缔组织的肿瘤等，但以神经鞘膜瘤最多(47%左右)，其次是脊膜瘤，而恶性髓内胶质瘤不到11%，其他先天性肿瘤更少。硬膜外脂肪组织丰富，脂肪瘤发生较多。全身恶性肿瘤也可以转移侵犯脊髓，以累及硬膜外最多见。脊柱恶性肿瘤则沿椎管周围静脉丛侵犯脊髓，其中前列腺、肺、乳腺来源各占15%～20%，肾细胞癌、非霍奇金淋巴瘤和多发性骨髓瘤各占5%～10%。

脊髓的炎症性疾病可形成脊髓压迫，多源于血行播散造成椎管内脓肿或炎性肉芽肿，大多发生在硬膜外，而硬膜下脊髓内极少见。各种原因导致的蛛网膜炎可引起脊髓和蛛网膜粘连压迫脊髓。特异性炎症(如结核、寄生虫感染)的肉芽肿亦可造成压迫。

脊髓血管性疾病，如脊髓出血和脊髓血管畸形可直接压迫外，亦可通过压迫血管导致脊髓的缺血性损伤。

椎管狭窄是另一个常见的脊髓受压原因，它包括椎间盘突出、骨关节融合、先天畸形等，其中以颈椎椎管狭窄症最为常见。

脊髓压迫症的产生系由占位病变通过下列途径累及脊髓：①直接压迫：椎管内脊髓外占位病变直接压迫邻近神经结构，如压迫神经根产生根痛，压迫同侧脊髓产生长束征（肢体无力和锥体束征阳性）。②间接压迫：椎管内脊髓外占位在同侧压迫的基础上引起脊髓推移产生对侧脊髓受压，出现对侧受压症状，常发生在疾病晚期；硬膜外病变侵犯脊膜后才出现脊髓受压症状，因此硬膜外病变累及脊髓症状出现较晚；压迫脊髓血供引起脊髓缺血和软化。③浸润压迫：见于恶性肿瘤或炎性肉芽肿，占位效应多并不严重，但脊髓受累完全，系肿瘤或炎性组织直接侵入脊髓并引起脊髓缺血坏死所致。

【临床表现】

急性脊髓压迫症多源于脊柱旁、椎管内硬膜外的病因，除原发性疾病的临床表现外，脊髓症状起病急快、进展迅速，多数小时至数天内脊髓功能完全丧失。慢性脊髓压迫症大多是椎管内硬膜下脊髓内的病因，起病缓慢，进展时间长，往往早期症状和体征不明显，易延误治疗时机。慢性脊髓压迫症有较明显的三个阶段，可分为压迫早期（神经根痛期）、脊髓部分压迫期和完全压迫期。

23

（一）压迫早期（神经根痛期） 压迫早期症状是神经根疼痛，由病变部位的神经根受压而产生，表现为较典型的沿神经根分布剧痛，通常在屏气、咳嗽和打喷嚏时加剧（冲击征）。根痛发生的部位通常提示病变的原发脊髓损害部位。因与皮肤节段的解剖联系，早期神经痛有时误诊为心绞痛或其他急腹症。此类症状以脊髓外压迫多见，脊髓内病变较少见。

（二）脊髓部分压迫期 随着压迫的进展，脊髓本身受压，影响脊髓内结构（脊髓灰质和白质传导束），表现为病损平面以下运动、感觉和自主神经功能障碍。运动传导束和感觉传导束组织构成上的差异，使运动神经粗纤维对压迫和缺血耐受力差，故运动障碍早于感觉障碍。由于脊髓内感觉传导束的特征性排列方式，脊髓外压迫的病变导致感觉障碍呈向心型发展（自肢体远端向病变压迫水平发展）。神经根痛多见，但自主神经功能障碍（括约肌功能异常）较晚。脊髓内病变则呈现离心型（从压迫水平向远端进行性发展），可出现感觉分离现象，较早出现自主神经功能障碍（括约肌功能异常）。

（三）脊髓完全压迫期 此期属于疾病晚期，脊髓功能损伤处于横断状态，脊髓受压平面以下各种神经功能均出现严重障碍，脊髓功能几近丧失。

脊髓压迫的临床发展过程，基本有上述三期的阶段，尤其是慢性椎管内硬膜下压迫性病变表现最典型，但并非绝对，有相当的重叠，应根据此基本规律，分析脊髓压迫的病因，争取早发现，及时治疗。

脊髓压迫产生的运动、感觉和括约肌功能异常类似其他性质脊髓损伤，不同水平压迫部位可以有不同的症状和体征（参见本章第一节“急性脊髓炎”）。

【辅助检查】

（一）脑脊液检查 细胞数大多正常，如炎症性病变白细胞常增多；蛋白含量有不同程度增高，阻塞节段水平低、程度重、时间长，蛋白显著增高；肿瘤性病变较非肿瘤性病变蛋白增高明显。脑脊液动力学检查可见椎管完全或不完全阻塞，压力低、压颈试验欠通畅。怀疑脊髓压迫症时，应慎重考虑腰椎穿刺，特别应注意动力学试验，有可能加重脊髓损害程度。

（二）脊柱X线摄片 可见脊柱及周围结构异常，神经鞘瘤和神经纤维瘤者可呈现椎间孔扩大、椎弓根异常；转移性肿瘤和脊髓结核可有骨质破坏。

（三）脊髓造影 对临床诊断有较大的价值。脊髓造影可显示脊髓外硬膜下占位形成蛛网膜下腔内的充盈缺损，阻塞端出现杯口征，脊髓受压推移；脊髓外硬膜外所致蛛网膜下腔受压，阻塞端出现尖角征。脊髓内占位病变显示脊髓增粗，蛛网膜下腔明显狭窄，有时完全阻塞。选用非离子型水溶性造影剂，副作用小，安全性好。

（四）脊髓CT 对椎间盘病变和骨结构病变的阳性率较高，可清楚反映肿瘤与脊柱、脊髓的解剖关系。

（五）脊髓MRI 由于MRI的不同平面和轴线的断层图像，能准确反映脊髓病变部位、上下界的范围及性质，从而提供最有价值的诊断信息。

【诊断与鉴别诊断】

脊髓压迫症的诊断应明确以下问题：

（一）是否脊髓压迫症 根据病史和病情发展的规律，可以初步明确脊髓压迫症。但应注意鉴别非压迫性脊髓病。急性脊髓炎因起病急、无蛛网膜下腔阻塞、脑脊液中蛋白增高不显著；脊髓空洞症易与脊髓内占位性病变混淆，但脊髓空洞症表现为特征性的节段性分离性感觉障碍，椎管无阻塞、脑脊液检查正常，脊髓MRI可明确诊断。硬脊膜外脓肿、转移性肿瘤等脊髓MRI扫描均有助鉴别。

（二）脊髓压迫的水平 脊髓内还是脊髓外压迫，早期出现的神经根症状和体征有助于明确病变节段；感觉平面、反射改变的节段均有助于确定压迫水平。临床脊髓内外病变有显著的病因差异，因此通常根据起病发展过程、临床症状出现的规律和一定的辅助检查结果来鉴别脊髓内外病变。

（三）脊髓压迫的病因 根据上述鉴别方法，可明确病变的部位，而脊髓压迫症的部位各自有其相对特征性的病因。

脊髓内外压迫症的鉴别要点见表23-3-1。

表 23-3-1　脊髓内外压迫症的鉴别要点

	脊髓外	脊髓内
起病	缓慢、病程较长	较快、病程短
症状波动性	常有	少见
神经根症状	根痛明显、早	少、晚期偶见
感觉障碍	向心型	离心型、可呈分离性
运动障碍	常见半切综合征(Brown-Sequard syndrome)	呈离心型
括约肌障碍	较晚出现	较早出现
蛛网膜下腔阻塞	较早、较完全	较晚、常不完全
脑脊液检查	蛋白增高显著	蛋白增高不显著
MRI 检查	可定位	可定位
脊髓造影	杯口状阻塞	脊髓肿大
预后	大多良好	差

【治疗】

脊髓压迫症的治疗原则是解除病因，针对不同病因，采取不同方法。手术通常是最有效的治疗手段。激素和放疗是脊髓转移性肿瘤治疗的常用手段，近期研究表明手术解压联合术后放疗优于单用放疗。

【预后】

预后与病因的性质、脊髓功能受累程度和手术时机有密切关系，多数病例经早期手术，预后良好。转移性肿瘤预后差，平均生存期为 3～6 个月。

参考文献

1. 史玉泉，周孝达. 实用神经病学. 第 3 版. 上海：上海科学技术出版社，2004. 350-360.

2. Taylor JW, Schiff D. Metastatic epidural spinal cord compression. Semin Neurol，2010，30(3)：245-253.

3. Graber J, Nolan C. Myelopathies in patients with cancer. Arch Neurol，2010，67：298-304.

第三节　脊髓血管病

汪　昕

脊髓血管病(vascular disorders of the spinal cord)是一组因供应脊髓的血管阻塞或破裂出血，导致脊髓运动、感觉和括约肌功能障碍的疾病。脊髓血管病远不如脑血管病多见，临床上可表现为脊髓缺血和脊髓出血(包括脊髓血管畸形引起的)。

脊髓血管的供应主要来自椎动脉的脊前动脉和脊后动脉，它们走行于脊髓的全长，发出的根动脉供应邻近相应的脊髓节段，但通常仅有 7～8 对根动脉供应脊髓，脊髓各段尚有发自主动脉的肋间动脉供应血液。颈段脊髓主要由椎动脉供血，胸脊髓由肋间动脉供应，下胸髓和腰髓系由主动脉降支和髂内动脉分支供血。脊髓前动脉主要供应脊髓腹侧 2/3，而脊髓后动脉供应脊髓背侧 1/3 区域，侧面由脊髓环动脉供应。整个脊髓的供血较为丰富，但胸髓第 2～4 节段为颈髓和胸髓动脉供应的分水岭，血供相对较差，易发生脊髓缺血性损伤。

【病因】

脊髓血管病的病因以动脉粥样硬化为主，缺血性脊髓血管病主要为节段性动脉闭塞所致，其他如体循环低血压、主动脉夹层、微栓塞等也可引起脊髓缺血；而出血性脊髓病则由于外伤、血管畸形等多种原因引起，脊髓血管畸形也是常见的脊髓血管病，畸形血管可压迫脊髓、闭塞引起脊髓缺血、出血，或兼有之。根据部位与大小，脊髓血管畸形可分为：硬膜动静脉瘘(Ⅰ型)，髓内动静脉畸形(arteriovenous malformation，AVM，Ⅱ型)，硬膜内外粗大血管畸形(Ⅲ型)以及硬膜下脊髓内外血管畸形(Ⅳ型)4 种类型。

【病理】

脊髓血管病变，不管何种原因所致脊髓血管病，其病理改变与脑血管病类似。缺血性脊髓病患者表现为缺血区脊髓坏死、软化，镜检可见胶质细胞增生，晚期瘢痕形成。脊髓出血者急性期可见血肿周边水肿、含铁血红素沉积，慢性期则血肿吸收消退，并有炎细胞浸润和胶质细胞增生。脊髓血管畸形者可见一根或多根粗大畸形血管包绕脊髓，硬膜外、硬膜下及脊髓表面均可见到。显微镜下可见畸形血管管腔扩大，管壁增厚，血管腔内可见机化血块；脊髓内可见脊髓组织缺血缺氧性改变，血管透明样变伴栓塞或血栓形成。脊髓血管畸形者，病变的脊髓节段相应的皮肤上，有时可见血管痣。

【临床表现】

(一) 脊髓短暂性缺血发作　动脉硬化是脊髓缺血的主要病理基础，因血液供应不足导致短暂性脊髓缺血，大多数小时内完全恢复，易反复发作，部位相对固定。典型表现以下肢远端无力和间歇性跛行为主要特征，行走后症状明显加重，可引出腱反射亢进和病理反射，休息后症状可缓解，体征也可消失。反复发生脊髓缺血可导致永久性损害。

(二) 脊髓动脉血栓形成　动脉硬化导致脊髓动脉血栓形成是主要原因。其他原因如梅毒性、结核性血管炎、脊髓血管畸形等。缺血性脊髓血管病表现为脊髓前动脉综合征和脊髓后动脉综合征。

1. 脊髓前动脉综合征　双侧椎动脉分支汇合而成 1

条脊髓前动脉，该动脉的血栓形成表现为肩颈部突然起病的以剧烈神经根痛为特点，数小时或数天内达症状高峰，病变平面以下肢体上运动神经元瘫痪，感觉障碍呈分离性，痛、温度觉缺失而位置、振动觉存在(脊髓后索未受累及)，早期可有脊髓休克和自主神经功能障碍。

2. 脊髓后动脉综合征　脊髓后动脉成对纵行，侧支循环良好，不易产生血管闭塞。脊髓后动脉供应脊髓后1/3区域，病变主要影响后索，表现为神经根痛、感觉性共济失调、深感觉障碍和腱反射消失，运动障碍和自主神经功能障碍少。

3. 中央动脉综合征　脊前和脊后动脉分水岭区缺血可引起，颈髓受累者常见于合并颈椎病的老年患者，病变相应节段水平下运动神经元瘫痪，多无感觉障碍和锥体束损害。

(三) 脊髓出血　起病突然，发病时有剧烈背痛，并沿神经根放射，然后出现部分或完全性横贯性脊髓损伤的体征(运动、感觉和括约肌功能障碍)。出血量大且破入蛛网膜下腔可有脊膜刺激征和血性脑脊液。

(四) 脊髓蛛网膜下腔出血　是一种特殊类型的蛛网膜下腔出血。临床以突然颈、背或腰骶部剧烈疼痛和肢体痛，很快出现截瘫、括约肌功能障碍及脊膜刺激征，如出血部位近颅内则可有意识障碍和其他脑部表现。

23

(五) 脊髓血管畸形　少见，以青壮年发病率较高，可因引起脊髓血管供应障碍而表现为动脉血栓形成，临床呈渐进性脊髓损伤的症状和体征。其次表现为脊髓蛛网膜下腔出血，临床上表现为突然起病的剧烈背痛、神经根痛伴不同程度的肢体瘫痪、大小便困难和血性脑脊液等特征。脊髓血管畸形者病程可有波动，呈缓解与复发状态。

【辅助检查】

脑脊液检查，脊髓缺血者常无异常发现。脊髓血管畸形和脊髓出血者可有血性脑脊液，血液吸收后可有轻度细胞增多和蛋白质含量增高。

脊髓CT、脊髓MRI和脊髓DSA对脊髓血管病的诊断有重要的价值。脊髓CT检查结合应用增强技术，可以帮助鉴别脊髓缺血和出血性血管病，并鉴别其周围结构的脊髓疾病。对脊髓缺血性血管病变，MRI则能较好地显示脊髓内病灶，DWI可识别急性期病灶。对于脊髓血管畸形则脊髓动脉数字减影造影是最可靠的辅助诊断方法，能证实畸形、了解畸形的部位、范围、供血动脉和引流静脉的情况。

脊髓造影有助于脊髓血管畸形压迫的诊断，鉴别其他原因的脊髓疾病。

出现剧烈胸背痛而怀疑主动脉夹层时，需完善血管彩超、MRI或CTA检查。

【诊断与鉴别诊断】

缺血性脊髓血管病主要根据典型的发病形式，基本的临床表现和特殊的血管供应区域的解剖特点，结合脑脊液检查、脊髓CT或MRI等辅助检查手段，不难作出正确的诊断。其鉴别诊断应注意排除非原发性病因，如继发的血管压迫(肿瘤、椎间盘突出等)和其他病因(如主动脉夹层)。

出血性脊髓血管病，尤其是出血与广泛的脊髓梗死相似，因此对剧烈背痛伴脊髓横贯性损伤的患者高度警惕，必要时做脊髓MRI和脑脊液检查予以鉴别。

【治疗】

脊髓血管病的治疗，按性质不同选择不同治疗方式。缺血性脊髓血管病的一般治疗同脑血管病，但应针对非原发性血管病因作病因治疗，如硬膜外占位的手术、全身疾病的控制、对结缔组织病性血管炎症可使用激素治疗，但疗效尚无定论，也应避免激素副作用。

出血性脊髓血管病与脑出血处理相似，有呼吸障碍者需行气管切开和呼吸机支持。对伴有重度椎管阻塞，应及时作椎板切除减压，有助于脊髓功能的康复。血管畸形所致脊髓出血应尽快手术治疗。对引起出血的原发疾病同时治疗。

【预后】

预后与病变受累范围和血管分布有关，脊髓前动脉缺血所致功能恢复相对差，且常伴发病理性神经痛而影响生活质量。

参考文献

1. 史玉泉，周孝达. 实用神经病学. 第3版. 上海：上海科学技术出版社，2004，412-419.

2. Kumral E, Polat F, Gulluoglu H, et al. Spinal ischaemic stroke: clinical and radiological findings and short-term outcome. Eur J Neurol, 2011, 18(2): 232-239.

3. Novy J. Spinal cord syndromes. Front Neurol Neurosci, 2012, 30: 195-198.

第四节　脊髓空洞症与脊髓积水

汪　昕

脊髓空洞症(syringomyelia)是一种缓慢进展的脊髓变性疾病，由多种原因导致的脊髓中央部形成空洞和胶质细胞增生而出现受损脊髓节段分离性感觉障碍、支配区肌萎缩和传导束性运动障碍、营养障碍等。病变累及延髓称为延髓空洞症。

【病因和病理】

病因尚不完全清楚，目前多认为有以下4种学说。

1. 先天发育异常　胚胎期脊髓神经管闭合不全或脊

髓中央管形成障碍，在脊髓实质内残留的胚胎上皮细胞缺血、坏死而形成空洞。患者常合并其他先天性畸形如颈肋、脊柱裂、寰枕畸形、颅底凹陷症、扁平颅底、小脑扁桃体下疝、弓形足等也支持该学说。还可能和脊髓内先天性胶质细胞增生，逐渐出现中心坏死，形成空洞有关。

2. 脑脊液动力学异常　中央管在第四脑室出口处先天异常，使正常中央管脑脊液与第四脑室的循环不完全性受阻，脉络膜丛收缩搏动产生的脑脊液压力搏动波通过第四脑室向下不断冲击，导致脊髓中央管逐渐扩大形成空洞。脊髓和延髓空洞症常伴有颅颈交界畸形且手术后症状可得到一定程度缓解，第四脑室顶部四周软脑膜粘连也可伴发脊髓和延髓空洞症，均是支持脑脊液动力学异常学说的证据，但无法解释空洞和中央管无联系的脊髓和延髓空洞症。

3. 血液循环异常　局部血管畸形、供血不良引起脊髓和(或)延髓组织缺血、坏死形成空洞。

4. 继发损伤　脊髓外伤或出血后可能损伤局部或血肿吸收形成空洞。髓内肿瘤(胶质瘤、成血管细胞瘤、室管膜瘤)可能因肿瘤囊性变而引起。脊髓蛛网膜炎可由于脑脊液循环障碍、粘连而影响脊髓供血，脊髓内梗死、软化而形成空洞。主要病理改变为胶质增生和空洞形成。多见于颈髓，向下可延伸至胸髓，向上累及延髓并可与第四脑室相通。空洞通常开始于中央管附近，逐步扩大并发展压迫脊髓前、后角、灰质和白质前连合，并可伸向侧索和后索出现相应神经症状。

【临床表现】

1. 脊髓空洞症　20～40岁起病多见，也可自儿童起病，男性多于女性，约3∶1。起病隐匿，发展缓慢，最早的症状常出现在上肢分布区，呈节段性分布。因受累部位不同而出现相应的特征性病变，但基本的共有临床特征有：

(1)感觉障碍：典型表现为节段性分离性感觉障碍，单侧或双侧痛、温觉丧失而触觉和深感觉存在。患者常因烫伤、刺伤或割伤而发现感觉问题就诊。如病变位于中央管附近，常侵犯前联合出现双侧上肢及胸背部所谓“马甲”型分离性感觉障碍；后角病变者可出现半“马甲”型分离性感觉障碍，并伴有胶质层刺激产生自发性灼痛、钝痛或撕裂样剧痛。若累及三叉神经脊束核尾端，可造成面部外侧区痛、温觉减退或缺失。晚期累及后索和(或)脊髓丘脑束，病变水平以下深感觉和触觉减退或消失。

(2)运动和反射障碍：因前角细胞受累出现所支配肌肉的下运动神经元性肌萎缩和无力，上肢末端常见如出现“爪形手”，肌束颤动、腱反射减低。病变侵犯锥体束出现病损平面以下上运动神经元性损害表现，肌张力增高、腱反射亢进、病理征阳性，多不对称。如脊髓空洞内并发出血，则症状进展迅速。

(3)神经营养障碍：病变脊髓节段分布区营养障碍，皮肤出汗异常、增厚或瘢薄、发绀、无痛性溃疡不愈合；末端指节骨质吸收、指、趾甲无痛性坏死自动脱落(Morvan综合征)。颈胸段病变损害交感神经通路时可产生Horner综合征。关节痛觉缺失引发关节磨损、萎缩和畸形，关节肿大，活动范围过度，称神经源性关节病(Charcot关节)。晚期可出现神经源性膀胱和大便失禁。

2. 延髓空洞症　通常延髓空洞症是脊髓空洞症的延续，病变常不对称而导致症状和体征为单侧或不对称表现。三叉神经脊束(核)受累时出现同侧面部痛、温觉障碍(分离性感觉障碍)。疑核受累时出现吞咽困难、构音障碍、腭垂偏斜。舌下神经核受累表现为同侧舌肌萎缩、颤动、伸舌偏向患侧。内侧弓形纤维受累出现半身深感觉缺失。前庭小脑通路受损出现眼球震颤、眩晕、步态不稳。还可出现其他长束征。

脊髓和延髓空洞症常伴有多种先天畸形，如颈肋、脊柱裂、寰枕畸形、脊柱后凸或侧凸等。

【辅助检查】

1. 脑脊液检查　多无异常，如脊髓空洞较大，或合并脊髓肿瘤、脊髓蛛网膜炎等时出现脊髓腔部分梗阻会引起脑脊液蛋白增高。

2. 延迟脊髓CT扫描　将水溶性非离子型造影剂如碘海醇(欧乃派克，Omnipaque)等注入蛛网膜下腔后，分别在注射后6、12、18、24小时再行脊髓CT检查，可显示高密度空洞影像。

3. 脊髓MRI　诊断本病最准确的方法，可在脊髓纵、横断面上清楚显示空洞的位置、大小、节段范围，以及是否合并Arnold-Chiari畸形等病变。

【诊断与鉴别诊断】

依据青壮年发病，起病隐匿，缓慢发展，临床表现为节段性分布的分离性感觉障碍、肌肉无力和萎缩、皮肤和关节营养障碍，伴或不伴其他先天畸形，脊髓MRI或延迟脊髓CT扫描发现空洞可确诊。尚需和下列疾病鉴别：

1. 脊髓内肿瘤　进展相对快，损害脊髓节段短，早期可有分离性感觉障碍，随病情进展出现横贯性脊髓损伤，有传导束性感觉障碍，括约肌功能障碍出现早，椎管阻塞时脑脊液蛋白增高，脊髓CT或MRI有助鉴别。

2. 颈椎病　常以神经根疼痛为突出症状，感觉障碍呈根性分布，可出现上肢肌肉萎缩，一般无神经营养障碍，颈椎X线片、CT和MRI有助鉴别。

3. 运动神经元病　可有肌肉无力、萎缩、肌束颤动、腱反射亢进、病理反射阳性并存，也可出现延髓麻痹，但无感觉障碍。

4. 脑干肿瘤　多青少年发病，病程短，主要表现为脑桥受损，具有脑干典型的交叉性特征，影像学检查有助鉴别。

【治疗】

本病进展缓慢，常迁延数十年。目前尚无特效和根治疗法。一般空洞大于4cm或脊髓压迫症状明显时应考虑手术切开引流，可延缓病情进展或改善部分症状。Arnold-Chiari畸形、第四脑室正中孔闭锁、扁平颅底等畸形时可考虑手术治疗。

参考文献

1. 史玉泉，周孝达．实用神经病学．第3版．上海：上海科学技术出版社，2004，379-386.

2. Roy AK，Slimack NP，Ganju A. Idiopathic syringomyelia：retrospective case series，comprehensive review，and update on management. Neurosurg Focus，2011，31(6)：E15.

3. Terae S，Hida K，Sasaki H. Diagnosis of syringomyelia and its classification on the basis of symptoms，radiological appearance，and causative disorders. Brain Nerve，2011，63(9)：969-977.

第五节　运动神经元疾病

汪　昕

23

运动神经元病(motor neuron disease，MND)是一组原因不明、缓慢进展、选择性侵犯上、下运动神经元而引起大脑运动皮质锥体细胞或锥体束及脊髓前角、下位脑干运动神经核的进行性变性疾病。临床以不同组合的肢体上、下运动神经元瘫痪或共存，不累及感觉系统、自主神经系统和小脑为特征。

【病因病理】

1. 病因和发病机制　目前尚不明确，有多种假说。

(1) 兴奋性氨基酸毒性学说：神经细胞外谷氨酸过量聚集，激活NMDA受体，促使钙离子通道过度开放，细胞钙内流导致钙离子蓄积、钙超载，对运动神经元产生兴奋性毒性，导致其变性、死亡。

(2) 氧化应激学说：组织细胞代谢过程中产生许多氧自由基，损害生物膜脂类物质、核酸而毒害细胞。

(3) 自身免疫机制学说：约7.4%患者的脑脊液中存在神经节苷脂GM_1-IgM抗体，且应用免疫抑制治疗有一定疗效；少数患者血液中出现CD_1B-IgM带和M蛋白，合并单克隆丙种球蛋白病；少数患者血液中出现L型电压依赖性钙通道α_1亚单位的IgG抗体；应用脊髓前角运动神经元免疫动物可建立肌萎缩症模型，是支持自身免疫病学说的临床和实验室研究证据。

(4) 神经生长因子缺乏学说：和神经营养因子缺乏有关。

(5) 病毒感染学说：脊髓灰质炎后数年，患者可出现类似MND表现的脊髓灰质炎后综合征。反转录病毒(HTV、HTLV-1)可造成运动神经元损害，支原体感染也可能参与其中。

(6) 中毒学说：铝、镁、硅、汞、铅等过多沉积在CNS内，破坏神经元细胞骨架而致病。美国关岛等本病高发区发现水土中锰和镁浓度过高。

(7) 遗传学说：20%本病家族性患者超氧化物歧化酶(*SOD*)基因突变，即第21号染色体上的*Cu/Zn* SOD_1基因突变。Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型常染色体脊肌萎缩症基因位点在5q12-13；Kennedy综合征患者雄激素受体基因突变；还发现异常基因如*DCTN*基因、*Cytoc*、ALS_2、*SETX*等。

此外，严重外伤、重体力劳动者可能是本病的危险因素。

2. 病理　肉眼可见脊髓萎缩变小。镜下脊髓前角细胞(颈膨大为著)及延髓、脑桥的脑神经运动核变性，肌肉出现失神经支配性萎缩；脊神经前根轴索断裂、髓鞘脱失，运动皮质的椎体Betz细胞及发出的皮质脑干束和皮质脊髓束变性。

【临床表现】

根据病变累及神经的分布和部位、临床表现，将MND分为肌萎缩性侧索硬化症、进行性脊肌萎缩症、进行性延髓麻痹、原发性侧索硬化症、遗传性MND五种类型。

1. 肌萎缩性侧索硬化症(amyotrophic lateral sclerosis，ALS)　最多见，多发生在40～50岁，男性较多。起病隐匿，缓慢进展。脊髓前角细胞和脑干运动神经元及锥体束均受累，出现上、下运动神经元损害并存症状和体征。常首发于肢体远端，手部肌肉萎缩、无力、肌束颤动，逐渐向前臂、上肢和肩胛带区发展。下肢呈上运动神经元性瘫痪，剪刀样步态、肌张力增高、腱反射亢进、病理征阳性。症状多从一侧发展至另一侧，逐渐到双侧基本对称。晚期可有延髓麻痹和脑桥脑神经运动核损害症状，影响抬头肌力和呼吸肌，常因呼吸麻痹或合并肺部感染等死亡。自然病程1～3年，少数可达10余年不等。病程长短与首先受累部位和护理情况密切相关，早期出现脑干症状多预后差、病程短；病变局限于颈膨大，晚期累及脑干者预后稍好，病程发展较慢，少数患者可短暂稳定或缓解。

2. 进行性脊肌萎缩症(progressive spinal muscular atrophy，PSMA)　多在30岁左右起病，起病隐匿，进展缓慢。大多数患者均先累及脊髓颈膨大的前角细胞，少数(约10%)从腰膨大开始。出现一侧或两侧手部肌肉无力，大、小鱼际肌和骨间肌及蚓状肌萎缩，严重者出现爪形手。肌肉萎缩向上发展蔓延至前臂、上臂和肩胛带肌甚至脑神经支配肌肉。可出现明显的肌束颤动、肌力减退、肌张力减低、腱反射减弱或消失。皮质功能、感觉系统和自主神经系统不受累及。

3. 进行性延髓麻痹(progressive bulbar palsy)　多在中年后起病，病情进展相对较快，病程多在3年左右。表现

为咽喉肌麻痹、声音嘶哑、言语含糊、吞咽困难和流涎。进食或饮水时常发生误吸入气管而发生呛咳，或从鼻孔逆流而出。咳嗽无力、痰液不易咳出、呼吸困难。软腭不能上抬，咽反射消失；一侧或两侧舌肌萎缩，舌面出现皱褶，质地变软，舌肌萎缩。少数患者出现胸锁乳突肌或斜方肌萎缩。后期脑桥和双侧皮质脑干束受损时会出现假性延髓麻痹，强哭、强笑、下颌反射亢进、咽反射活跃。延髓的上、下运动神经元损害大多并存。

4. 原发性侧索硬化(primary lateral sclerosis)　本型最少见，多见于中年男性。病变仅累及锥体系统（大脑锥体细胞和锥体束），常先侵犯下胸段皮质脊髓束，颈段受累少见。临床呈缓慢进展的上运动神经元性瘫痪，肌肉无力、肌张力增高、腱反射亢进、病理反射阳性，双侧皮质脑干束受累则出现假性延髓麻痹。病程可达10～20年。

5. 遗传性MND　可有或无家族遗传史，疾病呈进行性发展的下列MND。

（1）Ⅰ型脊肌萎缩 Werdnig-Hoffmann 病：婴儿型脊髓性肌萎缩，常染色体隐性遗传病，父母多有近亲血缘关系。病变仅局限于脊髓前角细胞，偶可累及延髓运动神经核。母亲妊娠期可感觉胎动减少，出生后或2个月内婴儿出现迟缓性肌无力和肌肉萎缩，肘关节屈曲外展，膝关节屈曲，肌束颤动少见，呼吸和吞咽苦难。四肢关节被动运动时可过度伸展，无肌张力，腱反射消失。胸廓肌无力、萎缩而膈肌尚相对有力，吸气时出现胸廓塌陷。可累及舌下神经核出现舌肌萎缩、纤颤，无长束征。智能正常，对外界环境反应良好。存活期约1年。

（2）Ⅱ型脊肌萎缩：常染色体隐性遗传，出生后6～8个月前发育正常，其后逐渐出现肌张力减低，上肢上举和活动困难，坐立困难、步态发育滞后，甚至行走困难。出现肌束颤动、肌肉萎缩。一般可存活到20岁左右。

（3）Ⅲ型脊肌萎缩：Wohlfart-Kugelberg-Welander 综合征，慢性近端脊肌萎缩症，少见的常染色体显性遗传病或X性连锁隐性遗传病。少数为青少年型（3～18岁起病），2/3为婴儿型（2岁前起病），约1/10为成人型（18岁后起病）。起病隐匿，进展十分缓慢。婴儿起病者，四肢、躯干柔软，称跌倒综合征。以四肢近端对称性无力为主要表现。累及骨盆带肌导致上楼困难、下蹲后站立无力；累及肩胛带肌则上肢上举无力、梳头困难；严重时对称性肩胛和骨盆带肌萎缩，呈翼状肩胛、鸭步等类似肌营养不良表现，可出现肌束颤动、四肢腱反射减退。延髓麻痹症状很少出现。无长束征和智能减退。有些患者病程可长达30余年。

（4）X性连锁延髓脊髓肌萎缩：肯尼迪综合征，多30岁左右发病，以近端肢带和骨盆带肌萎缩、无力，表现为上肢上举、下蹲起立困难，病程缓慢进展，半年以上出现构音和吞咽困难的延髓麻痹表现，肌束颤动和肌无力症状较轻。本病是以下运动神经元病变为主的X性连锁遗传变性疾病，由于X染色体上雄激素受体基因的CAG重复序列增多所致。表现为延髓部和肢体肌肉进行性无力伴萎缩和肌肉纤颤，后期可累及口面部肌肉。进展缓慢，多不影响正常寿命，但出现构音障碍、吞咽困难、呼吸受累时则进展加速。内分泌系统受累男性出现乳房发育、阳痿等雄激素不敏感表现。感觉神经元可受累及，多为非对称性。

6. 脊髓灰质炎后综合征(postpolio syndrome)　是指在脊髓灰质炎患者最初感染后十年或更长时间内出现肌无力复发，进展缓慢，多累及脊髓灰质炎受损的肌肉，既往未受损的肌肉也可受累，延髓部肌肉和呼吸肌即可受累，常伴肌肉疼痛，上运动神经元多不受累，但巴宾斯基征可阳性。

【辅助检查】

1. 肌电图检查　肌电图检查具有重要诊断价值，受累肌肉出现明显纤颤电位，肌肉收缩时运动单位减少，波幅增高，广泛正尖波、纤颤波和巨大电位，肌肉失神经支配等脊髓前角细胞和脑干运动核损害改变；运动和感觉传导速度正常。

2. 影像学检查　脊髓X线片无异常；MRI检查可显示受累脊髓和脑干萎缩变小；MRS可显示双侧大脑中央前回运动区N-乙酰天冬氨酸/肌酐比值（NAA/Cr）在部分患者中明显降低。

3. 脑脊液检查　一般无异常或时有蛋白轻度增高，约30%患者脑脊液中发现抗 GM_1 抗体阳性。肌酸激酶（CK）可略增高。

4. 肌肉活检　呈神经源性肌肉损害表现。

【诊断与鉴别诊断】

1. 诊断　根据缓慢起病，进行性肌肉萎缩，肌束颤动，上肢下运动神经元性损害体征，下肢上运动神经元性损害体征，肌电图呈特异性改变。诊断条件如下：

（1）出现上运动神经元和（或）下运动神经元性病损的选择性系统性损害。

（2）全身4个区域（延髓、颈、胸、腰骶神经支配节段）中有3个出现上运动神经元和（或）下运动神经元性损害体征。

（3）疾病在6个月内必须逐步进展。

（4）疾病常从腰骶向颈/胸段开始，最后向延髓方向发展。

（5）肌电图提示神经源性损害，有明显纤颤电位；运动和感觉传导速度正常，无传导阻滞；远端运动传导潜伏期可延长，波幅降低。

MND中不会出现感觉障碍体征、明显的括约肌功能障碍、视觉和眼球运动障碍、自主神经系统、锥体外系障碍和痴呆等。

2. 鉴别诊断

（1）多灶性运动神经病（MMN）：是一种自身免疫性周围神经病，主要损害周围运动神经。临床表现类似于

MND，成年男性多见，表现为四肢不对称性周围神经运动损害，肢体远端不对称、严重程度不一的无力，肌束颤动，腱反射存在。鉴别要点在于临床症状的不对称，肌电图提示影响 NCV，出现神经多灶性点状髓鞘病变具有重要鉴别意义，脑脊液中抗 GM_1 抗体阳性率更高。有时需要长时间随访才能作出鉴别诊断。

(2) 颈椎病：颈膨大区的椎间盘突出，可引起上肢肌肉萎缩、无力，多限于某颈神经根所支配区，下肢上运动神经元性瘫，但多影响感觉，出现节段性感觉障碍。颈髓 CT 或 MRI 检查和胸锁乳突肌无受累有助鉴别。

(3) 脊髓、延髓空洞症：脊髓空洞症出现节段性感觉分离；延髓空洞症出现面部感觉障碍、眼球震颤、病程较长的特点。脊髓或颈髓 MRI 有助鉴别。

(4) 脑干、颈髓肿瘤：脑干肿瘤多见于 5～15 岁儿童，交叉性瘫、共济失调，病变对侧的偏身感觉障碍，后期出现颅高压症状；颈髓肿瘤出现感觉障碍和(或)神经根痛，逐渐出现横贯性脊髓损害。脑干或颈髓 MRI 检查有助鉴别。

(5) 重症肌无力：可影响延髓和肢体肌肉，特别注意和进行性延髓麻痹鉴别，但前者具有症状波动性和易疲劳现象。

癌症、淋巴瘤、铅和汞等重金属中毒、HIV 感染、异型球蛋白血症等多种原因可造成类似 MND 表现，称运动神经元综合征，注意除外这类疾病。下肢肌肉萎缩特别是单侧下肢肌肉萎缩起病者注意鉴别脊髓灰质炎后综合征(postpolio syndrome)。

【治疗】

目前尚无特效治疗。利鲁唑(riluzole)有抑制谷氨酸释放作用，50mg，每日 2 次口服，对缓解病程，特别是提高延髓麻痹患者的生存期有一定帮助，注意肝脏副作用。

神经生长因子亦有应用，但疗效不肯定。适当的针灸和中药治疗亦可应用。对症处理和并发症防治、护理非常重要。吞咽困难者应鼻饲饮食；出现呼吸机麻痹者应尽早气管切开和呼吸机辅助通气；防治肺部感染。肢体肌张力高者可用巴氯芬 5～10mg，每日 2～3 次口服；肢体出现痛性痉挛时可用卡马西平或苯妥英钠口服。

【预后】

预后多差，ALS 多病程 2～4 年；脊肌萎缩症病程 3～10 年。

参考文献

1. Lee Goldman, Andrew I. Scarfer. Goldman's Cecil Medicine 24th Ed. Elsevier Saunders, 2011, 2343-2346.

2. Silani V, Messina S, Poletti B, et al. The diagnosis of Amyotrophic lateral sclerosis in 2010. Arch Ital Biol, 2011, 149(1): 5-27.

3. McCombe PA, Henderson RD. The Role of immune and inflammatory mechanisms in ALS. Curr Mol Med, 2011, 11(3): 246-254.

4. Kiernan MC, Vucic S, Cheah BC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis. Lancet, 2011, 377(9769): 942-955.

第六节　颈椎病性脊髓病

汪　昕

颈椎病性脊髓病(cervical spondylotic myelopathy, CSM)是一组颈髓进行性受压迫引起逐渐发展的变性病理改变导致的疾病；多由于椎间盘的进行性退变引起小关节不稳定、骨刺形成，黄韧带钙化脊柱根管周围硬化狭窄导致的颈髓和神经根病变。

【病因病理】

CSM 的基本病理变化在于颈椎间盘进行性退变，以及在(或不在)先天性椎管狭窄基础上的颈椎骨进行性增生过程，包括椎间盘退行性变(随着年龄增长，髓核中的水分逐渐减少、破碎、崩解)，先天性椎管狭窄(椎管前后径≤13mm)、进行性脊柱关节退化、后纵韧带骨化、黄韧带肥厚、脊髓供血不稳定或减少。CSM 病变的原因在于直接机械性压迫和脊柱屈伸活动时引起的压迫，直接压迫脊髓、神经根，压迫脊髓供应血管(大血管如脊髓前动脉、小血管如软脊膜丛或小穿通动脉、引流静脉)造成脊髓缺血(C_5～C_7因其血液供应最丰富且血管纤细、微循环代偿较差而最常见)。

脊神经根因不断遭受损害出现神经鞘膜粘连和纤维化，神经根增粗，进一步加重椎间孔狭窄程度，神经根压迫更趋严重。

脊髓出现不同程度病变，如相应节段脊髓表面压迹形成，颈髓矢径缩小、横径增宽。硬脊膜可出现不同程度增厚并与骨嵴处纤维组织黏着。

显微镜下脊髓可出现侧索和(或)后索的长传导束退行性变(后索内传导束在较低节段病变明显而侧索内传导束在较高节段病变多见)、白质内不规则脱髓鞘病变和坏死、灰质破坏，如神经元消失及缺血性改变。

脊髓上述病变目前多认为主要由于脊髓缺血引起，当颈椎处于过屈位时脊髓被拉长，横径增大而矢径缩短，脊髓内横行、纵行血管均受到牵拉而管腔缩小，在椎管矢径缩小基础上进一步加重脊髓缺血引起病变，且脊髓缺血病变范围常超过骨质改变的节段。

【临床表现】

中老年人(多 55 岁以上)中最常见的导致脊髓功能障碍的疾病；临床表现各异，多慢性隐匿起病，常可呈阶梯性加重，常见的临床表现主要有：

1. 颈部僵硬　是早期最常见的症状，造成颈部不适感、活动受限。

2. 颈部、肩臂反应性疼痛　根性疼痛可放射至肩、臂、前臂、手指和前胸处，根据根性疼痛放射的部位可推断病变位置。

3. 步态不稳、宽基底步态　与皮质脊髓束受损引起的下肢上运动神经元性瘫痪有关，脊髓后索损害引起深感觉障碍亦有关；且CSM多影响中轴骨骼肌（头颈肌和面部肌肉少见）。

4. 手部活动不灵活　如Wazir征（手指长屈肌肌腱屈曲反射增强，$C_5 \sim C_6$水平脊髓损害特异性表现）。

5. 损害脊髓节段下运动神经元性瘫　$C_5 \sim C_6$最常见，下肢无力或僵硬。此外，因受累脊髓节段不同，可出现感觉障碍如压迫平面以下触觉保留，痛、温觉缺失；本体感觉、振动觉缺失；15%～50%患者可出现不同程度的直肠和膀胱功能障碍。

6. 阵挛、腱反射增高、病理征　如巴宾斯基征、霍夫曼征，莱尔米特征。

【辅助检查】

1. X线检查　颈椎侧位片可见生理前凸消失，甚至可出现后凸畸形，椎间隙狭窄，椎体前、后缘唇样骨赘，椎体半脱位等征象；正位片可见钩椎关节外侧骨质增生；联合斜位片及颈屈和颈伸位片有助于了解椎间孔边缘的骨质增生和椎体半脱位等情况。由于颈椎管腔大小个体差异较大，软骨和纤维组织改变在X线平片中不能显示，X线征象变化和临床表现可不完全一致。

2. CT检查　可以清楚显示骨赘的部位、范围和大小，椎间盘突出、纤维环膨出等椎管周围软组织病变。

3. MRI检查　CSM重要的检查手段，可以清晰显示脊髓和脊柱的情况；对于判定椎管狭窄程度、脊髓病变如占位等。

4. 椎动脉血管造影　有助于了解椎动脉受压部位和程度，鉴别椎动脉本身病变、胸骨后肿瘤及胸廓出口综合征等病变。

5. 肌电图检查　具有很好的诊断价值，且有助于鉴别周围神经病变、MND等疾病。

6. 脑脊液检查　多无明显异常，脊髓压迫明显时压颈试验可有椎管部分阻塞，作颈部背伸动作时更明显，脑脊液蛋白可有不同程度增高。

【诊断与鉴别诊断】

依据典型的临床表现颈部僵硬疼痛、手部肌肉无力、下肢无力或僵硬、步态不稳等表现；体格检查上肢腱反射减弱、霍夫曼（Hoffmann）征阳性、下肢腱反射增强、手部肌肉萎缩、莱尔米特（Lhermitte）征等，结合CT或MRI检查提示骨质增生、骨刺形成、椎间盘突出、后纵韧带肥厚导致的脊柱椎管狭窄和压迫，可考虑该诊断，但需要和下列疾病鉴别：

1. 颈椎间盘突出症　临床有相似之处，有时难以作出准确鉴别，但两者病因和病理不同，前者较后者少见，多损伤后急性发作，一般仅影响单个椎间隙；后者多缓慢起病，常多节段损害；两者治疗原则也不同。

2. 运动神经元萎缩病　注意和不伴感觉障碍的CSM鉴别，两者均多见于中年以上，但前者多有包括下肢肌肉萎缩、肌肉跳动，肌电图可见肌束纤颤、失神经表现。

3. 多发性硬化　多同时伴有感觉和运动障碍，但两者损害平面或部位多不一致，呈空间多发性；且多伴脑神经损害，影像学改变和脑脊液的变化具有特征性。

4. 其他　还应与脊髓肿瘤、脊髓空洞症、亚急性联合变性等疾病鉴别。

【治疗】

1. 手术治疗　出现明显的脊髓压迫征象且临床症状和体征可以用受压迫脊髓节段解释，则应考虑手术治疗，手术治疗的目地是解除脊髓压迫。手术治疗的措施是颈椎椎板切除术，目前有经前入路手术切除脊髓前方的骨赘等和后入路手术做广泛椎板减压并切除齿状韧带两种。

2. 非手术治疗　适合于症状较轻的患者，非手术治疗措施包括颈椎牵引、颈椎固定、颅骨牵引、物理治疗、止痛和使用肌肉松弛剂等对症处理。颈椎固定是比较常见的治疗手段；止痛药可选用双氯芬酸钠制剂，如双氯芬酸、布洛芬制剂和吲哚美辛控释胶囊等；可选用曲安奈德针＋利多卡因或醋酸泼尼松龙＋利多卡因进行痛点局部封闭治疗。

【预后】

约18%的CSM患者症状会自行缓解；40%的CSM患者经过有效治疗后会得到缓解；40%的患者不治疗则会逐渐加重。

参考文献

1. 史玉泉，周孝达. 实用神经病学. 第3版. 上海：上海科学技术出版社，2004，423-430.

2. Shalini A. Amukotuwa. Spine and Spinal Disease. Anthony H. V. Schapira. Neurology and Clinical Neuroscience. Mosby Inc，2007，523-525.

3. Tracy JA，Bartleson JD. Cervical spondylotic myelopathy. Neurologist，2010，16(3)：176-187.

第四章　急性脑血管病

急性脑血管病是神经系统疾病中在发病率、患病率及死亡率均居首位的一组疾病，以下各节将分述各种亚型。

第一节　短暂性缺血发作

董　强　丁宏岩

短暂性缺血发作（transient ischemic attack，TIA）经典的定义是1964年第四届普林斯顿会议上确定的，是指由于大脑局灶性缺血产生相应区域的神经功能缺失症状，并在24小时内症状完全缓解。2009年，美国心脏/卒中协会提出新的TIA定义：TIA是由于局部脑、脊髓、视网膜缺血导致一过性神经功能障碍，且无急性梗死证据。

23

【病因】

任何导致缺血性脑梗死的疾病都可诱发TIA，两者的病因基本一致。血液供应障碍的原因有以下三个方面：

1. 血管病变　最常见的是动脉粥样硬化和在此基础上发生的血栓形成。其次是高血压伴发的脑小动脉硬化。其他还有各种血管炎、血管发育异常、动脉夹层、手术、穿刺等导致的血管壁损伤等。

2. 血液成分的异常　血液中的成分如红细胞、血小板、胆固醇、纤维蛋白原等含量的增加，导致血液流变学改变，容易在血管狭窄处形成血栓。血液中出现常的栓子，如来自心脏的栓子、气体栓子、脂肪栓子等可造成脑栓塞。

3. 血流动力学的改变　脑血流量的调节受许多因素的影响，最重要的就是血压的变化，当平均动脉压低于70mmHg或高于180mmHg时，由于血管本身存在的病变如管腔狭窄，脑血管自动调节功能丧失，局部血流供应发生障碍。

【发病机制】

TIA的发病机制主要分为血流动力学型和微栓塞型。

血流动力学型TIA是在动脉严重狭窄基础上因血压波动而导致远端一过性脑缺血，血压低于脑灌注代偿的阈值时发生TIA，血压升高脑灌注恢复时症状缓解。颈内动脉管径<1.5mm时（正常5～10mm，平均7mm，女性偏小），可出现视网膜或脑循环的血流动力学改变，95%的分水岭区缺血是这一原因。

微栓塞型TIA又分为动脉-动脉源性和心源性。其发病基础主要是动脉或心脏来源的栓子进入脑动脉系统引起血管阻塞，如栓子自溶则形成微栓塞型TIA。栓塞一般会遗留组织损伤导致的症状或体征，很难完全恢复。单独一次发作且持续时间较长的TIA应考虑栓塞的可能。而短暂（2～10分钟）、重复、刻板的TIA发作提示为大动脉的动脉粥样硬化和血栓形成。

【临床表现】

TIA总的临床特点是，起病突然，持续时间短，可反复发作，能完全缓解。TIA一般持续几分钟至1小时，多数持续2～15分钟。

1. 颈内动脉系统TIA　颈内动脉系统TIA的症状包括视觉受损或半球病变。视觉受损是同侧性的，感觉运动障碍是对侧的。仅少数发作是视觉和半球病变同时或相继发生，多数都是单独出现的。

视觉症状中，短暂单眼失明（transient monocular blindness，TMR）或一过性黑朦是最常见的。黑朦为视野内的明暗度逐渐下降（或增加）逐渐演变为单眼完全的无痛性失明。症状的消退也是缓慢的。有时表现为楔形的视野缺失、突发的全面视物模糊或者灰色或明亮的视物模糊。TMR的发作更倾向于刻板的重复发作。同向偏盲TIA提示后动脉狭窄，有时与TMR不易区分。

2. 椎-基底动脉系统TIA　与前循环TIA相比，椎-基底动脉TIA是非刻板发作，且持续时间较长，最终多导致梗死。后循环TIA的表现变化多样，眩晕、复视、构音障碍、双侧面部麻木、共济失调、单侧或双侧的无力和麻木是后循环受累的特征。孤立的、短暂的眩晕、复视或头痛与TIA的关系应严格区分。

椎-基底动脉TIA的其他表现包括行走不稳、向一侧偏斜、视物交错或暗视、视物模糊、管状视野、部分或全盲、瞳孔改变、上睑下垂、凝视障碍、构音障碍、失音。不常见的症状包括偏瘫、头鸣或耳鸣、头面部疼痛或其他特殊的头部感觉、呕吐、呃逆、倾斜感、记忆丧失、行为紊乱、困倦、短暂

意识丧失(罕见)、听力受损、聋、单侧抽搐、幻觉、眼球不共轭。跌倒发作虽然典型却少见。

椎-基底动脉TIA的特点是每次发作形式不同或在同样背景下有所变化，在10秒钟至1分钟或几分钟内，后循环区可同时出现双侧受累、或渐进的从一侧区域到另一个区域的病变，比癫痫的蔓延速度要慢，一次发作可突然中止或者逐渐消失。由于症状的复杂多变导致鉴别诊断也很宽泛，但是一次发作中汇集如此多的症状强烈提示后循环TIA的诊断。

3. 腔隙性TIA　由于小的穿枝血管阻塞导致的TIA的特点是发作呈间歇性，发作间隙可以完全正常。Donnan等在1993年提出“内囊警示综合征(capsular warning syndrome)”的概念，是指逐渐加重的面部、上肢和腿的无力，最终以内囊区梗死为终点的发作。腔隙性TIA的症状可以是在数小时或数天内波动或恢复，而且发展成卒中的可能性大。

【鉴别诊断】

痫性发作、偏头痛、短暂性全面遗忘、MS都可出现类似TIA发作。脑膜瘤、胶质瘤、位于皮质或接近皮质的转移瘤、硬膜下出血都可出现类似TIA表现。

【TIA的评估】

TIA发生1个月内再发风险是无TIA病史者的30.4倍；1～3个月内再发风险是18.9倍，由此可见，TIA应该作为一个紧急的缺血性事件及早处置。对TIA进行评估预判就显得极为重要。ABCD²预测90天内再发卒中风险的效能最好(见表23-4-1)。

表23-4-1　ABCD²评分(最高分7分)

TIA的临床特征			得分
A(Age)	年龄	＞60岁	1
B(Blood pressure)	血压	SBP＞140mmHg 或DBP＞90mmHg	1
C(Clinical syndrome)	临床症状	单侧无力伴言语障碍	2
		仅有言语障碍不伴无力	1
D(Duration)	持续时间	＞60min	2
		10～59min	1
D(Diabetes)	糖尿病	存在	1

【辅助检查】

对待TIA原则上应该同脑梗死一样进行充分的影像学和实验室方面的评估，TIA患者如果及时解决潜在的导致卒中的危险因素，可以避免或减轻未来发生严重卒中的可能，必须予以充分的重视和及时的诊治。

检查内容包括：头颅CT扫描、MRI，尤其是DWI的检查，血管及血流状态的检查包括颈动脉超声、TCD、CTA、MRA和DSA，心脏超声以及经食管心脏超声等。

实验室检查包括血、尿常规、生化指标，尤其是血糖、血脂和凝血功能的检查等，如果是特殊原因的卒中还应该检查免疫、炎性指标，如ANA、ANCA、HIV、梅毒血清学指标等，以及特殊的凝血因子。

【病后的管理和治疗】

1. 评估和入院治疗　发病72小时内的TIA患者如果ABCD²评分≥3分或者ABCD²评分在0～2分，但预计2天内无法确立诊断的患者均应该入院诊治。

2. 一般治疗　包括TIA危险因素的控制和合并症的治疗。循证原则与缺血性卒中相同。首选口服抗栓药物治疗，如氯吡格雷或阿司匹林。有明确心源栓子来源的TIA应该考虑抗凝治疗，血流动力学性TIA应关注血压情况，频繁发作的TIA可选择静脉抗凝治疗，待病情稳定，明确病因后选择口服抗凝或抗血小板治疗。

第二节　缺血性脑血管病

董强　丁宏岩

缺血性脑血管病(ischemic cerebrovascular disease)是指局部脑组织由于血液供应缺乏而发生的坏死，约占整个脑血管病的80%，已经是引起老年人群痴呆的第二大原因及老年癫痫和卒中后抑郁的最常见原因。主要包括动脉硬化性脑梗死和脑栓塞。

一、动脉硬化性脑梗死

动脉硬化性脑梗死(atherosclerotic cerebral infarction)是动脉粥样硬化性脑梗死的简称。

【病因和病理】

脑梗死的病因主要是局灶性血液供应障碍，血管壁、血液成分和血流动力学的改变均可造成脑供血动脉缺血(具

体见 TIA 病因)。病变和功能障碍的程度取决于血供不足的发生快慢与时间长短、受损区域的大小与功能,以及个体血管结构型式和侧支循环的有效性等因素。

脑动脉粥样硬化主要发生在供应脑部的大动脉和中等动脉,管径约 500μm 以上,是全身动脉粥样硬化的组成部分。脑动脉粥样硬化的主要改变是动脉内膜深层的脂肪变性和胆固醇沉积,形成粥样硬化斑块及各种继发病变,使管腔狭窄甚至闭塞。管腔狭窄需达 80%～90%方才影响脑血流量。硬化斑块本身并不引起症状,如病变逐步发展,则内膜分裂、内膜下出血(动脉本身的营养血管破裂所致)和形成内膜溃疡,内膜溃疡处易于发生血栓形成,使管腔进一步变窄或闭塞,硬化斑块内容物或血栓的碎屑可脱入血流形成栓子。硬化动脉可因管壁弱化,形成梭形动脉瘤。动脉瘤内可形成血栓而闭塞血管,或因梭形扩大压迫周围神经组织而引起各种临床症状。如动脉瘤破裂,则引起脑内或蛛网膜下腔出血。

大体病理检查时,可见硬化血管呈乳白色或黄色,粗细不匀,管壁变硬,血管伸长或弯曲,有的部分呈梭形扩张,血管内膜下可看到黄色的粥样硬化斑块。脑部表现可有脑回变窄,脑沟深宽,脑膜增厚而不透明。脑回表面可有颗粒状或虫咬样萎缩区。脑重量减轻。切面上可见脑室扩大,灰质变薄,白质内可见血管周围间隙扩大,并有灶性硬化小区。

23

发生脑梗死处的脑组织软化、坏死,并可发生脑水肿和毛细血管周围点状渗血。后期病变组织萎缩,坏死组织由格子细胞所清除,留下有空腔的瘢痕组织,空腔内可充满浆液。

【病理生理】

动脉粥样硬化性脑血栓形成引起急性局灶性脑缺血,基础研究揭示缺血性损害机制的主要病理生理变化集中在以下方面。

1. 缺血半暗带和治疗时间窗　缺血半暗带的概念最早由 Astrup 于 1977 年提出,其将缺血半暗带定义为:围绕在不可逆性损伤周边的区域,表现为电生理活动消失,但尚能维持自身离子平衡的脑组织。半暗带细胞存活的时间即为治疗时间窗。缺血后大部分周边区的血流可自发恢复(有时可高于正常水平,为高灌注状态),但如不在治疗时间窗内恢复灌注,则周边区内细胞仍无法存活。不同的血流灌注,半暗带细胞存活的时间也不同,如局部脑血流下降到极低水平[(0～6)ml/100(g·min)]约 10 分钟,组织则不可逆损害;而局部脑血流下降在 15ml/100(g·min)水平,则脑组织的缺血耐受时间明显延长。

半暗带界定的最重要临床价值是指导临床治疗,特别是溶栓治疗以及治疗时间窗的选择。近年来 CT、MRI 等各种影像学技术对半暗带的研究为临床治疗提供了非常有益的信息。

2. 脑缺血性损害的瀑布效应　急性脑缺血后神经组织的细胞能量代谢衰竭、细胞膜去极化而膜内、外离子平衡紊乱,继而兴奋性氨基酸和神经递质释放、通过各种渠道导致细胞内钙离子的超载,激活细胞的蛋白酶、磷脂酶和过氧化系统,产生蛋白质水解和各种自由基,损伤神经组织。这些改变几乎是同时或在极短的时间内次序发生,故称瀑布效应。

【临床表现】

动脉粥样硬化性脑梗死的临床表现为一组突然发生的局灶性神经功能缺失症候群,临床表现与不同供血区域的功能有关(表 23-4-2)。

表 23-4-2　脑内主要动脉血管的供血区域

动脉	供血区域
前循环系统	
颈内动脉	
脉络膜前动脉	海马、苍白球、内囊下部
大脑前动脉	内侧额、顶叶及其白质、胼胝体前部
大脑中动脉	外侧额、顶、枕、颞叶及其白质
豆状核纹状体动脉	尾状核、豆状核、内囊上部
后循环系统	
椎动脉	
小脑后下动脉	延髓、小脑下部
基底动脉	
小脑前下动脉	脑桥中下部、小脑中央部
小脑上动脉	脑桥上部、中脑下部、小脑上部
大脑后动脉	内侧枕、颞叶及其白质、胼胝体后部、中脑上部
丘脑穿通动脉分支	丘脑内侧面
丘脑膝状体动脉分支	丘脑外侧面

(一)局灶性神经功能缺失症候群　依照血管供应的神经解剖结构的功能,我们可以将脑血管病分为以下数种血管综合征。

1. 大脑前动脉综合征　大脑前动脉供应大脑皮质的内侧面,包括支配对侧小腿的运动和感觉皮质、膀胱抑制或排尿中枢。出现对侧小腿的瘫痪和感觉缺失,因反射性排尿抑制的损害引起急迫性排尿。此综合征临床不常见,可能是因为大脑血流主要流向大脑中动脉。

2. 大脑中动脉综合征　在缺血性脑血管病中,大脑中

动脉病变最多见。大脑中动脉供应绝大部分的大脑皮质(外侧面)和深部皮质下结构。大脑中动脉皮质支分上侧分支,供应支配对侧面部、手和手臂的运动感觉皮质和优势半球的语言表达区(Broca 区);皮质下侧分支则供应视放射、视皮质(黄斑视力)和部分感觉皮质,及优势半球的语言感受区(Wernicke 区)。发自近大脑中动脉主干的豆状核纹状体动脉(豆纹动脉)则供应基底节、内囊膝部和后肢的下降运动传导束(对侧面部、手、手臂和下肢)。

大脑中动脉上侧皮质支损害时,出现对侧面部、手和手臂的偏瘫及相应的偏身的感觉缺失,但是不伴有同向偏盲。如损害优势半球,可以出现 Broca 失语。单独大脑中动脉下侧皮质支病变少见,导致对侧同向偏盲,对侧肢体的图形、实体和空间感觉的障碍,可有疾病否认、肢体失认、穿着失用、结构失用等显著的皮质感觉的损害特征。如损害优势半球,可以出现 Wernicke 失语;如损害非优势半球,临床表现可出现急性精神混乱状态。

大脑中动脉分叉处,即分出皮质上下侧支和(或)大脑中动脉的病变,临床症状重,合并上、下侧皮质支综合征的表现,往往面部、上肢重于下肢,优势半球损害则完全性失语。

大脑中动脉主干(发出豆状核纹状体动脉前)损害,临床表现出整个供血区的障碍,对侧偏身的瘫痪和感觉缺失,因内囊受损,上、下肢损害程度无明显差异。

3. 颈内动脉综合征　颈内动脉来源于颈总动脉,其分支除前面讨论的大脑前、中动脉外,尚发出眼动脉供应视网膜。颈内动脉病变程度依侧支循环的情况而定,侧支循环多数是缓慢进展的动脉阻塞而代偿的结果。有作者认为缺血性脑血管病中约 1/5 颅内或颅外颈内动脉阻塞。近 15%病例,颈内动脉的进行性动脉粥样硬化阻塞前,有 TIA 的先兆或同侧眼动脉缺血导致一过性单眼黑朦。颈动脉阻塞可以是无症状性的。有症状的颈动脉综合征类似大脑中动脉综合征。

4. 大脑后动脉综合征　一对大脑后动脉发自基底动脉的尖端,供应枕叶皮质、颞叶内侧面、丘脑和中脑头端。通常由于栓塞发生在基底动脉的尖端,可以阻塞一侧或双侧后动脉,栓子可崩解而不出现症状,或部分的大脑后动脉梗阻。

临床大脑后动脉闭塞导致对侧视野的同向偏盲,而黄斑视力保存(黄斑视力的枕叶皮质由中动脉和后动脉双重供血)。大脑后动脉起始段闭塞影响中脑上端,出现眼球运动异常,包括垂直凝视麻痹、动眼神经麻痹、核间性眼肌麻痹和眼球垂直分离性斜视。大脑后动脉闭塞影响优势侧半球(多数是左侧)枕叶,特征性表现为命名性失语、失读症(而无失写)和视觉失认,视觉失认是由于胼胝体损害切断了右侧视皮质和左侧语言皮质的联系。双侧大脑后动脉闭塞引起皮质盲和因颞叶损害的记忆障碍。

5. 基底动脉综合征　基底动脉起自双侧椎动脉(某些个体仅有一支椎动脉),行进于脑干腹侧,并于中脑水平分叉为大脑后动脉。基底动脉分支供应枕叶、颞叶内侧面、丘脑内侧、内囊后肢和整个脑干及小脑。

基底动脉血栓形成往往因为累及多组分支动脉,临床表现通常不一致。如累及椎动脉(单侧或双侧)其表现类似基底动脉血栓形成,在颈椎关节硬化的病例中,可以因头部转动导致一过性椎动脉暂时性闭塞,出现脑干功能障碍的症状和体征。另外,发出椎动脉前的锁骨下动脉闭塞可以引起锁骨下动脉盗血综合征,往往是全身动脉硬化的一部分,并不提示椎基底动脉的卒中。

发生在基底动脉近端的血栓形成,影响脑桥背侧部分,出现单侧或双侧滑车神经麻痹,水平性眼球运动异常,并可有垂直性眼震和眼球沉浮,瞳孔缩小而光反射存在(下降的交感神经传导束损害),偏瘫或四肢瘫和昏迷多见。基底动脉综合征易混淆于脑干出血,但临床 CT 或 MRI 可以明确鉴别。

基底动脉综合征如损害脑桥腹侧部(不影响脑桥背侧),临床出现四肢瘫痪,而意识完好,患者仅仅利用眼睛闭合和垂直眼球运动来示意,通常称为闭锁综合征。此状态多与昏迷混淆,脑电图可有助于鉴别。

发生在基底动脉远端的闭塞,影响中脑上行网状结构、丘脑和大脑脚,通常出现特征性的意识障碍和单侧或双侧动眼神经麻痹,偏瘫或四肢瘫,临床称为基底动脉尖综合征,有时与天幕疝影响中脑的状况相混淆。此类情况多见于栓塞性病变。

6. 椎-基底动脉长旋分支综合征　椎-基底动脉长旋分支是小脑后下动脉、小脑前下动脉和小脑上动脉,供应脑干背外侧,包括位于背外侧的脑神经核和进出小脑传导束的小脑脚。常见的是小脑后下动脉闭塞导致的延髓背外侧综合征(Wallenberg syndrome),表现同侧的小脑性共济失调、Horner 征和面部感觉缺失,对侧痛、温度觉损害,眼球震颤,眩晕,恶心呕吐,呃逆,吞咽困难和构音障碍,无运动障碍。

小脑前下动脉闭塞导致脑桥下端外侧部的损害,常见同侧面部肌肉瘫痪、凝视麻痹、耳聋和耳鸣,无 Horner 征、呃逆、吞咽困难和构音障碍。

脑桥上端外侧部的损害多由于小脑上动脉闭塞,临床表现相似小脑前下动脉闭塞的表现,但是无听神经损害,而出现视动性眼球震颤和眼球反侧偏斜,对侧出现完全性感觉障碍(包括触觉、振动觉和位置觉)。

7. 椎-基底动脉旁中央分支综合征　椎-基底动脉旁中央分支行径于脑干腹侧至四脑室底,供应脑干的内侧面,包括大脑脚内侧、感觉传导通路、红核、网状结构和内侧的脑神经核(Ⅲ、Ⅳ、Ⅵ、Ⅻ)。

(二) 脑梗死的临床分型

1. OCSP(Oxfordshire Community Stroke Project)分型主要分为四种类型。

(1) 完全前循环梗死(total anterior circulation infarc

tion,TACI):大脑高级功能障碍;同侧视野损害;同侧面部或上、下肢中至少两个部位的运动和(或)感觉障碍。

(2) 部分前循环梗死(partial anterior circulation infarction,PACI):只表现完全前循环中所列三方面中的两项,或只表现大脑高级功能障碍,或较腔隙性梗死中所规定的更局限的(如局限于一个肢体或面部和手,但不是整个肢体)运动/感觉障碍。

(3) 后循环梗死(posterior circulation infarction,POCI)。

(4) 腔隙性脑梗死(lacunar cerebral infarction,LACI)。

2. TOAST(Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment,1995)分型主要是病因分型,分为:

(1) 心源性脑栓塞。

(2) 大动脉粥样硬化性卒中。

(3) 小动脉卒中(即腔隙性脑梗死)。

(4) 其他原因引发的缺血性卒中。

(5) 原因不明的缺血性卒中。

(三) 特殊类型的脑梗死 主要包括脑小血管病和分水岭梗死。

1. 脑小血管病 脑小血管病(small vessel disease,SVD)是指累及直径 30～500μm 范围内,没有侧支吻合的解剖终末动脉,其供血区域在脑深部白质及脑干,临床表现为静息性脑梗死、各种腔隙综合征、血管性认知功能障碍、步态异常和老年情感障碍。影像学表现为腔隙性脑梗死灶、脑白质疏松、微出血及血管周围间隙(Virchow-Robin 间隙)扩大的一组疾病。

主要的病因有动脉硬化、脑淀粉样血管病、遗传相关性血管病和炎症或免疫介导性血管炎以及放射性血管病。导致动脉硬化的原因主要有高血压、糖尿病、高龄。脑淀粉样血管病导致淀粉样物质沉积。遗传(单基因突变)相关性血管病包括:伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体显性遗传性脑动脉病(CADASIL),伴皮质下梗死和白质脑病的常染色体隐性遗传性脑动脉病(CARASIL),常染色体显性遗传性视网膜血管病伴有白质脑病(AD-RVLC),遗传性肾病、动脉瘤和肌肉痉挛(HANAC,又称 COL4A1 卒中综合征),线粒体脑肌病(MELAS),Fabry 病,家族性英国型痴呆(familial british dementia),家族性丹麦型痴呆(familial danish dementia)等。炎症或免疫介导性血管炎包括:坏死性血管炎、过敏性紫癜、冷球蛋白血症血管炎、皮肤白细胞破碎性血管炎、原发性 CNS 血管炎、Sneddon 综合征、Susac 综合征、结缔组织病相关的血管炎、感染相关的血管炎。放射性损伤导致小血管纤维素样坏死。

2. 分水岭梗死 分水岭梗死(watershed infarction)是指相邻两个血管供血区交汇处区域由于血流动力学异常或者微栓子栓塞造成的梗死。分水岭梗死约占脑梗死的10%。分水岭梗死又分为皮质型梗死和皮质下型梗死。大脑半球、小脑、脑干均可发生分水岭梗死。

临床表现:①发病前的状态或诱因有助于对分水岭梗死的判断。如体位改变时、吃饭中、运动中、深呼吸或剧烈咳嗽状态下发病;发病时血压低(用降压药或药物加量、合并使用其他药物加强降压、麻醉、心脏手术、失血或贫血等),如果合并血管狭窄则更容易诱发分水岭梗死。②特殊的临床表现:如有意识丧失而无局灶性体征的梗死;眼脑综合征(单侧一过性黑矇和对侧肢体或单个肢体运动障碍);肢体摇晃(脑电图正常);罕见的有视网膜间歇性反应不良(retinal claudication,强光照射后短暂的失明)等,由于皮质受累多见,故癫痫的发病率比普通脑梗死更高。也可出现轻度的半球性认知功能障碍。

【影像学和实验室检查】

检查内容包括:同 TIA。影像学检查可以发现脑梗死的大小、部位、血管分布,也可以发现梗死后出血。脑部影像学检查影响着短期及长期治疗决策的制订,如溶栓患者的选择、超时间窗溶栓患者的选择和后续抗栓药物的选择。

【诊断与鉴别诊断】

动脉硬化性脑梗死的诊断要点是:①可能有前驱的短暂脑缺血发作史;②安静休息时发病者较多,常在晨间睡醒后发现症状;③症状常在几小时或较长时间内逐渐加重,呈恶化型卒中;④意识常保持清晰,而偏瘫、失语等局灶性神经功能缺失则比较明显;⑤发病年龄较高;⑥常有脑动脉粥样硬化和其他器官的动脉硬化;⑦常伴有高血压、糖尿病等;⑧CT 排除出血和占位等病变,DWI 高信号,ADC 图为低信号。

鉴别诊断:

1. 出血性卒中 有 10%左右的脑出血患者发病类似脑梗死,但 CT 扫描能第一时间区分这两种病变,是首选的影像学检查。

2. 颅内占位性病变 少数的脑肿瘤、慢性硬膜下血肿和脑脓肿的患者可以突然起病,表现为局灶性神经功能缺失,而易与脑梗死相混淆。

3. 颅脑外伤 脑卒中发病时患者常有突然摔倒,致有头面部损伤。如患者有失语或意识不清,不能自述病史时,尤应注意鉴别。

4. 小血管病变与脱髓鞘病变的鉴别 两者的临床和影像学有相似之处,但是从危险因素、发病情况、影像学特征、脑脊液检测等多方面可进行鉴别。

【脑梗死的一级和二级预防】

卒中的危险因素分为可控性因素和不可控性因素。后者主要包括年龄和性别。可控性因素较多,前十位为:高血压史、缺乏体育锻炼、腰臀比、apoB/apoA1 的比值、吸烟、饮食不合理、心脏病变、抑郁和心理压力、糖尿病、酗酒。

1. 控制血压 正常血压在 140/90mmHg 以下,糖尿病患者维持在 130/80mmHg 以下。

2. 体育锻炼 每天不少于30分钟的运动。

3. 控制体重 男性腰臀比小于0.9，女性小于0.8。

4. 调节血脂 LDL控制在2.6mmol/L以下，合并糖尿病、冠心病、代谢综合征、吸烟者LDL<2.07mmol/L。

5. 戒烟。

6. 合理饮食 控制摄盐量，每日不超过6g，减少饱和脂肪酸的摄入。

7. 治疗心脏病 控制心脏节律和心率，治疗心脏的原发病。

8. 心理干预和药物治疗，减轻抑郁。

9. 控制血糖 空腹控制在6.0mmol/L以下，餐后血糖控制在10.0mmol/L以下，糖化血红蛋白7.0%以下。

10. 限制饮酒 男性每日饮酒小于1瓶啤酒或4两红酒、1两白酒，女性减半。

11. 女性避免使用口服避孕药和绝经期后的雌激素替代治疗。

12. 高同型半胱氨酸血症患者口服维生素B_6、维生素B_{12}和叶酸。

13. 抗栓药物 包括抗血小板药物阿司匹林和抗凝药物华法林，具体选择如下：

（1）45岁及以上的女性患者，脑出血的风险小、胃肠道耐受好者，建议服用低剂量阿司匹林，但其作用非常有限；出于心肌梗死一级预防的目的，男性可以考虑服用低剂量阿司匹林；但其不能减少缺血性卒中的风险。

（2）非瓣膜性房颤患者，如年龄小于65岁、没有血管危险因素，可建议服用阿司匹林。

（3）非瓣膜性房颤患者，如年龄在65～75岁、没有血管危险因素，除非禁忌，建议服用阿司匹林或口服抗凝剂（INR 2.0～3.0）。

（4）非瓣膜性房颤患者，如年龄大于75岁，或者虽不到75岁，但有高血压、左心室功能不全、糖尿病等危险因素，建议口服抗凝剂(INR 2.0～3.0)。

（5）房颤患者，如不能接受口服抗凝剂，建议服用阿司匹林。

（6）房颤患者，如有机械性人工瓣膜，建议接受长期抗凝。INR目标值因人工瓣膜类型不同而异，但不能低于2～3。

（7）无症状性颈内动脉狭窄超过50%的患者，建议服用低剂量阿司匹林，以降低发生血管事件的风险。

〖治疗〗

经循证医学证实最有效的治疗是卒中单元、重组人组织型纤溶酶原激活物静脉溶栓治疗以及阿司匹林治疗。

（一）院前急救和处理的原则 应采取的措施：管理气道、呼吸和循环、心脏监测、静脉通道、吸氧（当氧饱和度<92%时）、评估有无低血糖、禁食、预先告知接收急诊室、快速转运到最近的能治疗急性卒中的恰当场所。应该避免给予非低血糖患者含糖液体、过度降低血压、过量静脉输液。

（二）快速诊断和评估 首先，对疑似卒中的患者需要进行生命体征的评估，判断是否有需要紧急处理的状况，随后，使用NIHSS(National Institute of Health Stroke Scale)评分量表对患者进行神经功能缺损评估，并判断病情的严重程度和可能的血管分布，随后立即进行影像学检查和相关的实验室检查。由于溶栓治疗时间窗窄，应争取60分钟完成上述评估、检查以及给予治疗。

（三）治疗

1. 药物治疗

（1）静脉溶栓治疗：公认的静脉溶栓治疗时间窗是发病4.5小时内。重组组织型纤溶酶原激活物（rtPA，0.9mg/kg体重，最大剂量90mg）进行溶栓治疗，可以显著改善患者预后，治疗开始越早，临床结局越好；静脉溶栓患者应收入卒中单元监护；溶栓治疗严重出血的风险大约6%左右。

（2）动脉溶栓治疗：针对颅内主要供血动脉的闭塞（颅内颈内动脉主干、大脑中动脉主干）、神经功能缺损严重(NIHSS评分≥10分)、症状出现小于6小时、未能进行静脉溶栓的卒中患者进行动脉rtPA溶栓治疗可能有益，但是不能妨碍时间窗内的静脉溶栓治疗。

（3）抗血小板治疗：对于不能溶栓的患者，均建议给予抗血小板治疗，临床指南推荐使用阿司匹林。近期发生缺血性卒中的患者，不建议联合使用氯吡格雷和阿司匹林，但有特定指征（例如不稳定型心绞痛，无Q波心肌梗死或近期支架植入术）者例外；治疗应持续到事件发生后9个月；应用抗血小板治疗仍发生卒中的患者，建议重新评价其病理生理学和危险因素。

阿司匹林初始剂量为300mg，维持量50～300mg/d，大剂量(>150mg/d)长期使用不良反应增加。胃部疾病患者应同时使用质子泵抑制剂。

（4）扩容治疗：血流动力学性机制所致脑梗死应停用降压药物及血管扩张剂，必要时给予扩容治疗，病情稳定后需考虑血管内治疗或颈动脉内膜剥离术（CEA）以解除血管狭窄。

（5）神经保护剂的应用：神经保护治疗针对的是缺血再灌注损伤级联反应的各个环节。但目前为止没有公然有效的神经保护剂，联合溶栓治疗和神经保护治疗具有一定的前景。

2. 介入和手术治疗

（1）颈动脉内膜剥脱术和支架介入术：TIA和卒中发作后，如果发现颈动脉和颅内动脉狭窄，可以行颈动脉内膜剥离术(CEA)、血管成形术和支架术(CAS)治疗。首先，应该根据北美NASCET标准确定动脉狭窄的程度，然后根据不同的狭窄程度等因素选择不同的干预方法。

(2) 机械性碎栓或取栓治疗:美国FDA已经批准使用MERCI取栓实现颅内动脉的再通,但该方法的临床效果需进一步验证。机械血栓消融技术可增加血管的再通,但均因研究规模的限制,目前尚未推荐作为常规治疗。

3. 综合治疗

(1) 体位和运动:大多数患者发病后需卧床休息,病情稳定后要尽早开始活动。

(2) 营养和补液:所有患者均需进行吞水试验了解吞咽功能。多数患者最初需接受静脉输液治疗,如有必要,应置入鼻胃管或经鼻十二指肠管,以提供营养及药物。经皮内镜下胃造瘘(PEG)置管常用于需要长时间通过管道进行喂养的患者。

(3) 感染的控制和预防:肺炎和泌尿道炎症是常见的并发症,严重的卒中患者可能需要预防性应用抗生素。

(4) 深静脉血栓形成及肺栓塞:卒中后大约10%的患者死于肺栓塞,肺栓塞的栓子通常来源于下肢静脉血栓,不能活动的患者及严重卒中的老年人发生深静脉血栓的风险最高。预防措施包括早期活动、使用抗栓药物以及使用外部加压装置。首选低分子肝素皮下注射,一日两次。长期治疗通常需要口服抗凝药,如华法林,低强度的抗凝就可以起到预防作用,但具体的抗凝水平仍未确定。

(5) 血压的管理:

1) 原则:卒中患者血压升高是常见的现象,大多数患者在发病后4~10天内血压会自动下降,应根据不同的卒中亚型选择对血压的处理方式。

2) 高血压急症的处理:存在下述情况时,应该使用降压治疗,并严密监测血压变化。①高血压脑病;②高血压肾病;③高血压性心力衰竭/心肌梗死;④主动脉夹层;⑤先兆子痫;⑥脑出血收缩压>180mmHg。

3) 溶栓患者的血压管理:在溶栓之前,患者的血压要≤185/110mmHg,如果不能达到这个指标,就不能进行溶栓治疗,溶栓后24小时内,血压要保持在180/105mmHg以下。

4) 一般患者的血压管理:患者血压≥220/120mmHg时给予降压治疗,且发病最初24小时内,血压的下降幅度为15%~25%。但对于怀疑为血流动力学性卒中或双侧颈动脉狭窄的患者,血压不宜过度降低,在大动脉狭窄已经解除的情况下,可以考虑将血压逐渐控制到目标值以下。

5) 低血压的处理:首先需要寻找低血压的原因,可以使用生理盐水纠正低血容量,并改善心律失常。

(6) 血糖的管理:当血糖≥10mmol/L时,需应用输注胰岛素降低血糖。高血糖可能是卒中后的一个应激反应,一些患者血糖水平会自动下降,而且在卒中后首个24小时内静脉应用生理盐水并且避免使用葡萄糖溶液,就可以降低血糖水平。应避免低血糖的发生,低血糖时应予静脉团注葡萄糖或10%~20%葡萄糖输注。

(7) 血脂的管理:主张急性期尽早开始降脂治疗,尤其是因为动脉粥样硬化斑块脱落或者动脉粥样硬化性血管狭窄导致TIA或卒中发作者,应用他汀类药物对稳定斑块、减轻血管狭窄有益。

4. 恶性脑梗死的手术治疗 对于引起颅内压升高和脑干受压的恶性脑梗死可以选择半侧颅骨切除术及切除颞叶的硬脑膜切除术。症状没有改善的年轻患者需要进行额外的手术,即切除部分额叶或颞叶的卒中脑组织的"切除术"。上述减压术的时机和指征仍然不清楚。脑室内导管引流脑脊液快速降低颅内压、枕骨下颅骨切除术可缓解小脑梗死导致的脑积水及脑干受压。

二、脑栓塞

由于异常的物体(固体、液体、气体)沿血液循环进入脑动脉或供应脑的颈部动脉,造成血流阻塞而产生脑梗死,称为脑栓塞(cerebral embolism),亦属于缺血性卒中。脑栓塞约占卒中发病率的10%~15%。2/3的复发均发生在第一次发病后的1年之内。

【病因和病理】

脑栓塞的栓子来源可分为心源性、非心源性、来源不明性三大类。

1. 心源性栓子是脑栓塞的最常见原因。

(1) 风湿性心脏病:慢性风湿性心脏病伴二尖瓣狭窄,特别是伴有房颤时,极易导致脑栓塞,不管有无临床表现,脑部病理检查发现有脑栓塞者达50%。

(2) 非瓣膜性心房颤动:随着人口老龄化的发展和生活水平的提高,风湿性心脏病导致房颤的比例逐步减少,而非瓣膜性房颤的发病率逐渐增多,且成为心源性脑栓塞的主要病因。据单次心电图检测结果发现,中国大陆年龄≥35岁的人群,房颤患病率为0.74%,美国50岁以上人群,房颤患病率高达5.5%。房颤患者发生卒中的风险增加4~5倍,中国13个省份29 079例的30岁以上的自然人群调查发现,房颤患者年卒中发病率为12.95‰,是非房颤患者的5倍(后者仅为2.28‰),且随年龄的增长,患病率逐渐增加。

(3) 心肌梗死:心肌梗死可使心内膜变质,以致血小板可黏附在上面形成血栓。心肌梗死范围越大,血栓形成几率越大。心肌梗死后第4~20天内易发生周围血管(脑、肾、脾、肢体等)栓塞,此后发生的脑栓塞,与脑动脉硬化性脑梗死不易鉴别。

(4) 亚急性细菌性心内膜炎:亚急性细菌性心内膜炎一般在风湿性心脏瓣膜病或先天性心脏病的基础上发生。细菌附着在病变内膜上繁殖,并与血小板、纤维蛋白、红细胞等结成细菌性赘生物,脱落后即可循血流发生脑栓塞。非细菌性心内膜炎在脑栓塞的病因中约占10%,包括风湿性心肌炎、红斑狼疮、癌肿等慢性消耗性疾病,可能与凝血

过程失常有关。

(5) 其他：近代心脏手术的发展，也增添了一部分心源性脑栓塞的发病。罕见的原发心脏肿瘤如黏液瘤、肉瘤引起脑栓塞也偶有报道。

2. 非心源性脑栓塞　由于心脏以外来源的栓子造成脑栓塞较心源性要少得多。反常脑栓塞是体循环静脉内循行的栓子，由于心隔缺损，可不经肺循环直接穿过卵圆孔或室间孔到达体循环的动脉内而造成脑栓塞。气栓塞可发生于胸外科手术、潜水员或高空飞行员、气胸、气腹、颈静脉或硬脊膜外静脉损伤、肾周围充气、右心导管、剧烈咳嗽等各种情况。潜水员或高空飞行员所发生的气栓塞又称减压病，减压病主要由于大气压突然显著的减低以致体内氮气释放而造成气栓塞。脂肪栓塞见于长骨骨折与长骨手术、油剂注射等。

3. 来源不明的脑栓塞　有的脑栓塞虽经仔细检查也未能找到栓子来源。

【临床表现】

脑栓塞的起病年龄不一。起病极急骤，大多数并无任何前驱症状。起病后常于数秒钟或很短时间内发展到高峰。个别患者可在数天内呈阶梯式进行性恶化，系由反复栓塞所致。脑栓塞可仅发生在单一动脉，也可广泛多发，因而临床表现不一。除颈内动脉栓塞外患者一般并不昏迷。一部分患者可在起病时有短暂的意识模糊、头痛或抽搐。因栓塞约 4/5 发生在脑底动脉环前半部的分布区，因而临床表现是面瘫、上肢单瘫、偏瘫、失语、局灶性抽搐等颈内动脉、大脑中动脉系统病变的表现。偏瘫也以面和上肢为重，下肢相对较轻。感觉和视觉可能有轻度影响。抽搐大多数为局限性，如为全身性大发作，则提示栓塞范围广泛，病情较重。1/5 的脑栓塞发生在脑底动脉环的后半部的分布区，可出现椎-基动脉系统病变的表现。

【诊断】

需询问有关心脏病、骨折、气胸等栓子发源的病史。患有血栓性脉管炎或肺栓塞而突然发生偏瘫者需考虑脑反常栓塞的可能。老年人常患有动脉粥样硬化而使脑栓塞的诊断增加了困难。其他脏器包括肾、脾、肠、肢体、视网膜等栓塞的存在有助于脑栓塞的诊断。心电图的异常有诊断参考意义。心电图发现房颤的患者，应进行 24 小时心电监测，全面了解心脏的节律和心跳频率，并进一步进行心脏超声检查，了解瓣膜情况、有无心脏附壁血栓等。怀疑卵圆孔未闭的患者，还应该进行经食管的心脏超声检查。亚急性细菌性心内膜炎伴发脑栓塞和发生感染性动脉瘤破裂时，可表现为蛛网膜下腔出血或脑内出血。影像学检查对明确脑栓塞性梗死的部位、范围、数目和是否伴有出血有决定性意义。

【房颤患者的评估】

临床评估包括：房颤的类型、病情的严重程度（European Heart Rhythm Association，EHRA 评分）、相关的心脏疾病、患者年龄和大体情况、心功能状况以及可能发生的变化、短期和长期治疗目标、药物治疗和非药物治疗的选择、血栓栓塞的风险评估。

房颤患者栓塞风险分层的评分方法主要是 $CHADS_2$ 和 CHA_2DS_2-VASc。见表 23-4-3。

表 23-4-3　$CHADS_2$ 和 CHA_2DS_2-VASc 评分

危险因素	$CHADS_2$（分）	CHA_2DS_2-VASc（分）
慢性心衰/左心功能障碍（cardiac failure）	1	1
高血压（hypertension）	1	1
年龄>75 岁（age）	1	2
糖尿病（diabetes）	1	1
卒中/TIA/血栓栓塞史（stroke）	2	2
血管疾病（心肌梗死、周围动脉疾病、动脉杂音）（vascular disease）		1
年龄 65～74 岁（age）		1
女性（sex category）		1
最高得分	6	9

如果 $CHADS_2$ 或 CHA_2DS_2-VASc 评分≥2 分就需要口服抗凝治疗。患者在口服抗凝治疗之前，还应该评估出血的风险，用 HAS-BLED 评分进行评估，见表 23-4-4。

表 23-4-4　HAS-BLED 评分

临床特征	评分（分）
高血压（hypertension）	1
异常的肝肾功能（abnormal liver or renal function）（每个 1 分）	1 或 2
卒中（stroke）	1
出血（bleeding）	1
INR 不稳定（labile INR）	1
老年人（elderly，age>65y）	1
药物或酒精滥用（drug or alcohol）（每个 1 分）	1 或 2
最高得分	9

注：高血压：收缩压>160mmHg；异常肝功能：有慢性肝病或生化指标明显异常（胆红素 2 倍以上增高伴 AST 或 ALT 3 倍以上增高；肾功能异常：透析治疗患者、肾移植患者、血肌酐≥200μmol/L；出血：有出血史或者出血倾向，如出血体质或贫血患者。INR 不稳定是 INR 过高或过低；药物饮酒史是指持续使用抗血小板制剂、非甾体类抗炎药物和酗酒

23

分数≥3 分提示出血风险较高，需要谨慎进行药物选择。

【治疗】

脑栓塞其治疗原则上与动脉硬化性脑梗死相同，可参阅。值得提出的是，尽管普遍认为房颤患者溶栓的效果不如动脉硬化性脑梗死，但是多数患者仍可从溶栓治疗中获益。因此，房颤并非溶栓的禁忌证。如果患者在使用华法林等口服抗凝药治疗，溶栓前的 INR 应小于 1.5。

由于风湿性二尖瓣病变等心源性脑栓塞的梗死区极易出血，故抗凝治疗必须慎用。即使使用也应待急性期（例如 5～7 天）过后较宜。近来，有人主张即刻用抗凝治疗以防止脑栓塞的反复发生。特别是急性发作的 TIA，在发展成脑梗死前，应尽早实行抗凝治疗。如果患者脑梗死面积小，且有进展趋势，也应该尽早进行抗凝治疗；而一旦发生大面积的完全栓塞，则在病情稳定 2 周后，开始抗凝治疗。如果 CT 或 MRI 发现房颤患者已经存在静息性脑梗死，也应尽早开始抗凝治疗。但脑成像检查提示出血或蛛网膜下腔出血者、由亚急性细菌性心内膜炎并发脑栓塞者，均禁忌用抗凝治疗。房颤治疗除抗凝外，还应该进行心脏节律和心率的控制，并治疗导致房颤的原发病。

抗凝治疗所使用的药物可选择肝素、低分子肝素和华法林。房颤患者卒中的二级预防应根据具体情况选择阿司匹林或口服抗凝剂。具体参阅脑梗死章节。

近些年，替代华法林的新型口服抗凝剂逐一问世，代表性的有阿哌沙班（apixaban）、达比加群（dabigatran）和利伐沙班（rivaroxaban）。Ⅹa 因子抑制剂-阿哌沙班凭借 ARISTOTLE 和 AVERRORS 两个大型临床试验的良好结果获得房颤抗凝治疗的适应证。ARISTOTLE 结果显示，无论预防血栓还是减少出血事件方面，2.5～5mg 每日两次的阿哌沙班均优于华法林。AVERRORS 显示，不适合使用华法林的房颤患者，阿哌沙班的效果要优于阿司匹林。RE-LY 结果显示，凝血酶的直接抑制剂-达比加群 150mg 每日两次，预防血栓的效果优于华法林，出血风险相似；110mg 每日两次达比加群预防血栓事件的效果同华法林，但出血减少 20%。新型口服抗凝剂的优势在于，其受食物和药物的影响较小，不需要常规监测凝血指标，服用更为方便。但由于使用时间尚短，其潜在的不良反应可能尚未显现，而且费用较高。目前已有病例报道，使用新型口服抗凝剂的患者在外伤后出血的治疗中，由于缺乏有效的对抗药物，容易出现创伤后的严重出血而导致患者死亡。所以，在一段时间内，华法林仍是口服抗凝治疗的主要药物。

关于脂肪栓塞，有人主张应用小剂量肝素注射，如10～50mg，每隔 6～8 小时一次，右旋糖酐 40 以及二氧化碳混合气体吸入等扩张血管也有作用。5%碳酸氢钠注射液 250ml 静脉滴注，每日两次，有助于脂肪颗粒的溶解。气栓塞的治疗与心源性引起的脑栓塞治疗基本相仿。

参考文献

1. Purroy F, Begué R, Quílez A, et al. The California, ABCD, and unified ABCD2 risk scores and the presence of acute ischemic lesions on diffusion-weighted imaging in TIA patients. Stroke, 2009, 40: 2229-2232.

2. Adams HP, del Zoppo G, Alberts MJ, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke. Stroke, 2007, 38: 1655-1711.

3. Carotid Stenting Trialists' Collaboration. Short-term outcome after stenting versus endarterectomy for symptomatic carotid stenosis: a preplanned meta-analysis of individual patient data. Lancet, 2010, 376: 1062-1073.

4. Chimowitz MI, Lynn MJ, Derdeyn CP, et al. Stenting versus aggressive medical therapy for intracranial arterial stenosis. N Engl J Med, 2011, 365: 993-1003.

5. European Heart Rhythm Association, European Association for Cardio-Thoracic Surgery, Camm AJ, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). Europace, 2010, 12: 1360-1420.

第三节　出血性脑血管病

一、脑　出　血

董强　丁宏岩

脑出血（intracerebral hemorrhage, ICH）分外伤性和非外伤性两种，后者又称原发性或自发性脑出血，系颅内或全身疾病引起脑实质内出血。高血压性脑出血最常见，占总数的 40%～50%。

【流行病学】

ICH 占所有脑卒中的 10%～17%，30 天的死亡率取决于出血的部位和大小。发病 1 个月内死亡率 35%～52%，在 6 个月内功能恢复，生活独立的患者仅有 20%。发病 30 天内死亡的独立预测因素有：出血的大小、GCS、年龄＞80 岁、幕下出血以及合并脑室内出血。

【病因和危险因素】

脑出血病因：80%～85%是原发性出血，原发性脑出血的病因 50%是高血压、30%是淀粉样变。继发性脑出血的原因有：动脉瘤、AVM、口服抗凝药、抗血小板、血液疾病、肝脏疾病、肿瘤、外伤、血管炎、烟雾病、静脉窦血栓形成、子痫、子宫内膜异位症。

危险因素：高血压、年龄、遗传、吸烟、饮酒、胆固醇水平过低。基于人口学的研究发现，高胆固醇者发生脑出血的

危险低，但是他汀类药物治疗并未增加出血的风险。

【病理和病理生理】

高血压性脑出血好发于大脑半球深部的基底节，约占脑出血的2/3，其中最多见为壳核（占总数的44%），其次依次为大脑皮质下或脑叶（15%）、丘脑（13%）、脑桥（9%）、小脑（9%）等。大脑皮质下和壳核出血，患者耐受量较大，血肿量可达50～60ml以上，丘脑、脑桥和小脑出血早期即引起较严重神经功能障碍。脑实质内出血量大时，可沿神经纤维向四周扩散，侵入内囊、丘脑、脑干，可破入脑室或蛛网膜下腔。血肿可引起脑室受压或移位，发生脑疝。脑淀粉样血管病脑出血多发生于脑叶，且多发，以顶叶多见，基底节、脑干和小脑少见。发病48小时内是血肿扩大的最危险时段，随着时间的发展，其发生率逐渐下降。

【临床表现】

脑出血起病突然，常无先兆。常见诱发因素有情绪波动、体力劳动、饭后酒后、性生活、用力屏便和气候变化等。患者常突感头痛、头胀，随之呕吐，可很快出现意识和神经功能障碍，并进行性加重。脑叶出血者常表现为癫痫。发病时血压常明显升高。不同出血部位的临床表现如下：

1. 基底节出血　偏瘫或轻偏瘫、偏身感觉障碍和同向性偏盲（“三偏”），均发生于出血灶的对侧。随着出血量增多，患者意识障碍加重，并出现颅内压增高症状，甚至小脑幕裂孔下疝，导致呼吸和循环衰竭而死亡。

2. 脑叶出血　头痛明显。如出血位于脑中央区，有偏瘫、偏身感觉障碍，特别是辨别觉丧失。如出血在枕顶叶，可有同向偏盲。如发生在额叶，可有强握、吸吮反射，排尿困难，淡漠和反应迟钝。如有抽搐多为局灶性并限于偏瘫侧。优势半球出血者尚有失语、失读，记忆力减退和肢体失认等。

3. 丘脑出血　临床表现似壳核出血，但有双眼垂直方向活动障碍或双眼同向上或向下凝视，瞳孔缩小。患者长期处于呆滞状态。如血肿阻塞第三脑室，可出现颅内压增高症状和脑积水。

4. 脑桥出血　发病后患者很快进入昏迷状态。出血常先自一侧脑桥开始，表现出血侧面瘫和对侧肢体迟缓性偏瘫（交叉性瘫痪）。头和双眼转向非出血侧，呈“凝视瘫肢”状。出血扩大并波及两侧脑桥，则出现双侧面瘫和四肢瘫痪。后者多为迟缓性，少数为痉挛性或呈去脑强直，双侧病理征阳性，眼球自主活动消失，瞳孔为针尖样，对光反应迟钝或消失，此征见于1/3患者，为脑桥出血特征症状，系由于脑桥内交感神经纤维受损所致。持续高热（≥39℃），乃因出血阻断丘脑下部对体温的调节。由于脑干呼吸中枢受影响，常出现不规则呼吸和呼吸困难。如双侧瞳孔散大，对光反应消失，呼吸不规则，脉搏和血压异常，体温不断上升或突然下降，均示病情危重。

5. 小脑出血　大多数患者有头痛、眩晕、呕吐，伴共济失调，站立时向患侧倾倒，患侧肢体不灵活，但无偏瘫、无失语，有构音障碍。少数患者发病迅速，短期内昏迷，出现脑干受压征、眼肌麻痹和小脑扁桃体下疝或急性脑积水表现。

6. 脑室出血　可是实质性出血破入脑室，也可以是单纯脑室出血。病情多危重，常在发病后1～2小时内进入昏迷，出现四肢抽搐或瘫痪，双侧病理征阳性。可有脑膜刺激征、多汗、呕吐、去脑强直。呼吸深沉带鼾声，后转为不规则。脉搏也由缓慢有力转为细速和不规则。血压不稳定，如血压下降、体温升高则多示预后不良。

【实验室检查】

1. 脑脊液　由于脑出血患者多有颅内压增高，如临床诊断明确，则不应作腰椎穿刺和脑脊液检查，以防脑疝。

2. 血、尿常规和生化检测　常见白细胞增高、血糖升高等应激改变。生化检查有助于病因的发现和治疗过程中并发症的观察。

【影像学检查】

1. 头部CT　CT是本病的主要诊断方法，它能区分脑出血和脑梗死，有助于脑出血病因的鉴别诊断，有利于治疗方案的制订、预后判断和病情发展的随访。血肿量的计算见下：

（1）多田公式计算法（单位ml）：血肿量＝π/6×长×宽×层面数。

（2）简易计算法（单位ml）：血肿量＝1/2×长×宽×层面数。

2. 头部MRI　SWI和T_2加权梯度回波成像对脑出血的诊断十分敏感，可代替CT检查。但普通MRI发现新鲜出血的敏感性低，检查费时，故其对急性脑出血的诊断作用不如CT。

3. 脑血管造影　脑血管造影可用于排除脑动脉瘤、AVM等引起的自发性脑出血。

【诊断与鉴别诊断】

有高血压的中老年人，突然剧烈头痛、呕吐、偏瘫伴血压升高，均应高度怀疑本病，CT或MRI可帮助确定诊断。

需要鉴别的是除高血压以外的脑出血的原因：

1. 脑动脉瘤和血管畸形　虽然脑动脉瘤破裂主要引起蛛网膜下腔出血，但是当动脉瘤嵌在脑实质内时，则可引起脑实质内出血。对可疑的患者应作CTA或DSA检查。脑叶出血、伴发癫痫的患者，应怀疑AVM，特别是青少年患者。

2. 烟雾病　较少见的脑血管病，血管造影发现对称性颈内动脉末端、MCA和ACA起始段狭窄伴脑底毛细血管网形成。儿童可不对称。DSA是确诊的主要方法。

3. 血液病　如白血病、血友病、血小板减少紫癜、红细胞增多症、镰状细胞病等。仔细询问病史，进行有关化验室

23

检査，不难作出鉴别诊断。

【防治】

脑出血处理的关键在“防患于未然”，其中控制高血压是预防的核心。对已发生脑出血者，脑出血治疗的目标是控制增高的颅内压防止脑疝形成；控制血压防止血肿扩大并保证脑灌注；治疗各种并发症和合并症；尽早康复减轻残障。

1. 内科治疗

（1）卧床休息，头位抬高20°～30°；低血容量者不适合此措施。

（2）控制血压：血压过高可加重脑水肿，诱发再出血。血压降低的程度应根据每个患者的具体情况而定，原则上应逐渐降到脑出血前原有的水平或150/90mmHg（20/12kPa）左右。如果舒张压＞180mmHg或平均动脉压＞130mmHg，要考虑静脉给药（表23-4-5）。

表23-4-5　脑出血患者控制血压可以考虑的静脉用药

药物	静脉推注剂量	持续输注剂量
拉贝洛尔	每15分钟5～20mg	2mg/min（最大300mg/d）
尼卡地平	NA	5～15mg/h
艾司洛尔	静脉推注负荷量250μg/kg	25～300μg/（kg·min）
依那普利	每小时静脉推注1.25～5mg*	NA
肼屈嗪	每30分钟静脉推注5～20mg	1.5～5μg/（kg·min）
硝普钠	NA	0.1～10μg/（kg·min）
硝酸甘油	NA	20～400μg/min

注：NA：不适用；*：因为有可能突然血压降低，依那普利的首次试验剂量应为0.625mg

（3）止痛和镇静：镇静通常是静脉给予异丙酚、依托咪酯、咪达唑仑，止痛通常是给予吗啡、阿芬他尼。对某些患者镇静和止痛无效，可考虑神经肌肉阻滞。

（4）渗透性治疗：最常应用的药物是甘露醇，甘露醇给予的主要问题是血容量的减少和高渗状态的诱导。血渗透压应维持300～320mOsm/kg，20%甘露醇250ml静脉快速滴注，每天2～4次。与呋塞米（速尿）合用，可增加疗效。高渗盐水也可试用。

（5）过度通气：过度通气是通过改变细胞外液体的pH值来实现的。过度通气的CO_2水平的目标值为30～35mmHg。尽管此方法有效，但是由于此方法的侵入性及较低二氧化碳水平导致人们不太应用此方法，再者同时也造成脑的血流量下降，其治疗效应短暂。

（6）类固醇激素：现已不主张常规应用类固醇激素，对照研究证实激素对脑出血不仅无益，反可增加并发症。

（7）止血剂：一般脑内动脉出血难以药物制止，但对点状出血、渗血，特别是合并消化道出血时，止血剂还是有一定作用。可酌情选用抗纤维蛋白溶解剂。

2. 防治各系统并发症　积极防治呼吸道阻塞和感染、心血管病和消化道出血、尿路感染、压（褥）疮、水电解质紊乱等很重要。20%脑出血者有癫痫发作，可选用抗癫痫药物如苯妥英钠、丙戊酸钠等。高热者物理和（或）药物降温。

3. 外科治疗　脑出血外科治疗见表23-4-6。对于脑叶和小脑出血，手术治疗的效果是肯定的，而对于基底节区出血，外科和内科治疗的效果差别不大。关于手术时机，目前没有明确的证据表明超早期开颅术能改善功能结局或降低死亡率。12小时内手术清除，特别是用创伤小的方法时，有更多的支持证据。

表23-4-6　脑出血外科治疗意见

内科治疗的适宜人群： ①出血量＜10ml，或神经功能缺损轻微 ②GCS≤4分的患者，因为术后均死亡或结局非常差 但如果是小脑出血压迫脑干的患者仍然可以考虑手术治疗挽救生命
手术治疗的适宜人群： ①小脑出血＞3cm，其神经功能进行性恶化或脑干受压、脑室梗阻积水应该尽快进行血肿清除 ②脑出血是源于结构性原因，如动脉瘤、动静脉畸形、海绵状血管瘤，患者有望获得较好的预后，且手术能够到达结构异常部位 ③年轻的患者，中等或大量的脑叶出血，临床情况进行性恶化 ④距皮质1cm内的脑叶出血，开颅手术效果较好

二、蛛网膜下腔出血

谈永基　董强　丁宏岩

颅内血管破裂后，血液流入蛛网膜下腔称为蛛网膜下腔出血（subarachnoid hemorrhage，SAH），临床上将SAH分为外伤性与非外伤性两大类，非外伤性SAH又称为自

发性SAH，是一种常见且致死率极高的疾病。

【病因和危险因素】

主要是动脉瘤，约占全部病例的85%左右，其他病因包括中脑周围非动脉瘤性出血、血管畸形、硬脑膜动-静脉瘘、凝血功能障碍、吸食可卡因和垂体卒中等。危险因素：高血压、吸烟、酗酒均为SAH的独立危险因素。可卡因和苯丙醇胺与SAH的发病相关。

【预后和预防】

SAH患者的预后较差，影响预后最重要的指标是早期出血的严重程度，平均死亡率高达45%，且主要发生在病后2周内，一个月内再出血的危险为33%，1个月后再出血的危险减低，但每年仍有3%的再出血危险。存活者中50%留有残疾，64%生活质量未恢复到病前水平。影响预后的因素分为患者因素、动脉瘤因素、医疗机构因素。预防措施包括积极治疗高血压、戒烟。可通过以下因素判断再出血的风险，包括早期出血严重程度、就诊时间、血压、性别、动脉瘤的特点、脑积水、早期血管造影及是否使用了脑室引流。

【临床表现】

颅内动脉瘤未破裂前多无症状。SAH常在体力劳动或激动时发病，约80%的患者会主诉"从未有过的剧烈头痛"，20%的患者仅有一过性或者先兆性头痛。头痛可伴随恶心、呕吐、颈项强直、意识障碍、局部神经缺损（包括脑神经瘫痪）、癫痫发作。

先兆性出血或警示性渗漏，是指严重动脉瘤破裂前的轻微出血。这些轻微出血多发生于SAH前2～8周，多伴头痛，可持续数天，但比动脉瘤破裂时的头痛轻。恶心、呕吐也可出现，但脑膜刺激征不明显。

【实验室和影像学检查】

1. 头颅CT平扫　CT是SAH诊断的首选。在SAH发病后12小时内，CT的敏感性高达98%～100%，24小时内逐渐降至93%，6天内降至57%～85%。腰椎穿刺可用于CT结果阴性的可疑病例的诊断。腰椎穿刺的时机、红细胞计数、白细胞计数、脑脊液是否黄染及胆红素的检测等将影响对结果的判断。CT平扫结合腰椎穿刺检查在多数情况下可以明确有无警示性渗漏，并可判断剧烈和(或)突发头痛的预后。故一般推荐头痛对症治疗前应予以CT平扫及腰椎穿刺。

2. CTA　CTA检查相对于DSA来说创伤较小，对于较大的动脉瘤敏感性与DSA相似。CTA还可弥补DSA的不足，对于动脉瘤壁钙化、动脉瘤腔内血栓、动脉瘤导致脑实质出血的倾向及动脉瘤与骨性结构的关系等方面CTA具有一定优势。

3. MRI和MRA　MRA对于判断动脉瘤颈与所属血管的关系存在着局限性。但MRA无须碘造影、无离子辐射，适用于孕妇，可用于SAH的筛查。

4. DSA　DSA仍是目前明确SAH病因、诊断颅内动脉瘤的金标准。DSA阴性的患者大约占20%～25%，如果一周后再次行DSA，约有1%～2%患者发现之前未发现的动脉瘤。

5. 实验室和其他检查　实验室检查主要包括血常规、血糖、凝血功能等生化指标，其他检查包括对病因的分析，如考虑烟雾病时需做钩体抗体检测；另一方面，主要是根据患者的病情选择相应的检查，如血气分析、心肌酶谱、心肌标志物等。

【诊断与鉴别诊断】

突发头痛、呕吐、脑膜刺激征阳性以及头颅CT发现蛛网膜下腔的高密度影是最经典的诊断标准。对可疑SAH患者应首选CT检查。当CT结果阴性时，腰椎穿刺检查有助于进一步提供诊断信息。对于SAH患者宜早期行DSA检查明确动脉瘤及其解剖学特点。在DSA不能及时实施时可作CTA或MRA检查。

除动脉瘤性SAH外，需要鉴别其他导致SAH的病因，如AVM、凝血功能障碍、动脉粥样硬化等。

【病情评估和临床分级】

SAH患者的临床分级已出现数个版本，其中Hunt-Hess量表，改良Fisher量表（主要评估血管痉挛的风险），GCS及国际神经外科医师联盟（ISAT）量表仍为主要的评分标准。尽管如何选择量表仍存争议，但仍推荐急诊时使用一种上述量表对患者进行评分并记录在案。

患者就诊后应全面采集病史及完善相关体检，有无SAH危险因素、有无药物滥用史、年轻患者应作毒物筛查等。影响预后的相关因素均应记录在案。

【治疗】

1. 一般治疗　SAH需要严密观察与监测。确诊后，需先开放呼吸道、吸氧、维持外周循环。SAH并发高血压的管理应较脑出血的高血压管理更为严格，应该及时使用钙离子拮抗剂等效果较强的药物，静脉推注或持续滴注，控制血压。但血压过低容易诱发缺血性损伤。当血压偏高时，应静脉持续给药。急性SAH患者，应重视心电监护，采取积极的预防措施，保护心功能。SAH后发生低钠血症的概率约为10%～30%。扩容治疗、氟氢可的松、3%氯化钠溶液可有效改善低钠血症，5%的白蛋白也有同样的作用。

2. 动脉瘤介入和外科手术治疗　外科手术夹闭或弹簧圈栓塞均可降低动脉瘤性SAH的再出血风险。与完全性栓塞相比，包埋或覆盖动脉瘤、不完全夹闭或栓塞都会增加再出血风险，应尽可能完全栓塞动脉瘤。早期治疗可降

低再出血风险，且新技术可提高早期动脉瘤治疗的有效性。

3. 预防再出血的药物和其他治疗　明确病因，针对病因治疗是预防再出血的根本措施。早期、短程抗纤溶药物治疗结合早期动脉瘤治疗，可减少再出血的发生。

4. 血管痉挛的治疗　动脉瘤性 SAH 的患者应静脉滴注或口服尼莫地平，可有效改善预后。扩容治疗是症状性血管痉挛合理的治疗方法，高血容量、诱导血压增高以及血液稀释的"3-H"治疗是主要的方法。可根据临床具体情况选择脑血管成形术和(或)动脉内注射血管扩张剂治疗血管痉挛。

5. 脑积水的治疗　有症状的慢性脑积水患者需临时或永久的脑脊液分流术。脑室引流对脑室扩张的患者有益，并可减轻急性 SAH 的意识障碍水平。

6. 痫样发作的治疗　不推荐长期使用抗癫痫药物。但对痫样发作的高风险人群，如既往有癫痫史、有实质血肿或梗死、大脑中动脉动脉瘤的患者，可考虑长期使用。

参考文献

1. Morgenstern LB, Hemphill JC 3rd, Anderson C, et al. Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2010, 41: 2108-2129.

2. Bereczk D, Liu M, Prado GF. Cochrane report: A systemic review of mannitol therapy for acute ischemic stroke and cerebral parenchymal hemorrhage. Stroke, 2000, 31: 2719-2722.

3. Mendelow AD, Gregson BA, Fernandes HM, et al. Early surgery versus initial conservative treatment in patients with spontaneous supratentorial intracerebral haematomas in the International Surgical Trial in Intracerebral Haemorrhage (STICH): a randomized trial. Lancet, 2005, 9457: 387-397.

4. Bederson JB, Connolly ES Jr, Batjer HH, et al. Guidelines for the management of aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a statement for healthcare professionals from a special writing group of the Stroke Council, American Heart Association. Stroke, 2009, 40: 994-1025.

5. Molyneux A, Kerr R, Stratton I, et al. For the International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) Collaborative Group. International Subarachnoid Aneurysm Trial (ISAT) of neurosurgical clipping versus endovascular coiling in 2143 patients with ruptured intracranial aneurysms: a randomised trial. Lancet, 2002, 360: 1267-1274.

23

第四节　颅内静脉系统血栓形成

王　亮

颅内静脉系统血栓形成(cerebral venous thrombosis, CVT)包括颅内静脉和静脉窦血栓形成，发病率较动脉性卒中明显低，但因病因复杂、解剖变异大、引流丰富，临床表现不典型，诊断有相当难度。随着磁共振等影像技术的进步，血管造影，如 MRV 和 DSA 的增多，CVT 的诊断增加。

【颅内大静脉窦和脑的主要静脉】

脑静脉和静脉窦引流脑的血液。大脑浅静脉引流大脑半球皮质的血液。颅内静脉无静脉瓣和肌纤维，管壁薄，在静脉窦闭塞时静脉扩张且血液可逆流，且浅静脉的部位和数量均不恒定，因此，皮质静脉血栓形成常无明确的临床综合征表现，DSA 上诊断单独的浅静脉血栓形成比较困难。大脑深静脉系统由双侧的 Rosenthal 基底静脉、大脑内静脉、大脑大静脉组成，其部位相对恒定(除基底静脉外)，血栓形成较易识别。后颅窝静脉解剖部位变异较大，DSA 诊断其闭塞困难。

静脉窦主要包括上矢状窦、下矢状窦、直窦、横窦、乙状窦和海绵窦。横窦和乙状窦解剖变异较多，尤其右侧可直接与上矢状窦相连，易被误诊为横窦闭塞；上述两窦单纯左侧不显影，应多考虑发育不良而非血栓形成。

【病因】

CVT 常见的病因和危险因素是易栓状态、口服避孕药、怀孕和围生期、感染和肿瘤等。在脑静脉和静脉窦血栓形成国际研究的 624 名患者中 34%存在易栓状态，包括基因异常，如凝血酶原基因突变(G20210A)，V 因子 Leiden 突变，蛋白 C、蛋白 S 和抗凝血酶Ⅲ等缺乏；以及获得性疾病所致的易栓状态，如抗磷脂/抗心磷脂抗体综合征等。口服避孕药是年轻女性 CVT 的重要危险因素，尤其是伴基因异常者。在欠发达地区，怀孕和围生期发生的 CVT、感染引起的 CVT 仍较常见。

【临床表现】

非常多样，由两方面因素决定：静脉系统引流障碍引起的颅高压症状，静脉缺血/梗死或出血所致的局灶脑损害。1/3 至半数的患者亚急性起病，数天内症状进展；约 1/3 急性起病；慢性起病稍少。头痛是常见甚至是唯一的症状，多为弥漫性，咳嗽、用力后头痛加重；也有突然发生的爆裂样头痛或搏动性头痛。可伴意识障碍，精神症状如谵妄、淡漠等。失语、视力丧失和视乳头水肿、展神经麻痹也较常见。运动障碍可以是单侧或双侧的，单瘫或偏瘫均可。感觉障碍和视野缺损较少见。癫痫(包括局灶性发作、全面性发作或癫痫持续状态)和双侧脑部累及较其他类型脑血管病多见，如深部静脉受累致双侧丘脑受损，可出现意识障碍；上矢状窦受累致双侧下肢瘫痪和病理征阳性。除上述症状外，不同部位的 CVT 特点如下。

(一) 上矢状窦血栓形成　是常见的非化脓性 CVT，头痛、视乳头水肿等颅高压症状明显，慢性发病者常表现为头痛和单纯颅高压，也可见癫痫发作、双侧运动障碍，尤其

是皮质静脉也受累时。累及上矢状窦后 1/3 时，易出现意识障碍。体检时可发现头皮水肿和头皮静脉扩张，尤其易见于婴幼儿。辅助检查中脑脊液压力多升高，可有白细胞增高、脑脊液血性或变黄。头部 CT 可见密度增高的上矢状窦，增强 CT 可见明显的空三角征，头部 MRI 要比 CT 更为敏感，主要表现为窦内血流消失和信号强度改变。

（二）单纯皮质静脉血栓形成　主要表现为运动和感觉障碍、癫痫发作（尤其是局灶性癫痫）、失语等，普通 MRI 和 MRV 改变不明显，T_2 自旋回波（spin-echo）技术提高诊断率。在无心源性栓塞和动脉栓子来源情况下，如出现一侧半球的多灶出血性梗死，应考虑到皮质静脉血栓形成。

（三）海绵窦血栓形成　多伴有鼻窦、眼眶、面部等邻近部位感染，常见的是前海绵窦综合征，如头痛、眼眶和眼球疼痛，球结膜充血和水肿、眼球突出。经过海绵窦的Ⅲ、Ⅵ、Ⅴ1 多被累及，表现为复视、眼球活动受限，眼支分布区痛觉减退或消失，或痛觉过敏。可有视乳头水肿和出血、视神经萎缩。双侧海绵窦均可累及。少数患者病情迁延，感染证据无法明确。偶并发脑膜炎、脑梗死和脑脓肿。少见的因血栓累及岩下窦，出现后海绵窦综合征，Ⅵ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ等脑神经麻痹，而无眼睑下垂。

（四）横窦和乙状窦血栓形成　多有中耳炎、乳突炎等感染，除有颅高压症状外，尚可因颞叶出血性梗死出现失语、偏瘫、癫痫等，也可累及Ⅵ、Ⅸ、Ⅹ、Ⅺ等脑神经。

（五）深静脉血栓形成　较为罕见。大脑大静脉阻塞可出现双侧丘脑梗死，多表现注意力缺失，空间忽略和遗忘，严重者出现急性昏迷、精神障碍和四肢瘫痪。病情的严重性取决于血栓的大小、累及部位、侧支循环建立的早晚和阻塞持续的时间。

【诊断】

根据头痛、视乳头水肿，明确的颅内压增高，伴或不伴局灶神经系统体征，临床拟诊良性颅内压增高者均应考虑 CVT 的可能，由影像学检查以明确诊断，目前多数 CVT 患者已能在生前获得诊断。CT 检查能发现实心三角征、空三角征（增强 CT）和“线索征”；CT 静脉造影能发现闭塞的静脉窦。MRI 比 CT 更敏感，MRI 和 MR 静脉造影联合应用，是目前诊断 CVT 的最佳方法，在静脉窦内发现栓子和 MR 静脉造影无血流可支持本诊断。在血栓形成的第一周，栓子在 T_1WI 为等信号，而在 T_2WI 上为低信号；第二周 T_1WI 和 T_2WI 均为高信号。MRI 还可显示继发性脑实质梗死、脑出血、出血性梗死、脑水肿等。对于疑难的患者，脑动脉造影可发现静脉窦无法显影，静脉充血伴皮质、面部和头皮静脉扩张，静脉血流逆向等。脑静脉造影，即经颈静脉导管直接注射造影剂至静脉窦，可发现不完全闭塞时静脉腔内充盈缺损或完全闭塞时的“杯口征”。

【治疗】

CVT 的治疗包括抗血栓治疗、症状治疗和病因治疗三个方面。CVT 可能是非常严重、致命的，应及早收进卒中单元，并由专业人士指导抗凝等治疗。

（一）抗血栓治疗　主要是抗凝治疗、抗血小板治疗和溶栓治疗。

1. 抗凝治疗　应早期应用普通肝素或低分子肝素，现尚无充分证据表明何种肝素更好。即使在伴有出血性梗死时，应用抗凝药物仍能获益。肝素的剂量是经验性的：在首次注射普通肝素 3000U 后，之后持续静脉滴注，维持 aPTT 在治疗前的两倍，待病情稳定后，可口服抗凝药物（如华法林）3～12 个月，在有反复发作静脉窦血栓、深静脉血栓和严重的高凝易栓情况下，需终身服用。服药期间调节 INR 至 2～3。应用抗凝药物引起脑出血的风险在 0～5.4%。

2. 条件允许时，也可应用溶栓治疗，但目前证据不多。在已经抗凝治疗后，临床症状仍继续恶化或颅内压仍继续增高，可采用直接静脉药物溶栓和/（或）机械取栓（如 Merci 取栓装置和 Penumbra 系统），但因病例较少，对设备和技术等要求高，仍需进一步评估。抗血小板药物的疗效不明确。

（二）对症处理　包括颅高压处理（可用乙酰唑胺，必要时手术），癫痫处理（不主张预防用药）。特别注意，不主张常规应用激素，除非治疗原发疾病等。

（三）病因治疗　对此具体阐述超过本章的范围。尤其注意海绵窦和乙状窦血栓形成多伴感染，且与细菌感染相关，应积极抗菌治疗。对于促发因素，如肿瘤、结缔组织疾病、血液系统疾病进行相应处理。

23

参考文献

Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD Jr, et al. Diagnosis and management of cerebral venous thrombosis: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. Stroke, 2011, 42: 1158-1192.

第五节　其他脑血管病

董强　丁宏岩

如前所述，脑血管病是整体性疾病和心血管病的脑部表现。因此，除了动脉粥样硬化和高血压这两类主要病因外，还有许多病因和疾病都累及脑血管和脑部血液循环，如烟雾病（Moyamoya disease）、脑血管炎等，在本节中作扼要地介绍。

一、Moyamoya 病

Moyamoya 病又称为烟雾病，是一组以颈内动脉末端及大脑前、中动脉起始部狭窄或闭塞，脑底出现异常的小血

管网为特点的脑血管病，因脑血管造影时呈现许多密集成堆的小血管影，似吸烟时吐出的烟雾，故名烟雾病。

【病因和病理改变】

目前尚不清楚，此病在亚洲尤其是日韩国家高发，而欧美国家较少，故认为可能与遗传因素有关。其发生的机制主要是平滑肌细胞增生和移位，这涉及许多相关的细胞因子和受体。

成人烟雾病颅内狭窄段血管表现为内膜增厚、内弹力层不规则扭曲和折叠、中层平滑肌变薄或缺失。这些血管的远端血管则出现管腔塌陷和类似的内弹力层和中层改变。烟雾状新生血管有些呈现薄壁扩张状态，有些小动脉因新近微血栓形成或管壁增厚而闭塞，伴或不伴弹性组织变性和纤维化。

【临床表现】

Moyamoya发病以儿童及青少年为多见，常以缺血性卒中的形式起病，患者可出现不同程度的偏瘫，或左右两侧相继出现瘫痪，可伴有失语、饮水呛咳、吞咽困难、智能减退、痴呆、癫痫发作、头痛以及TIA。儿童智能可受损。成人烟雾病常以出血为主要或首发改变，可为ICH或SAH。研究显示，出血位于基底节者占40%，脑室出血者占30%，丘脑出血破入脑室者占15%，其他脑内血肿占5%。在出血型的患者中，再出血是预后差的首要影响因素。

【影像学改变】

CT或MRI可发现多个病灶，且新旧不一，两半球可同时受累。血管造影显示双侧颈内动脉末端、大脑中动脉和大脑前动脉起始段狭窄，伴脑底异常小血管网形成。儿童可不对称，成人需对称出现上述改变。有些患者后循环系统也可出现类似现象。DSA可发现颅外血管向颅内供血的代偿改变。随着病程的延长，代偿吻合支的数量逐渐减少或缩小。CTP可以发现脑血流量和脑血容量改变，为是否进行手术治疗进行必要的评估。

【诊断与鉴别诊断】

儿童或成人卒中样起病，脑内有出血或缺血性病变，血管造影显示双侧颈内动脉末端、大脑中动脉和(或)大脑前动脉起始段狭窄，伴脑底异常小血管网形成。儿童可不对称，成人需对称出现上述改变，即可考虑烟雾病。但仍需排除其他可导致类似脑血管改变的疾病，如各种类型的血管炎、钩端螺旋体病、头颅部感染、外伤或放疗、肿瘤、动脉粥样硬化等。

【治疗】

内科治疗：根据缺血或出血的不同采用相应的治疗措施。抗血小板聚集药、扩血管药和改善微循环药也可用于缺血性卒中。但目前尚无任何保守治疗能够阻止病变的发展或防止缺血和出血再次发作。

外科手术是治疗Moyamoya病的主要方法。手术的主要目的是改善缺血脑组织的血供、减轻神经功能缺损。手术方式主要分为直接血管重建术和间接血管重建术。间接血管重建术多用于儿童患者和血管条件不宜行直接搭桥的成人对有症状患者。目前认为确诊后应及早手术，且有症状侧优先，对无症状但有影像学改变的病变侧，也应尽早行择期手术治疗。

二、脑血管炎

脑血管炎(cerebral angiitis)又称中枢神经系统血管炎(central nervous system vasculitis)，尽管这一类疾病的临床表现不同，但一般认为均以血管的病理性反应为其共性，可能是某一类型血管所特有的蛋白质成分或酶系统与血液中的某些抗体发生变态反应的结果。

按发病原因，可将中枢神经系统血管炎分为4类：

(1) 原发性中枢神经系统血管炎(primary angiitis of the CNS，PACNS)：只累及CNS，病因不明，必须排除其他可能导致血管炎的因素。

(2) 原发性系统性血管炎：包括巨细胞动脉炎(包括颞动脉炎)、Takayasu动脉炎、ANCA相关动脉炎、结节性动脉炎、韦格纳肉芽肿、Churg-Strauss综合征、显微镜下多血管炎等。

(3) 继发性CNS血管炎：由明确的系统性或全身性疾病所引起的血管炎，包括感染性CNS血管炎，有相对明确的感染性病原体；以及结缔组织病并发的血管炎。

(4) 未分类的CNS血管炎：从病变的好发部位来看，分为大动脉炎：影响主动脉弓附近的大动脉，例如Takayasu动脉炎；中小动脉炎：如结节性多动脉炎；小血管炎：侵犯小动脉、毛细血管和小静脉为主，如系统性红斑狼疮。

【临床和病理表现】

临床表现多种多样，发病可急性可慢性，病程可呈进展性或呈波动性，症状和体征可局限性也可弥散性。常见的有头痛、偏瘫、认知障碍、意识减退、痫性发作，少见的有脊髓损害、脑实质出血或SAH。相对特征性的三个主要表现是：头痛伴多灶性的神经功能缺损和(或)弥漫性的脑损害。

病理改变的特点同样具有多变性，同一个标本内可以见到处于不同时期、组织学类型不同的血管炎改变。急性期主要表现为大量中性粒细胞的炎性渗出，在感染性血管炎还可以发现微生物体的存在。慢性期出现淋巴细胞和多核巨细胞伴血管壁局灶纤维样坏死，肉芽肿性动脉血管炎中可见朗格汉斯细胞，也可以表现为坏死性淋巴细胞性血管炎。稳定期的血管炎以瘢痕组织形成为主。

【辅助检查】

1. 血液检查 对于感染性血管炎应当根据需要作相关的血清学试验。仅10%的患者出现血沉加快,CRP、抗"O"增高具有非特异性,抗核抗体谱检查有助于发现继发性血管炎的病因。

2. 脑脊液检查 缺乏特异性,最常见的改变是脑脊液蛋白轻度升高,伴轻度淋巴细胞反应或出现中性粒细胞。在脑部炎性病变均可见到寡克隆区带阳性,微生物学染色和培养有助于发现特定的感染。

3. 影像学检查 CNS血管炎的一个主要诊断手段是脑血管造影,CTA、MRA均有助于发现血管改变,DSA阳性率最高,但仍有10%~15%的PACNS患者由于受累血管太小而不能检测出。约60%的患者出现异常改变,主要表现为多发性的血管交替狭窄和扩张,可呈串珠样或葫芦样改变。血管造影异常也常见于非血管炎患者,尤其是脑血管痉挛,以及CNS感染和动脉粥样硬化。

CT与MRI改变缺乏特异性。MRI较CT更为敏感。MRI最常见的表现是广泛的皮质和白质的损害,应用对比剂可见软脑膜出现增强。PACNS可以出现占位效应。

4. 组织活检 病理检查是PACNS确诊的标准。但其具有一定的局限性。①炎症性血管病变可累及脑实质及软脑膜任何血管,没有选择性。②由于病变呈阶段性,所以敏感性仅为53%~80%。③与活检部位的选择有很大关系,应选择产生相应神经系统体征的部位,影像学异常区域尤其是增强区域的取样可能增加阳性率。④对于缺乏局灶性损害的病例,常将非优势半球的颞极作为取材部位。⑤颅底脑膜的取样对于排除一些潜伏感染和肉瘤样病变较重要。

【诊断与鉴别诊断】

诊断主要依靠患者的临床表现、影像学检查结果和病理改变特点,对于出现不能解释的头痛、慢性血管炎和青年人出现的脑卒中应当考虑到此病的可能。诊断的金标准是病理检查,但由于活检的高危险性,部分病例只能依靠血管造影诊断。感染性血管炎必须找到微生物感染的直接和间接证据。

原发性CNS血管炎的诊断标准采用1988年Calabrese等提出的标准:

(1)临床症状为获得性或难以解释的神经或精神障碍。

(2)血管造影或者活检证实为血管炎。

(3)排除系统性血管炎或感染性疾病等其他导致血管炎的疾病。

需要与CADASIL、Binswanger脑病、可逆性脑血管收缩综合征、MS、肿瘤如淋巴瘤鉴别。

【治疗】

治疗原则:首先应停止任何有助于血栓形成或血管痉挛的刺激因素,如口服避孕药、尼古丁、拟交感类药;对于感染性血管炎需采取相应的抗微生物药物治疗;评估出血的风险后,适当应用抗栓药物防止继发性血栓形成;对自身免疫性血管炎的治疗首选联合应用激素和环磷酰胺。如果联合应用后出现严重的药物不良反应,可选择其他治疗。

三、高血压脑病

高血压脑病是指突然、严重的高血压促发的一种急性大脑综合征,是平均动脉压迅速升达150mmHg以上,脑小动脉发生过强的自动调节反应,即普遍的脑血管痉挛,使脑部缺血缺氧而导致脑水肿、毛细血管破裂(点状出血)和组织坏死(微梗死)而产生的症状、体征。主要表现为头痛、抽搐和意识障碍,并可伴有短暂的局灶性神经功能缺失。

【发病机制】

健康成人平均动脉压约为90mmHg,自动调节的范围在60~150mmHg之间。血压升高的速度和程度是决定高血压脑病发生的最重要因素。在正常情况下,血压升高,脑小动脉舒张,以保证脑内血液供应,使颅内压维持在正常范围内。但当血压急剧升高时,脑血管自动调节功能失调,脑小动脉发生持续而强烈的收缩后,继之出现被动和强制性舒张,脑部过度灌注而发生脑水肿,颅内压升高而产生一系列症状。

【发病原因】

1. 原发性高血压 原发性高血压发生高血压脑病的发病率约1%左右,高血压病史较长,有明显脑血管硬化者更易发生。

2. 继发性高血压 如妊娠高血压综合征、肾小球肾炎性高血压、肾动脉狭窄、嗜铬细胞瘤等也有发生高血压脑病的可能。子痫被认为是一种特殊类型的高血压脑病。5%~7%的孕妇发生高血压。

3. 颈动脉血管内干预后 高度颈动脉狭窄患者行颈动脉内膜剥离术或支架术后,脑灌注突然增加,亦可引起高血压脑病或称高灌注综合征。

4. 某些药物或食物诱发高血压脑病 少见情况下,高血压患者应用单胺氧化酶抑制剂的同时,又服用萝芙木类、甲基多巴或节后交感神经抑制剂,也会引起与高血压脑病相似的症状。进食富含胺类的食物也可诱发高血压脑病。

【临床表现】

高血压脑病可发生于任何年龄,从新生儿到老年人,最

多见于20～40岁的患者。头痛常急起，多为全头或枕部疼痛。随着头痛的加重可伴发呕吐。发病早期常有肌肉颤搐、肌阵挛等神经兴奋性增高的征象。多有全身或局限性痫性发作，继而呈昏睡、谵妄、精神错乱直至昏迷等意识障碍。可伴有短暂的黑矇、偏瘫、失语等。还常有眼底变化、左心室扩大、心肺功能紊乱等体征。

【诊断】

高血压脑病的临床诊断要点是：①有高血压、肾脏病、妊娠高血压综合征等病史或其他引起血压过高的病因；②血压增高常达180/120mmHg或平均动脉压150mmHg以上；③有急性头痛、痫性发作、意识障碍三种主征，或伴有黑矇、偏瘫、失语等脑部局灶性症状。如各种急性脑病症状随着降低血压的措施奏效而迅速缓解时，更有助于诊断；④眼底有高血压性视网膜病变、视乳头水肿、出血、渗出，或无此种改变而仅表现为视网膜动脉痉挛；⑤CT缺乏脑出血或梗死的证据，有时可以表现为白质区域密度降低。应尽量避免腰椎穿刺。

【治疗】

当高血压脑病的临床诊断一旦成立，迅速地降低血压，使血压维持在160/100mmHg左右，但如果平均动脉压低于基线水平40%以下时可能会发生低灌注，甚至脑梗死。所以，降压治疗要迅速但要注意幅度。

可选用的药物有：

1. 硝普钠　30mg加入5%葡萄糖500ml内10～30滴/分，避光静脉点滴，开始时速度可略快。血压下降后可逐渐减慢。一般用药后2分钟血压即明显下降。所以用此药时一定要监测血压和心率(律)，根据血压情况及时调整滴速，达到治疗目的后可逐渐减量或停药。

2. 尼卡地平　5～15mg/h，作用迅速，不良反应少。

3. 阿方那特(咪噻芬)　250mg加入5%葡萄糖250ml静滴，开始以每分钟3～5mg滴速静脉滴注，3～5分钟后血压开始下降，减慢滴速，血压维持在预期水平缓慢停药。

4. 25%硫酸镁　10ml肌注，必要时2～3次/天。

5. 其他　适当应用脱水药物(甘露醇、白蛋白等)，消除脑水肿；纠正水、电解质和酸碱平衡。急性期过后，意识转清，改用口服降压药物，以防再发。并应查明并进行病因治疗。地塞米松5～10mg，每6小时一次，可减轻脑水肿。

抗癫痫药物如苯妥英钠、丙戊酸钠、苯巴比妥等，地西泮可能导致呼吸抑制，需谨慎使用。

血压降到目标水平后，长期高血压患者的血压要略高一些，停止静脉给药，并开始口服降压药治疗。

【预后】

如果血压控制有效，多预后较好，少数患者遗留有局限性神经功能缺失，如枕叶梗死等。

四、无　脉　病

无脉病(pulseless disease)又称为闭塞性头臂动脉炎(obliterative brachiocephalic arteritis)、Takayasu病、Martorell综合征、逆转的主动脉狭窄综合征及青年女性动脉炎等。患者以15～40岁青年女性为多。是一种原因未明的动脉炎，多累及主动脉弓的各分支。可疑的有关因素有营养缺乏、结核、梅毒、胶原性疾病、风湿热、自体免疫疾病及非特异性过敏反应等。

【病理】

病变主要累及主动脉弓、头臂干、颈总动脉及锁骨下动脉，引起各动脉及其分支的管腔狭窄或闭塞而产生脑功能障碍。病变为斑块状或长条状的动脉内膜增厚，使动脉腔发生节段性不规则的狭窄及扩张，在不同部位可有血栓形成，有的已被再通。病变可涉及血管壁的部分或全层。可见有水肿、弹力层断裂及管壁内的慢性炎症细胞浸润，但没有干酪样坏死及小血管周围的袖套样炎症细胞的集结，提示病变有别于结核与梅毒。此病变极少侵犯较小动脉或微动脉。

【临床表现】

起病缓慢，逐步发展。根据病变主要累及主动脉的部位不同，最终可形成三种不同的综合征，可单独或合并出现。

1. 主动脉弓综合征　病变主要累及主动脉弓及其大的分支，可产生偏瘫、失语、失明及精神症状等。常有桡动脉或(及)颞浅动脉搏动减弱或消失，臂部血压不能测得等。血管造影显示不同部位和范围及不同程度的血管狭窄或闭塞。

患者多为青年女性，其典型表现为头低姿势，是由于脑动脉及视网膜动脉的灌注压不足，引起头昏及视力模糊。患者常采取头低姿势以增加头部血供来改善视力。此外，患者还有体质虚弱、乏力、肌肉及关节疼痛、食欲缺乏、贫血及体重下降、头发稀疏甚至秃发等。颈动脉窦的反应常过敏。在头、颈、胸等处可闻及血管性杂音，提示该处可能有侧支循环形成。头部的其他退行性变，如鼻隔的穿孔、口腔黏膜溃疡亦常见。

眼底检查可见有血流淤滞，视网膜动、静脉节段性改变，视乳头周围特征性的新生血管形成或动、静脉的侧支形成。不同程度的白内障很普遍。如该侧眼动脉也被累及，则眼动脉压降低甚至测不出。

本病多数为进行性，脑血供逐渐减少，最终导致患者永久性病残。目前无特殊治疗，大剂量皮质类固醇激素可抑制病程的发展，但效果不明显。抗凝治疗效果难以肯定。

对选择性的病例，做血管旁路手术可能最有效。手术后有保持血管畅通数年以上者。但旁路以外的病变随时可使症状复发。

2. 主动脉中段综合征　病变位于主动脉中段，累及腹腔动脉、肠系膜上动脉、肾动脉等，可引起腹痛、消化道吸收功能不良、肾性高血压等。

3. 主动脉下段综合征(又称 Lerich 综合征)　病变累及主动脉下段的分叉部位及两侧髂动脉。可引起两下肢的间歇性跛行及男性的阳痿。

参考文献

1. Kuker W. Imaging of cerebral vasculitis. Int J Stroke, 2007, 2:184-190.

2. Hajj-Ali RA, Singhal AB, Benseler S, et al. Primary angiitis of the CNS. Lancet Neurol, 2011, 10:561-572.

3. Mukhtyar C, Guillevin L, Cid MC, et al. EULAR recommendations for the management of primary small and medium vessel vasculitis. Ann Rheum Dis, 2009, 68:310-317.

第五章　颅内占位病变

第一节　颅内压增高

吴志英　章悦

【脑脊液的生理作用】

脑脊液最基本的功能是为大脑和脊髓提供物理缓冲屏障，不仅吸收外界冲击力，也缓冲静脉压力变化对脑的影响；脑脊液还为大脑提供向上的浮力。约 1500g 的大脑浸泡在脑脊液里，实际向下的重力仅相当于 50g 的物体。CNS 没有淋巴管，脑脊液起到代谢的作用，脑脊液成分稳定，为神经元和髓鞘提供了稳定的内环境。

【脑脊液的循环】

成年人的颅腔容量为 1700ml，脑体积为 1200～1400ml，血液占 150ml，脑脊液为 70～160ml(平均 104ml)。脑脊液产生的速度为 21～22ml/h(0.35ml/min)，每天产生脑脊液 500ml。因此，脑脊液平均每天更新 4～5 次。

脑脊液产生于侧脑室、三脑室和四脑室的脉络丛。室管膜下区域和软脑膜也能分泌一些脑脊液。侧脑室中的脑脊液向下流入第三脑室和第四脑室，然后从正中孔和侧孔流到延髓周围间隙，从那里流至基底池和环池，再经小脑裂孔分布到大脑半球。脑脊液的循环路径中，以侧脑室的脑脊液压力最高，随着其流经路线压力逐渐降低。侧脑室脉络膜的动脉压力是脑脊液流动的动力。脑脊液主要从蛛网膜颗粒吸收。当脑脊液压力在 68mmH_2O 以上时，脑脊液吸收速度与压力成正比。

卧位情况下，颅内压等于腰椎穿刺检测到的压力，正常成人卧位时脑脊液压力为 80～180mmH_2O。此时，脑脊液压力主要取决于毛细血管压力。动脉压力升高对毛细血管压力没有影响或影响很少，因此血压升高不导致脑脊液压力升高。二氧化碳潴留可导致脑脊液 pH 值降低，酸化的脑脊液是强力血管舒张剂，会导致脑血流量增加和颅内压升高。过度通气使二氧化碳分压下降，因而有降低颅内压的作用。颈静脉压力上升可使脑静脉、小静脉和静脉窦充血，因此压迫颈静脉可以使颅内压升高。当脊髓蛛网膜下腔阻塞时，颅内压不能传导到腰椎穿刺处，故压迫颈静脉无法使测量压力值升高。憋气、咳嗽、打喷嚏等动作均因升高胸腔内上腔静脉压力而使颅压升高。右心衰竭和纵隔肿瘤也可使颅压升高。

【颅压增高的原因】

颅骨、椎管及硬脑膜共同组成了一个坚硬的容器，其内容物——脑、血液或脑脊液任何一样体积增加都会导致颅压升高。正常成人如超过 200mmH_2O 即为颅内压增高(intracranial hypertension)。颅内压与脑动脉压的差值称为脑灌注压。当脑脊液压力接近平均动脉压时会导致脑内灌注不足，严重情况下会导致脑死亡。导致颅压增高的原因如下：

1. 脑或脑外的占位　如脑肿瘤、大面积脑梗死、严重脑外伤、血肿、脓肿等。

2. 脑水肿　如缺血缺氧性脑病、急性肝功能衰竭、高血压脑病、高碳酸血症、Reye 肝脑综合征等。

3. 静脉压力升高　如静脉窦血栓形成、心衰、上纵隔

或颈静脉的阻塞。

4. 脑脊液吸收障碍　如梗阻发生在脑室或脑底面的蛛网膜下腔会导致脑积水，各种原因导致的广泛脑膜病变，如感染、脑膜癌、结节病和出血等，也可导致吸收障碍。

5. 脑脊液增加　如脑膜炎、SAH 和脉络膜肿瘤等。

【临床表现】

主要表现有头痛、恶心呕吐、嗜睡、眼球麻痹、视乳头水肿等。头痛是颅高压的常见症状，发生率约为 80%～90%，初时较轻，后加重，并呈持续性、阵发性加剧，清晨时加重是其特点。头痛与病变部位常不相关，多在前额及双颞，后颅窝占位性病变的头痛可位于后枕部。急性颅内压增高者，由于脑室系统产生急性梗阻，所以头痛极为剧烈；肿瘤内出血，可产生突发而剧烈的头痛。呕吐可能是慢性颅内压增高患者的唯一主诉，其典型表现为喷射性呕吐，与饮食关系不大而与头痛剧烈程度有关。位于后颅窝及第四脑室的病变较易引起呕吐。视乳头水肿是颅内压增高最客观的重要体征，发生率约为 60%～70%。经过数天的视乳头水肿后，患者会出现周期性的视物模糊。如果视乳头水肿长期持续会导致视神经萎缩和失明。意识障碍、瞳孔扩大及血压增高伴缓脉称为 Cushing 三联征，为颅高压危象。

【腰椎穿刺】

颅内压增高时，腰椎穿刺是禁忌证。如果为明确病因必须做，则腰椎穿刺前应作眼底检查，对有视乳头水肿者穿刺时释放脑脊液速度必须缓慢，留取脑脊液量应少，为安全考虑还可先进行脱水治疗。

【治疗】

应用渗透性利尿药以减少脑细胞外液量和全身性水分。常用药物有甘露醇、尿素、山梨醇或甘油，须静脉注入或快速静脉滴入。这类药物进入血管后随血管内与细胞外间隙出现的渗透压梯度差，使水顺利地由脑细胞间隙透过血脑屏障返回血管，并随渗透性利尿药由肾排出。颅内压随脑细胞间隙水分减少而降低，改善脑血流，一般在用药后 15～30 分钟内可改善症状和体征，2 小时左右作用最强，如不作其他治疗，4～6 小时后颅内压不仅可再次增高，而且可出现“反跳”，使颅内压比治疗前更高，因此应根据病情每 6、8 或 12 小时给药 1 次，甘露醇或山梨醇为 1～2g/kg，尿素为 0.5～1g/kg，甘油为 1g/kg。在渗透疗法时应适当限制液体入量，为配合渗透性利尿药也可加用呋塞米。

第二节　颅 内 肿 瘤

朱国行　吕传真

颅内肿瘤（intracranial tumors）是指生长于颅腔内的新生物，又称脑瘤。它可原发于颅内的各种组织，称原发性颅内肿瘤。各年龄组都有发病，但以 20～40 岁者最多。除脑膜瘤以外，均以男性略多于女性。也可从身体其他部位扩散而来，称转移性或继发性颅内肿瘤。

颅内肿瘤的发病率各国报道资料不一致。国外资料报道年发病率为（78～125）/10 万人口。我国 1985 年 11 月公布的资料为农村人口中年发病率为 79/10 万；少数民族地区年发病率为（3～6）/10 万。1987 年上海肿瘤研究所统计的数字为：颅内恶性肿瘤年发病率男性（3～8）/10 万，女性（3～5）/10 万。颅内恶性肿瘤约占全身恶性肿瘤的 1%～5%，居全身恶性肿瘤的第 11 位。脑肿瘤中年龄在 16 岁以下者，后颅凹肿瘤占 2/3，胶质瘤占 1/3；中年以上大脑半球胶质瘤、脑膜瘤、听神经瘤及垂体瘤占大多数；老年人中胶质母细胞瘤、听神经瘤和转移性肿瘤占 80%～90%。以年龄分布，30～50 岁为高峰，60 岁以后发病率有明显的下降，见图 23-5-1。

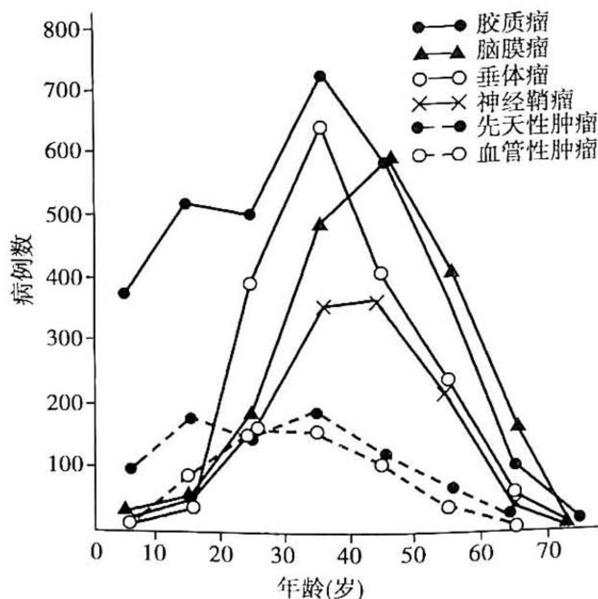


图 23-5-1　各种颅内肿瘤的发病年龄高峰

【病因】

原发性脑瘤的病因尚不清楚。伴发于斑痣性错构瘤病的颅内肿瘤与遗传有关。已经知道，神经纤维瘤病可由染色 17q11.2，双侧听神经纤维瘤病可由 22q11-q13.1，小脑视网膜血管瘤病可由 3p26-p25，结节性硬化可由 9q34.1-q34.2、11q14-q23、12q22-q24.1 座位的基因突变引起。

遗传因素很可能也参与一般脑瘤的发病。22q12.3-qter 的基因突变与脑膜瘤有关。胶质瘤常有染色体 9p、10、17p 和 22q 上等位基因的丧失。近年发现，胶质瘤是由于 19q 上一个肿瘤抑制基因的缺失。多形性胶质母细胞瘤可能是染色体 10 和（或）17 上某个基因突变后发生的单克隆肿瘤。

个别脑膜瘤、胶质瘤的发病可能由局部受损引起。在石油加工业等某些职业中，曾有胶质瘤少量聚发的报道。在胚胎发育过程中，有些细胞或组织可停止生长而残留于

颅内，以后可发展而形成脑瘤，称为先天性脑瘤，只占颅内肿瘤的一小部分，它虽然具有胚胎组织残留的特点，但这些残留组织的增殖仍可能是由于其他因素影响的结果。

【病理】

一般肿瘤学上的“良性”、“恶性”和“转移”的概念并不完全适用于脑瘤。许多脑瘤的组织学分化良好，生长缓慢，却不能治疗。几乎所有脑瘤都能播散至软脑膜，但转移至CNS以外部位的却极少。病理学上相同的脑瘤可因其发生部位、起病年龄和能否切除手术等因素而预后显著差异。

颅内肿瘤的分类较为复杂，以Bailey-Cushing的胚胎学说和Kernohan的间变学说为框架，1979年世界卫生组织(WHO)首次公布了CNS肿瘤的组织学分型，经历1993年、2000年和2006年多次修订，于2007年颁布了第四版WHO中枢神经系统肿瘤分类。目前，WHO对中枢神经系统肿瘤分类是对脑瘤进行诊断、分类、治疗和预后判断的重要依据。

【临床表现】

脑瘤的具体表现形式决定于肿瘤的性质、大小、生长速度和部位。一般为缓慢起病，症状的演变以月、年计。转移性脑瘤的发展较快，病情的变化以日、周计。肿瘤栓塞或肿瘤内出血可呈卒中样起病。一部分脑瘤生前并无症状，于尸检时被意外发现。大约半数的患者以头痛为首发症状。由于肿瘤直接压迫或牵拉局部痛敏感结构而引起相应部位固定的局限性头痛，可伴局部压痛。天幕上肿瘤多数为患侧头痛，耳后或枕部。后颅凹肿瘤的头痛常位于眼后、耳后或枕部。

20%脑瘤患者的初发症状是癫痫。长期不易控制癫痫而行颞叶切除术者中，相当一部分发现为肿瘤。

最初的症状也可能为认知、情感等脑功能微细的改变或人格障碍，这些并无定位意义的脑功能弥漫失调症状往往不引起家属或医师的重视。

(一) 局灶症状 一部分患者以肿瘤所在局部神经结构的刺激或破坏症状(局灶症状)起病。随肿瘤体积的增大逐渐出现邻近神经组织受累的临床表现，至后期可发生颅内压增高症状和远隔症状。

1. 大脑半球

(1) 中央区：可引起局限性单纯体感性发作或单纯运动性发作，可进而扩散为继发性全身发作，意识丧失、全身抽搐。局限性运动性发作终止后，抽搐肢体可有短暂的发作后瘫痪。可表现为肿瘤对侧的中枢性面瘫、不完全性单肢瘫或偏瘫，相应肢体的肌张力增高，腱反射亢进，锥体束征阳性。病变对侧身体可有位置觉、两点辨别觉的缺陷和失形体辨别觉，但皮肤的一般感觉大多不受影响。

(2) 额叶：可出现工作能力减退，丧失主动精神，理解、判断迟缓，记忆减退，不注意整洁等。表现双眼向一侧(通常向病损对侧)转动的全身性发作或无局限起始的全身性发作。可有尿失禁和步态障碍。损及左侧额下回后部时发生运动性失语。

(3) 颞叶：可有情绪、行为、睡眠等改变及幻觉，有的类似功能性精神病。表现为发作性幻嗅(钩回发作)、精神症状发作和复杂部分性发作，统称颞叶癫痫。也可表现转动性发作或无局限起始的全身性发作。深部病变出现对侧同向上象限视野缺损。

(4) 顶枕叶：可出现失用、空间定向及体像障碍、对侧同向偏盲。主侧受累尚可出现失语、失读、失写等交往障碍。

2. 蝶鞍区

(1) 垂体腺瘤：具有内分泌活性的垂体腺瘤过多产生垂体激素，引起相应的临床症状和血液中有关激素浓度的增高。泌乳素腺瘤为最常见，引起溢乳和性功能减退(闭经、不育、阳痿)。情感易于波动。其次为生长激素腺瘤，表现为肢端肥大症或巨人症。促肾上腺皮质激素腺瘤引起皮质醇增多症。促甲状腺素腺瘤为甲状腺功能亢进症的少见原因。促性腺激素腺瘤大多引起性功能减退。较大的垂体腺瘤则除激素增多症状外，瘤体向上生长压迫视交叉而引起双眼颞侧视野的偏盲，甚至双眼先后失明，视神经乳头原发萎缩。无内分泌活性的垂体腺瘤引起垂体功能减退和视交叉损害的症状。患者常有头痛，可能是由于牵引鞍隔引起，可放射至头顶、眶后、额颞、额枕或枕颈区。

(2) 颅咽管瘤：多数位于鞍上，大约15%长于鞍内。可压迫视神经、视交叉或视束而出现各种视觉障碍；阻断脑脊液通路而引起颅内压增高；侵及下丘脑而发生性功能减退、肥胖、尿崩症、嗜睡等。

3. 小脑 主要表现为肢体或躯干运动的进行性共济失调和眼球运动异常。可出现构音障碍和眼球震颤。蚓部肿瘤在早期就引起第四脑室阻塞而发生颅内压增高。

4. 桥小脑角 听神经鞘瘤最为常见。常以一侧耳鸣起病，伴进行性听力减退或眩晕。以后可陆续出现同侧三叉神经、面神经的部分麻痹和小脑及锥体束受损的症状。

5. 脑室 第三脑室的肿瘤阻塞室间孔，引起脑积水、产生颅内压增高的症状。在早期，肿瘤呈活瓣样，间断性阻塞室间孔，颅内压增高呈发作性。侧脑室的各种肿瘤可影响邻近脑组织的功能而出现相应症状。第四脑室的肿瘤引起的阻塞性脑积水也可呈间断性，还可出现脑干或小脑损害的症状。第三脑室后部松果体瘤，特征之一的性早熟见于10%的患者，限于男孩。可出现尿崩症、腺垂体功能不足、双眼上视不能和颅内压增高等。

6. 脑干 两侧多个脑神经(以展神经、面神经和三叉神经为常见)先后受累，锥体束等长传导束也继而出现损害的表现。

7. 脑膜 可出现头痛、精神改变、脑神经麻痹、腰骶神经根炎等，有的表现癫痫发作。多数有脑膜刺激征。

(二) 颅内压增高症状 生长在骨质颅腔内的肿瘤侵占正常由脑、脑血流和脑脊液所占据的空间而引起颅内压

23

增高。症状的性质和程度决定于肿瘤的部位、生长速度和患者年龄。后颅窝的顶部为坚实的小脑天幕，发生肿瘤时颅内压增高症状出现早。中线部位的肿瘤早期阻塞脑脊液循环而较快出现颅内压增高症状。恶性肿瘤的瘤周水肿（血管源性水肿）显著，对周围压迫更重，易发生肿瘤出血、坏死或囊性变而突然出现颅内压增高症状（或加重）。老年人可因脑萎缩而不出现或很迟才发生颅内压增高。婴幼儿颅缝未闭，可通过颅缝裂开而缓解颅内压增高。

1. 头痛　开始为阵发性，早晨多见。位于额、颞部。可因用力、咳嗽、俯身、解大便等而加剧。

2. 呕吐　头痛时常先有恶心，然后呕吐。严重时不能进食，食后即吐。幕下肿瘤出现呕吐要比幕上肿瘤为早。小儿患者常以反复发作的呕吐为其首发症状。

3. 视神经乳头水肿　是颅内压增高的体征，可以不伴视觉症状，仅视野检查时见到生理盲点扩大。持续相当时间后，发生视神经继发性萎缩而视力减退，向心性视野缩小。

4. 其他症状　颅内压增高还可引起展神经麻痹、复视、眩晕、癫痫发作、脉搏徐缓及血压升高等现象。婴幼儿患者有头围增大、颅缝分裂、头颅叩诊呈“破罐”声及头皮和额眶部浅静脉扩张等现象。

5. 脑疝　一侧大脑半球肿瘤引起的颅内压增高，严重时可使颞叶内侧结构（钩回）推移至小脑幕裂孔（天幕）内，挤压动眼神经、中脑等。患者出现同侧眼球固定，瞳孔扩大，继而意识进行性抑制，对侧肢体轻瘫，称为钩回疝、颞叶疝或天幕裂孔疝。天幕上近中央的肿瘤可因压迫间脑和上中脑而引起意识抑制，出现不规则呼吸，但是瞳孔反应至后期才受影响，称为中央疝。后颅窝肿瘤引起的颅高压可使小脑扁桃体推移至枕大孔内，造成延髓和上颈段脊髓的压迫或梗死。可引起心动过缓；血压增高，继而出现不规则呼吸或突然呼吸停止，称为枕大孔疝或小脑扁桃体疝。

【诊断】

对无原因头痛，部分性癫痫，或成年后首次发生的，并伴有阳性神经系统体征的全面性癫痫；颅内压增高症；认知功能进行性减退；某个特定脑功能（例如说话、言语、空间定向）的进行性损害；颅内某个特定解剖部位的局限神经损害（例如桥小脑角）；各种神经内分泌紊乱；脑神经麻痹或进行性视力减退；婴幼儿反复发作呕吐及头围增大；癌肿患者突然出现神经症状等各种情况均应考虑除外颅内肿瘤。应详细询问病情经过和仔细的全面体格检查，以找出可能存在的全身肿瘤，并初步确定颅内病损的部位，推断是否为脑瘤以及可能是哪一种脑瘤。

CT、MRI 和 MRS 等医学影像学技术的发展已经淘汰可常规应用于脑瘤诊断的 X 线平片、超声波和脑室造影等检查。

（一）CT　分辨率不如 MRI，但价格低、速度快为优点。经造影剂增强后可勾画出直径仅 5mm 的肿瘤、脑膜瘤、黑色素瘤、原发性淋巴瘤和伴自发性出血的肿瘤等，密度较正常脑实质高的肿瘤，CT 平扫即可显示。肿瘤周围有程度不等的低密度脑水肿影。CT 图像可显示脑室、脑沟、脑池、中央灰质、脑干、小脑、松果体钙化影等受肿瘤影响所引起的推移、变形、扩大或消失。对诊断不能肯定的患者，静脉注射含碘造影剂进行对比增强后，肿瘤区密度增高，可提高诊断率。对伴钙化的脑膜瘤、少突胶质细胞瘤和松果体区肿瘤，CT 可能优于 MRI。但后颅窝被颅骨及含气腔窦所包围，伪迹较多。怀疑天幕下肿瘤时，不选用 CT。

（二）**MRI**　怀疑脑瘤时首选 MRI。对颅底、脑干和小脑的病损，MRI 远优于 CT、核素造影等其他检查。图 23-5-2 和图 23-5-3 可显示出绝大多数的颅内肿瘤及瘤周水肿。良性星形细胞瘤在相当一段时间内可能仅有癫痫发作而神经系统检查和 CT 都无异常发现，但 MRI 常显示白质异常。静脉注射含钆造影剂进行对比增强，能更清楚地分辨肿瘤组织与非肿瘤组织，确定血脑屏障的变化。

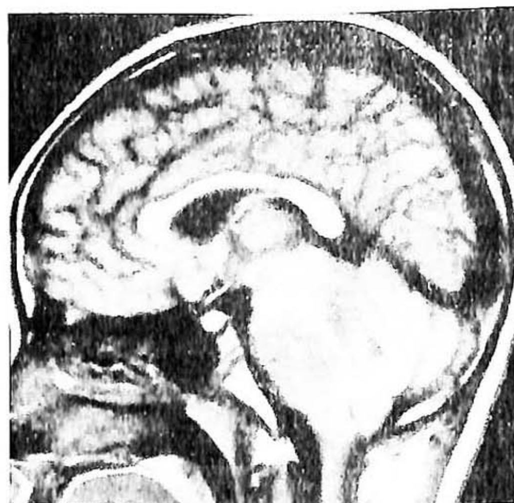


图 23-5-2　脑干肿瘤

MRI 矢状面 T_1 加权图像显示脑干肿胀，病灶呈等低混合信号，第四脑室受压向后移位

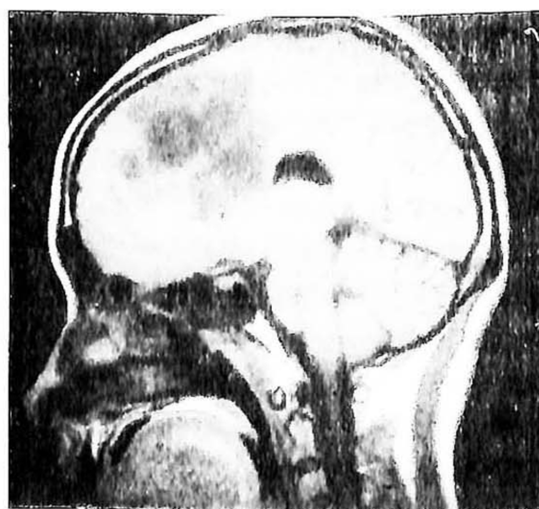


图 23-5-3　星形胶质瘤 1 级

MRI 矢状面 T_1 加权图像，显示额部低信号病灶

小的转移性肿瘤，在慢性癫痫发作背景上发生的某些胶质瘤、脑原发性淋巴瘤和脑膜癌病的初次平扫 CT 和 MRI 可能正常或无确定损害。在 4～5 周后重复增强 CT 或 MRI 通常可有阳性发现。

CT、MRI 的阳性发现必须结合病史、体格检查等资料作出判断。许多人 MRI 检查发现于紧邻脑室处见原因不明的白质异常，与肿瘤无关。CT 或 MRI 见到的肿块增强并不一定都是脑瘤。脓肿、新发脑梗死或 MS 的斑块等也可呈环形增强。

（三）脑血管造影　经股动脉血管造影可选择性显示颈内动脉和椎动脉以及它们的分支，使手术医师了解脑瘤局部的血管解剖。

（四）腰椎穿刺　脑膜癌病的诊断需要腰椎穿刺检查。多数患者有单核细胞的中度增高，可有蛋白质增高和糖的降低。但必须找到恶性细胞才能确诊。有时需重复穿刺才得阳性结果。颅压增高者，腰椎穿刺可诱发脑疝，应慎用。

（五）生化测定　基础血清泌乳素水平大于 200ng/ml 而排除其他可引起高泌乳素血症的原因（应用地西泮、多巴胺能拮抗剂、利血平等药物，甲状腺功能减退等）后，可确诊泌乳素腺瘤。测定血清和脑脊液中甲胎蛋白（AFP）和人绒毛膜促性激素（HCG），可帮助诊断生殖细胞瘤。

（六）活检　对影像学检查示颅内多发占位而全身周密检查没有阳性发现者，可能需要开颅或立体导向技术下进行肿瘤活检以明确诊断。活检判断肿瘤性质是决定治疗的必要前提。

【鉴别诊断】

有些疾病，例如脑脓肿、颅内血肿、脑寄生虫、脑肉芽肿，也出现颅内占位病损的各种变化。脑蛛网膜炎、良性颅内压增高等也出现颅内压增高症状。血管性头痛表现为头痛、呕吐，可发生神经症状或体征。视神经乳头炎的充血和乳头隆起可能被误认为视神经乳头水肿。

另一方面，颅内肿瘤的表现也可能使医师误认为是某些其他疾病。例如，恶性胶质瘤内出血、瘤肿栓塞、垂体腺瘤的出血性梗死等表现与急性脑血管病相似；恶性胶质瘤的软脑膜浸润、脑膜癌病以脑膜刺激征为突出症状时，可能疑为脑膜炎；仅引起癫痫发作的良性星形细胞瘤可能病程相当长而不出现神经系统体征或颅高压症状，CT 也无异常发现，造成鉴别诊断上的困难。

尽管如此，通过详细病史询问和全面的体格检查，经过一定时间的临床随访，结合影像检查，对多数患者还是能作出正确诊断的。

【治疗】

自 20 世纪末神经外科得以发展以来，手术曾被认为是治疗颅内肿瘤的唯一方法。随着医学科学的发展，放射线、化学、光敏、高温、γ-刀和内镜等新疗法不断地应用于临床，打破了治疗颅内肿瘤单一手术论的局面。采用何种治疗方法决定于肿瘤的类型、生长部位、数目和大小，早期治疗的效果为更好。现将有关颅内肿瘤各种治疗的原理简述如下：

（一）手术治疗　颅内肿瘤手术摘除是最基本的治疗方法。凡生长于可用手术摘除部位的肿瘤，均首先考虑手术治疗。

1. 根治性手术　肿瘤的切除在不引起严重病残的情况下力争做到完全切除或切除得越多越好。

2. 姑息性手术　对生长在不能手术切除部位的肿瘤，如脑干肿瘤，可做颅减压术、脑脊液分流术或脑室引流术，以暂缓颅内高压症，创造条件进行其他治疗。

3. 急诊减压手术　对脑肿瘤卒中或肿瘤伴脑疝患者适用。

对位于非言语半球额、前颞、枕叶或脑室内的有些原发性肿瘤（脑膜瘤、室管膜瘤、少突胶质细胞瘤和良性星形细胞瘤），小脑和视神经的有些良性星形细胞瘤早期发现而能早期切除，有可能达到根治。未扩展之内听道外的听神经瘤可显微外科手术切除而保存听力。垂体微腺瘤的早期切除可纠正激素的过量分泌而不引起垂体功能减退。对于其他颅内原发性肿瘤，手术目的是明确诊断，进行部分切除可改善症状（癫痫发作可更易控制，减轻脑水肿）和为放射治疗和化学治疗创造条件（减少肿瘤体积，清除肿瘤中心区对放疗不敏感而不能为化疗药物达到的缺氧、坏死瘤组织）。对造成严重威胁的急性颅内压增高可手术减压、脑室引流等以暂时缓解颅内压增高症状。对颅内单个转移瘤，若原发病已得到控制，而肿瘤对放射不敏感（黑色素瘤、肉瘤、肾癌、胃肠道肿瘤和肺癌），手术摘除优于单独放疗。

（二）放射治疗　用于不适合手术或不能全切除的脑瘤。放射治疗有下述几种方法。

1. 术后全脑放疗　可采用深度 X 线机、^{60}Co 治疗机或直线加速器来照射，对各种胶质瘤、垂体腺瘤、松果体瘤、脊索瘤及一部分转移癌有效。

2. 术中放疗　近年来始用于临床，其优点有照射野正确，加用放射线增敏剂可提高肿瘤对射线的敏感性、缩短治疗时间及减少免疫和造血功能低下的发生率，较适用于胶质瘤。

3. 肿瘤间质内放疗　指通过某种手段将放射性核素源植入或注入肿瘤实质或囊内，利用射线杀伤瘤细胞，达到治疗目的的一种方法。目前多采用 CT 或 MRI 立体定向技术将放射源（子粒或针）送入肿瘤内；最常用的放射源为 ^{192}Ir。

若 CT 立体定向活检证实为对放射敏感的生殖细胞瘤、松果体细胞瘤或松果体母细胞瘤，直接进行头颅或颅脊髓放射治疗。

（三）药物治疗　由于存在血脑屏障，很多抗肿瘤药物不能进入脑内而无效。虽有各种改进给药方法，如局部灌注、病灶注射、鞘内或脑室内注射等，但至今尚无成熟的经验。化疗是脑瘤综合治疗中的一个重要组成，目前美国FDA批准的应用于恶性胶质瘤的化疗药物是：

1. 亚硝脲（nitrosoureas）　代表药物为洛莫司汀（lomustine，CCNU），卡莫司汀（carmustine，BCNU），尼莫司汀（nimustine，ACNU）。亚硝脲类具有高脂溶性及良好的CNS穿透力。该类药物主要使肿瘤细胞DNA在多位点烷基化，导致DNA交联并发生单链或双链断裂以及谷胱甘肽耗竭，最终抑制DNA修复及抑制RNA合成。该类药物的主要毒副作用为骨髓抑制，这种毒性是延迟的和蓄积性的，且有不可逆的肺纤维化。

2. 替莫唑胺（TMZ）　TMZ是甲基化药物，亦被认为是二代烷化剂，是恶性胶质瘤化疗的一线药物。该药口服吸收后自动分解并形成有活性的5-(3-甲基三嗪-1-基)咪唑-4-酰胺（MTIC），MTIC进一步分解为5-氨基-咪唑-4-酰胺（AIC）与重氮甲烷，重氮甲烷被认为是活性的烷基化物质，其细胞毒性是对DNA甲基化，甲基化发生主要在鸟嘌呤O^6N^7位置，导致错配系统修复失败，使得DNA子链有缺口形成，最终阻碍DNA复制启动而致细胞凋亡。该药透过血脑屏障较好，脑脊液的药物浓度几乎是血浆浓度的30%。本药的代谢物主要通过肾脏排泄。本药可以单药化疗亦可进行联合化疗及与放疗同时进行同步化疗。本药的主要毒副作用为恶心、便秘、疲乏以及中度的骨髓抑制，该骨髓抑制是非蓄积性的，一般1～2周内即可恢复。

3. 丙卡巴肼（PCBZ）　是一种口服烷化剂，在肝酶的代谢下生成中间体再生成活性产物氧化偶氮甲基化合物，后者使DNA甲基化从而抑制细胞分裂。本药虽可进行单药化疗，但多为联合化疗PCV(PCBZ+CCNU+VCR)的组成部分。本药的主要毒副作用为骨髓抑制、恶心、疲乏和皮疹。

4. 天然类抗肿瘤药物——长春碱及鬼毒类药物　长春碱类主要来源于长春花植物（夹竹桃科），其代表药物有长春新碱（VCR）和长春碱（VLB）。该类药物是细胞周期特异性化疗药物，本药主要作用于微管蛋白，阻止聚合作用和诱导细胞分裂中期停顿。本药常用于联合化疗，是PVC化疗方案的化疗药物之一。该类药物有一定的外周神经毒性。在鬼毒类化疗药中，代表药物为依托泊苷，其作用机制是通过干扰DNA拓扑异构酶Ⅱ使得DNA单链和双链断裂，诱导肿瘤细胞停滞在G_2期。另外，该药还与微管蛋白结合阻止微管形成。由于该药透过血脑屏障能力较弱，故本药多作为联合化疗的一部分。主要的毒副反应为消化道和血液毒性。

（四）导向治疗　俗称生物导弹，由弹头和载体组成。弹头最常用的是放射性核素，如包括^{131}I和^{125}I等；化学药物也可作弹头，如甲氨蝶呤（氨甲蝶呤）、博来霉素及丝裂霉素等；另外某些毒素也用作弹头，如白喉毒素及铜绿假单胞菌外毒素等。载体是用细胞杂交技术产生的特异性单克隆抗体，能与相应肿瘤细胞特异性结合。

（五）光动力学治疗（PDT）　一些光敏物质，如荧光素、伊红及卟啉类化合物可被恶性瘤细胞吸收并大量贮存于线粒体内。在光的照射下，含有光敏物质的瘤细胞因发生光物理或光化学反应而失去活力或死亡，从而达到治疗目的。

（六）热能治疗　采用微波、射频及铁磁体植入加热等方法，对肿瘤加温达42～43℃，达到治疗目的。热能作为物理因子可直接破坏肿瘤细胞，同时热能可增强放射及化学药品的疗效，已取得一定的临床效果。

（七）内镜治疗　内镜神经外科学是一门崭新学科，内镜下可通过手术剪、活检钳切除肿瘤，也可用CO_2等激光气化实质瘤，具有创伤小、手术时间短及恢复快的优点。目前较适用于脑室肿瘤及颅内囊性肿瘤（胶质瘤和转移瘤）的治疗。

（八）免疫治疗　是一种辅助治疗，它必须依赖常规治疗方法，最大限度地减少残留肿瘤细胞数量，一般残留细胞数小于10^5时，才能发挥其最大效用。最早应用的是卡介苗，以促进机体免疫力，此后又用淋巴素来调节及抑制免疫细胞活力，最后有人用干扰素。

对以上（一）～（八）项治疗措施支持的循证医学证据不多且评价不一，故部分仅用于辅助治疗。

（九）应急措施　脑瘤患者病情急剧恶化，出现意识迟钝或天幕裂孔疝的迹象时，必须进行应急治疗。可给予地塞米松，日剂量30～60mg，或甲泼尼龙，日剂量120～200mg，每4～6小时1次。用以减轻脑水肿、降低脑水肿和颅内压。20%甘露醇的快速静脉滴注也可暂时降低脑水肿引起的颅高压症状。对脑室系统阻塞引起的颅内高压，必要时需紧急脑室引流减压。癫痫发作患者采用抗癫痫药物（参见本篇第八章第一节“癫痫”）。

第三节　脑　脓　肿

朱国行

脑脓肿（brain abscess）为化脓性细菌病原体（细菌、真菌及原虫，如活组织阿米巴原虫）侵入脑组织内形成单个或多个脓肿。以儿童及青壮年占多数，11岁以下占14%，11～35岁占67%，36～55岁占17%，56岁以上占1%。

【病因】

（一）邻近感染灶　慢性化脓性中耳乳突炎引起的称为耳源性脑脓肿，约占全部脑脓肿的一半，2/3发生在大脑颞叶，1/3在小脑半球。以额窦炎引起额叶的前部和眶面

的脓肿多见，上颌窦、蝶窦或筛窦炎蔓延至脑内形成脓肿均较少见。头皮疖肿、颅骨骨髓炎等颅外感染可蔓延至颅内形成脓肿。

（二）血源性脑脓肿 远处感染经血行播散到脑内形成，常见于大脑中动脉的供应区。其发病率仅次于耳源性脑脓肿，约占全部脑脓肿病例1/4左右。慢性肺部感染，如支气管扩张，为最常见原发病灶。但皮肤、盆腔、口腔、长骨等也为常见感染来源。有右至左分流的先天性心脏病患者发生脑脓肿的几率高于正常人。

（三）损伤性脑脓肿 见于开放性颅脑损伤或头部手术后，特别是硬脑膜有破损的开放伤，细菌直接侵入脑内。约占全部脑脓肿1/10左右。

（四）隐源性脑脓肿 10%左右的脑脓肿找不到原发感染灶。可能因为原发感染经抗菌药物治疗后自行消散或因病灶深在隐蔽，不引起注意。

【病理】

脑脓肿最初为局限细菌性脑炎，局部炎症细胞浸润，小血管脓毒性静脉炎或动脉被感染性栓子阻塞而使局部脑组织软化、坏死，局限液体区扩大汇合成脓腔，周围为一薄层不明显且不规则的炎症性肉芽组织，邻近脑组织严重的水肿和胶质细胞增生。最后，外围由血管周围结缔组织与神经胶质细胞逐渐形成包膜。脑内多个脓肿可分别处于不同阶段。

【临床表现】

一般具有三类症状：①急性感染症状；②颅内压增高症状；③局灶损害症状。病初期为急性发热，头痛、呕吐、食欲缺乏，嗜睡等急性感染性症状，周围血液中性粒细胞增高，脑脊液中性粒细胞增多和蛋白质增高，如在此期应用大剂量抗生素，常使这一阶段的症状很快消失，但多数患者形成脑脓肿后则会出现颅内压增高的症状，头痛突出，部位与叩痛部位一致；以后出现脑脓肿的局灶性症状和神经系统的体征，局灶性脑症状取决于脓肿的部位。如脑脓肿接近脑室或脑表面，能突然破溃，造成急性化脓性脑室炎或脑膜炎，此类患者可突然高热、昏迷、明显的脑膜刺激征或角弓反张，近1/3脑脓肿患者在病程中可从无发热，整个过程和脑瘤相似。

【诊断】

有细菌性感染史的患者出现脑占位病变症状时，均应考虑到脑脓肿的可能，发绀型先天性心脏病患儿发生原因不明的头痛，应首先排除脑脓肿。脑电图对半数以上大脑半球脓肿有定位意义。脑部CT扫描检查的诊断意义最大，在早期脑部CT平扫呈边界模糊的低密度区或混合密度影，占位效应明显，增强扫描病灶不增强，在脓肿形成后，平扫呈边界清晰的低密度区，周围有一层厚度、均匀的高密度环，再外面又是一层低密度区。注射对比剂后，可见高密度环增强，有时可见液平面，脓肿周围脑组织有显著水肿带。脑瘤有囊肿形成时的CT改变也相似，但增强的高密度环厚度不均匀。MRI对坏死、液化和水肿的分辨率比CT高，能对脑炎早期作出诊断，但对脓肿包膜的确定常不及CT敏感。

【治疗】

当脓肿尚未局限时或脓肿较小而未引起颅内结构推移时，迅速采用抗生素及脱水治疗，如大剂量青、氯霉素或根据药敏给予相应的抗生素，连续治疗6周。治疗期间应密切随访病情及CT，如病情恶化或CT所见脓肿增大应考虑手术治疗。对位置深或脓肿位于重要功能区或不能耐受开颅术者，采取穿刺抽脓术并注入抗生素，可能需要反复多次穿刺。如脓肿包膜已形成的浅表脓肿，应予以脓肿摘除术。不管脓肿包膜是否形成，当病情迅速发展，开始出现意识障碍，且经脱水及穿刺治疗未好转，也应在发生脑疝前紧急行脓肿切除术或将急性炎症性坏死脑组织切除并行减压术。

参考文献

1. Louis DN, Ohgaki H, Wiestler OD, et al. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. Acta Neuropathol, 2007, 114(2): 97-109.

2. Ohgaki H, Kleihues P. Genetic pathways to primary and secondary glioblastoma. Am J Pathol, 2007, 170(5): 1445-1453.

3. Poulsen HS, Grunnet K, Sorensen M, et al. Bevacizumab plus irinotecan in the treatment patients with progressive recurrent malignant brain tumours. Acta Oncol, 2009, 48(1): 52-58.

第六章　中枢神经系统感染

吕传真

中枢神经系统(CNS)感染系指CNS受细菌、病毒、钩端螺旋体、寄生虫等病因所引起的感染性疾病。鉴于许多CNS感染性疾病，都是全身感染的一部分，因此已在有关章节中描述。本章仅就CNS有关的特殊感染性疾病作一简单介绍。

第一节　急性散发性脑炎

吕传真

散发性脑炎(sporadic encephalitis)指一年四季均可发病的急性炎症性脑病，包括感染后急性播散性脑脊髓炎，寄生性单纯疱疹病毒脑炎和自身免疫性边缘叶脑炎等。急性播散性脑脊髓炎将于脱髓鞘性疾病中描述。本节仅对临床路径规定的单纯疱疹病毒脑炎和边缘叶脑炎作一简单介绍。

一、单纯疱疹病毒脑炎

单纯疱疹病毒感染已由病毒性疾病中描述。单纯疱疹病毒脑炎属我国卫生部制订的临床路径中所必须执行的神经系统感染性疾病，应予以明确界定和规范治疗。

【病因和发病机制】

单纯疱疹病毒为寄生病毒。该病毒分为Ⅰ型和Ⅱ型。Ⅰ型病毒在感染后沿神经而入，寄生于三叉神经半月神经节。病毒感染后并不出现临床神经症状，当机体抵抗力降低，免疫功能下降时，该病毒即可大量复制、繁殖，并穿破半月神经节膜或沿三叉神经分布到皮肤而出现疱疹。病毒穿破半月神经节后，经脑膜侵入邻近的脑组织——额叶底部和颞叶而产生神经症状。病毒侵入的脑组织出现水肿、软化和出血坏死。病理改变以病毒侵犯侧为明显，分布于额叶底部、颞叶，特别是颞叶内侧面和海马等边缘系统，亦可累及枕叶。镜下可见脑膜和脑内血管周围大量淋巴细胞浸润和袖套状胶质细胞增生，神经细胞坏死。神经元和胶质细胞内可见到嗜酸性包涵体，包涵体内有病毒颗粒。

【临床表现】

本病可见于任何季节，任何年龄，但在10岁以下和20～30岁间有两个发病高峰。多数急性起病，病前常有呼吸道感染、发热、头痛、乏力等非特异性症状，或病前过度疲劳等，数天后出现失眠、性格或行为异常，抽搐或昏迷。按其主要临床症状可分为下列数种类型：

1. 癫痫型　表现为突然跌倒、抽搐，间歇或连续阵挛发作，发作后持续意识不清，或数次发作后转为清醒，或再次连续发作后持续意识不清、昏迷，昏迷中仍有抽搐。多数患者持续昏迷1周至数周，重则持续一个月以上或因继发脑水肿和肺部感染而亡。

2. 精神异常型　早期表现呆滞，反应迟钝，自言自语等一般精神症状，数天或十余天后出现烦躁、冲动、大喊大闹，或有丰富的幻觉和行为障碍。部分患者被误认为精神分裂症或躁狂性精神病被送精神病院治疗，直至出现昏迷后转神经科治疗。

3. 自动症　部分较轻的患者，仅表现为口角或口周的不自主抽动，咀嚼或突然做一些无目的性的摸索、跑动等动作，患者意识清楚。这种动作可以为短暂性，亦可持续数天或数周，可视为非惊厥性癫痫持续状态的一种亚型。

【实验室检查】

周围白细胞数增高，可达10×10^9/L以上，以中性粒细胞增多为主。脑脊液检查可见压力升高，白细胞数正常或增多。一般在$(10\sim100)\times10^6$/L左右，以淋巴细胞为主。部分患者可以见到较多的红细胞，$(50\sim500)\times10^6$/L。脑脊液糖含量正常。蛋白质正常或轻度升高。

脑电图检查可见α波节律消失，额、颞部出现高低幅的周期性棘波和慢波，偶可出现局灶性的三相波。头颅CT可见局灶性脑肿胀。头颅MRI在T_1WI上可见额叶或颞叶低信号，T_2WI则见高密度异常信号。脑脊液细胞的抗疱疹病毒抗体分泌细胞阳性。

脑组织活检，检测到脑组织中单纯疱疹病毒抗原，为最

终肯定诊断提供依据。

【诊断与鉴别诊断】

根据急性起病，发热、意识障碍，伴或不伴抽搐，脑电图异常和头颅CT或MRI见到额、颞叶的炎症性异常信号，可作出临床诊断。脑脊液细胞数增多和抗单纯疱疹病毒抗体阳性；脑脊液单纯疱疹病毒抗体分泌细胞检测阳性（HSV-IgG secreting cells），脑组织活检，单纯疱疹病毒抗原检测阳性为肯定诊断。然而，鉴于肯定病因诊断的检测方法限制，临床上仍为拟诊。必须与流行性乙型脑炎、肠道病毒脑炎、其他疱疹病毒脑炎和中枢神经其他炎性疾病相鉴别。此外，自身免疫性边缘叶脑炎、脑血管炎、炎性假瘤、弓形体病及原发性中枢淋巴瘤等均应予以鉴别。

【治疗】

1. 抗病毒治疗　单纯疱疹病毒脑炎诊断一旦拟定，应立即进行抗病毒治疗。常用的抗病毒药物应用为：

（1）阿昔洛韦：亦称无环鸟苷。按5mg/kg静脉滴注，1小时内滴入，每天2次；或250mg静脉滴注，每天3～4次，连续10天后改为口服，剂量为0.2g，每天5次，5～10天后改为2～3次/日。用药时间不少于4周。

（2）更昔洛韦：粉针剂，按5mg/kg静脉滴注，每天2次，每次滴注1小时，连续应用2～3周。

抗病毒药物有轻度肾功能损害和血小板减少的不良反应。用药中应当监测肝、肾功能和全血改变。

2. 脱水治疗　弥漫性脑肿胀和脑水肿者可应用地塞米松10～20mg/d或甲泼尼龙1000mg/d冲击治疗，疗程为7～10天。同时应用20%甘露醇125～250ml静脉滴注每天3～4次。严重者可应用人白蛋白20g/d和IVIg，0.4g/(kg·d)，连续5天为一疗程。

3. 中医中药　按中医学辩证论治的方法予以清热祛惊治疗则服用汤药。或服用安宫牛黄丸，或紫雪丹，每日1丸，不少患者有效。

【预后】

单纯疱疹病毒脑炎，急性和暴发型者危险性大，病死率高，但轻型和中等严重者，尤其自应用于抗病毒药物以来，预后已大大改观，但仍有1/3～1/2患者遗留不同程度的后遗症（癫痫、偏瘫、痴呆等），需长期症状治疗和护理。

二、边缘叶脑炎

边缘叶脑炎（limbic encephalitis）系指大脑边缘系统各脑叶损害为主要临床特征的CNS自身免疫性脑炎。从20世纪60年代开始，有报道认为此病与恶性肿瘤有关，并命名为副瘤综合征或恶性肿瘤相关性脑病。20世纪80年代后发现本病与恶性肿瘤关系不大，多数患者不伴肿瘤，并在患者血清中测到多种与神经元相关的自身抗体，而且多数患者对免疫治疗有效，预后良好。因此，边缘叶脑炎亦被称为抗神经元抗体相关脑炎（anti-neuron antibody relative encephalitis）。根据自身抗体的类型可分为：

1. 钾通道电压门复合物（VGKC）相关性边缘叶脑炎　最多见。英国的发病率为1～2人/(百万·年)。我国不清。这种抗体阳性的脑炎主要损害海马神经元。多见于40岁以后的男性(2∶1)，临床表现为急性或亚急性起病的记忆丧失，精神紊乱，颞叶癫痫发作，激惹和其他精神症状，持续数天到数周。部分患者可有前驱感染症状。有些患者早期可误诊为神经症或精神病。这些患者的脑电图检查可见前颞叶或中颞叶有局灶性慢波或痫样放电或正常。头颅MRI可见一侧或两侧颞叶内侧面异常信号，尤以T_2WI或FLAIR相更为明显。本组患者的癫痫发作的抗癫痫药物治疗的疗效较差，但免疫治疗效果较好，大剂量激素，血浆交换，IgG静脉滴注均可选择。

2. 抗NMDA受体脑炎（脑病）　临床特征为继发于颞叶的一组临床综合征。常见于15～45岁女性，73%～91%伴发卵巢畸胎瘤。儿童患者中肿瘤比例小于10%。NMDA受体脑炎患者的临床表现特征可归纳为：①部分患者在前驱期有感染症状；②早期表现为神经症，精神紊乱，遗忘和肌张力障碍；③1周至数周后患者进展到晚期症状群，表现为肌张力障碍，舞蹈样不自主运动，自主神经功能不稳定，换气不足，呼吸困难和意识障碍。急性期后多数患者稳定，需要呼吸支持的时间为2～40周，平均8周。实验室检查可见轻度脑脊液细胞增多，脑脊液寡克隆抗体-IgG阳性。头颅MRI检查正常或异常。常表现为皮质、皮质下，脑干、基底节及小脑可见极少的增强异常信号。

边缘叶脑炎的诊断依赖于临床症状局限于边缘叶脑区和该区头颅MRI异常为依据。由于多种自身免疫抗体的发现以及脑电图，神经影像检查阴性的患者亦不少见等因素，因此在边缘叶脑炎的诊断中必须进一步鉴别单纯疱疹病毒脑炎和副瘤综合征。

总之，凡临床疑似单纯疱疹病毒脑炎，抗病毒和抗癫痫控制不满意，病程冗长在40天以上的患者均应考虑自身免疫性边缘叶脑炎的可能。

无论什么病因的边缘叶脑炎，均应积极预防继发感染，并作积极的对症治疗。精神症状控制，抗癫痫药物选用均应积极。若抗惊厥药物等治疗不满意者，可选择免疫抑制剂（大剂量激素、丙种球蛋白、环磷酰胺）予以治疗。除伴发恶性肿瘤外，多数患者预后良好。

第二节　反转录病毒神经感染

吕传真

反转录病毒是一种与普通病毒增殖不同的病毒，分为

两大组，一组为嗜人T淋巴细胞性病毒(human T-lymphotropic virus，HTLV)，它又可分为Ⅰ型和Ⅱ型，即HTLV-Ⅰ和HTLV-Ⅱ；另一组为人类免疫缺陷性病毒(human immunodeficiency virus，HIV)，亦有Ⅰ型和Ⅱ型，虽然这两型的核苷酸序列有40%相同，但HIV-Ⅰ较HIV-Ⅱ更具毒性和致病性。这两型病毒主要的致病部位均不是神经系统，但它们均具嗜神经性，可引起严重的神经系统并发症。现分述如下。

一、艾滋病(AIDS)神经病变

自1981年首次发现获得性免疫缺陷病(AIDS)以来，全球已有200多个国家和地区先后报道了本病的发生。40%～70%的AIDS患者可有神经系统并发症，其中10%～20%的HIV抗体阳性患者以神经系统症状为首发症状；AIDS患者的尸检中90%有神经病理的异常发现。AIDS的神经系统并发症极为复杂，它可由病毒直接感染引起，亦可由继发感染所引起，或伴发病所引起。其并发症的频度见表23-6-1。

表23-6-1　AIDS感染神经并发症的频度

HIV-Ⅰ相关病	
急性脑膜脑炎	1%～2%
AIDS痴呆综合征	10%～33%
无菌性脑膜炎	1%～6%
AIDS空泡性脊髓病	10%～15%
周围神经病	10%～35%
肌病	10%左右
机会感染	
弓形体脑炎	5%～20%
隐球菌脑膜炎	2%～13%
进行性多灶性白质脑病	2%～4%
巨细胞病毒感染	15.8%
恶性肿瘤	
原发性脑淋巴瘤	2%～3%
转移性脑淋巴瘤	
血管性并发症	
缺血性梗死或出血	1%～4%
血栓性小血管病，血管炎	

【临床表现】

艾滋病的神经系统并发症主要临床类型如下：

(一) AIDS痴呆综合征　AIDS痴呆综合征亦称HIV脑病，其发生率意见不一致，可能与对AIDS患者认知功能障碍的判断标准有关。据美国疾病控制中心统计，确诊为AIDS的患者中，4.0%表现为HIV脑病。但各家报道的差异很大，总体说在10%～33%之间。

病理学上主要表现为以脑沟增宽、脑室扩大为特征的不同程度的脑萎缩。剖面和显微镜下可见脑室周围和脑白质中散在或片状脱髓鞘，显微镜下可见许多融合细胞(多核巨细胞)，弥漫性神经胶质细胞增生、血管周围炎性细胞浸润，部分部位可有小的胶质结节形成。

主要临床表现进行性认知功能减退，注意力不集中，记忆力减退，时间和空间定向障碍，运动功能减弱，并可伴有行为障碍。体格检查可以发现四肢肌张力增高，腱反射亢进、两侧病理征阳性。早期肢体感觉正常，随疾病发展可出现躯体感觉减退和自主神经功能障碍，大小便失禁。逐步出现认知障碍，生活不能自理，最后可成为植物状态或因继发感染而死亡。脑脊液检查可见淋巴细胞正常或增多，一般为50×10^6/L以下；约有2/3患者脑脊液中蛋白增加，一般为2.0g/L；脑脊液中β_2微球蛋白，新蝶呤(neopterin)，喹啉酸(quinolinic acid)含量增高。头颅MRI检查可见弥漫性散在白质异常信号，T_1W低信号，T_2W高信号。SPECT检测脑血流未见明显异常。本病的诊断依赖于肯定的艾滋病诊断，或HIV抗体阳性；临床上有认知功能和弥漫性脑损害的症状和体征；辅助检查中MRI有弥漫性脑白质异常信号，脑脊液中HIV病毒分离阳性等予以诊断。

(二) HIV无菌性脑膜炎　主要临床表现为怕光、头痛、恶心、呕吐，有时可出现抽搐、失语和短暂意识不清等脑皮质受累的症状，可以出现多脑神经麻痹，如面神经麻痹，三叉神经和听神经受累。脑脊液检查可见淋巴细胞和蛋白含量增多。这种症状可持续2～4周，此后自行消退。

(三) HIV-1相关性脊髓病　AIDS死亡者尸检中，30%有特殊的脊髓空泡性退变性疾病。临床症状隐匿，包括下肢无力，不适、步态不稳、感觉异常、大小便失禁等。多发生于AIDS晚期，常被误诊为其他HIV相关性疾病。神经系统检查可见下肢轻瘫、腱反射亢进，两侧病理锥体束征阳性，合并周围神经病变时反射消失、步态不协调、感觉功能减退、振动觉和位置觉有不同程度的损伤。MRI检查，除偶显示脊髓萎缩和T_2WI高信号外，其余均正常。脊髓的组织学检查可见轴索保存完好，但有髓鞘脱失和海绵状变性等现象，以后索和侧索最为明显。可见到小胶质细胞结节和含有HIV的多核巨细胞。HIV相关性空泡样脊髓病没有特殊的治疗方法。HIV相关性脊髓病变包括原发感染时的急性脊髓病变、脊髓性肌阵挛，以及伴视神经炎的复发-缓解性脊髓病。

(四) 周围神经病变　HIV感染可并发各种周围神经病变(表23-6-2)。HIV在周围神经疾病的发病机制仍不清楚，机会感染、营养缺乏、代谢异常、药物副作用可能有一定关系。晚期HIV感染的患者，50%有周围神经病

变。各种神经损伤的发病机制和治疗不尽相同，应严格鉴别。

表 23-6-2　HIV 感染相关的周围神经病

分类	疾病
原发性	
	远端对称性多发性神经病
	运动失调性背神经根病
	自主性神经病
免疫性	
	急性脱髓鞘性多发性神经根病(GBS)
	慢性炎症性脱髓鞘性多发性神经根病
	复合性单神经炎(早期)
感染性	
	CMV 多发性神经根病
	带状疱疹神经根炎
	梅毒多发性神经根病
	鸟型胞内分支杆菌
肿瘤	
	淋巴瘤性多发性神经根病
营养性	
	维生素 B_{12} 缺乏
	叶酸缺乏
	其他营养障碍
中毒性	
	神经病去羟基苷(ddI)
	扎西他滨(ddC)
	司他夫定(d4T)
	其他(异烟肼、氨苯砜、长春新碱)

HIV 相关的周围神经病可分为对称性末梢性周围神经病，炎性脱髓鞘周围神经病，多数单神经病和进行性多发性脊髓神经根神经病四种类型。各种类型的周围神经病与一般的周围神经疾病没有差异。

(五) 肌病　HIV 感染后可出现多种 HIV 相关肌病，最常见的为特发性多发性肌炎样肌病。HIV 相关性肌病表现为近端肌无力、肌肉酸痛、极度疲劳、CK 增高等。体重减轻和消耗，特别是臂部肌肉萎缩明显。肌电图包括异常的自发电活动和肌病的特征。病理发现有肌纤维变性、坏死和肌纤维吞噬现象。炎性浸润程度较 HIV 阴性的多发性肌炎轻。肌病也可见于齐多夫定的毒副作用，其临床表现同 HIV 相关性肌病。研究证明齐多夫定可对肌肉线粒体产生毒性作用。齐多夫定的药物性肌病与 HIV 感染性肌病临床表现相同，唯一的区别方法是停止使用药物。停用齐多夫定后症状无改善者，说明大部分肌病是原发性 HIV 的结果。

(六) 机会感染　AIDS 中最常见的机会感染有：①脑弓形体病：感染率达 30%之高。临床表现为头痛、意识不清、发热、抽搐和偏瘫等弥漫性和局灶性神经系统体征。脑脊液检查可有淋巴细胞增多，可超过 $100\times10^6/L$。头颅 MRI 可见片状或大块状 T_1WI 低信号，T_2WI 高信号，或有脑脓肿样改变。脑脊液中弓形体抗体测定有较高的诊断价值。②隐球菌性脑膜炎：约占 2%～13%。临床表现为亚急性起病的脑膜炎，发热、头痛，脑膜刺激症状，脑脊液中白细胞数增多，轻至中度蛋白质增高，糖和氯化物降低，涂片中找到新型隐球菌可以诊断。

【诊断】

艾滋病神经系统并发症或艾滋病的机会感染的诊断有赖于：①艾滋病的肯定诊断；或②血清中，特别是脑脊液中 HIV 抗体阳性，或从神经组织，肌肉组织中分离出 HIV 抗原；③机会感染的病原体证据，如弓形体抗体阳性，脑脊液中弓形体抗原阳性等。

【治疗】

艾滋病的治疗至今尚无有效办法。参见病毒感染章节。

二、热带性痉挛性截瘫

热带性痉挛性截瘫(tropic spastic paraplegia，TSP)亦称嗜 T 淋巴细胞性病毒相关性脊髓病(human T-lymphotrophic-virus-1 associated myelopathy，HTLV-1 associated myelopathy，HAM)。本病在中美洲的哥伦比亚等热带地区的国家、日本的鹿儿岛等地区先后报道，故有热带痉挛性截瘫之称。有流行倾向、往往在一个村庄内有成群发病的痉挛性截瘫，并经 HTLV-1 病毒抗体阳性等特征而予以命名。本病的主要临床特征为：缓慢起病，逐步进展的双下肢步行困难，伴排尿不畅。多数患者在 10～15 岁左右起病，病情逐步加重至 20 岁后步行显著困难，但至 30～40 岁仍可步行，常有排尿滴沥，排不干净，亦不易控制。神经系统体格检查可见脑神经系统和两上肢基本正常，两下肢肌张力增高，腱反射亢进，两侧病理锥体束征阳性，感觉正常。实验室检查见脑脊液正常、蛋白正常或轻度蛋白增高。脑脊液细胞数正常，高倍显微镜下可见巨大淋巴性白血病样细胞。

23

第三节　慢病毒脑炎

吕传真

一、亚急性硬化性全脑炎

亚急性硬化性全脑炎(subacute sclerotic panencephalitis，SSPE)亦被称为慢性麻疹病毒脑炎，亚急性硬化性白质脑炎(subacute sclerotic leukoencephalitis，SSLE)，亚急性

包涵体脑炎（subacute incusion body encephalitis）等名称，是一种十分罕见的慢病毒 CNS 感染性疾病。

【病因病理】

本病系由麻疹病毒感染所引起。儿童期患麻疹或麻疹疫苗接种后，相隔 5～8 年后逐步出现神经症状。大量的临床实验室研究证明本病由麻疹病毒引起：①SSPE 患者血清和脑脊液中麻疹病毒抗体持续增高；②应用免疫荧光技术可以证明患者的神经细胞中存在麻疹病毒抗原；③电子显微镜观察证实患者脑细胞的神经细胞核中有形态特殊的包涵体，细胞中可见成堆的病毒颗粒，这种颗粒的大小和形态正好与麻疹病毒的核衣壳相等；④应用麻疹病毒易感组织与患者脑细胞共同培养后已能成功地分离出麻疹病毒；⑤免疫荧光技术证明，SSPE 患者脑脊液中出现的寡克隆区带 IgG，能应用麻疹病毒所吸附。

病理学上大脑半球呈弥漫性炎症性改变，散在神经元脱失和反应性神经胶质细胞增生；血管周围可见较多的淋巴细胞浸润；白质中可见不同程度的髓鞘脱失，小血管周围有袖套状形成。神经细胞、神经胶质细胞（星形胶质细胞和少突神经胶质细胞）中可见包涵体，病程急者包涵体较多。免疫荧光染色可见病毒抗原。

【临床表现】

多见于 5～15 岁，过去有麻疹感染或麻疹疫苗接种史的儿童。两性均可发病，以男性稍多。起病隐匿，常表现为学习记忆力减退、注意力不集中，学习成绩下降。起始时病孩情绪不稳、行为异常；此后表现为淡漠、嗜睡，也可出现视力减退，甚至逐步失明。这个过程大约持续 3～6 个月左右。然后进入第二阶段，表现为局部或全身肌阵挛样抽动，每分钟 6～10 次；也可以表现为其他形式的肌张力不全、手足徐动、共济失调等。部分患者出现局灶性或全身性强直阵挛样癫痫性发作，此期持续数个月。最后意识不清，四肢伸直、角弓反张，并有阵发性去大脑强直发作。此时体温波动、呼吸不规则，常伴盗汗，往往由于继发肺部感染和全身衰竭而死亡。

多数患者从发病开始后持续进展 1～2 年，偶有中间暂停进展。

实验室检查脑脊液多数正常，可有轻度白细胞和蛋白质含量增高；免疫球蛋白含量升高，寡克隆区 IgG 阳性；麻疹抗体持续增高。脑电图检查可见周期性发放的每秒 1～2 次的高幅慢波。头颅 CT 检查正常或轻度脑萎缩；头颅 MRI 可见正常或散在白质脱髓鞘性改变。

【诊断】

根据学龄儿童、缓慢起病并进行性加重的认知、行为障碍，有麻疹感染或预防接种病史，阵发性高幅慢波脑电图，脑脊液中寡克隆 IgG 阳性和麻疹抗体阳性者当可诊断。脑组织活检中找到包涵体者可确定诊断。

【治疗】

尚无特效治疗。加强支持和对症处理，防止并发症以延长生存期。

二、慢性风疹病毒脑炎

慢性风疹病毒脑炎较慢性麻疹病毒脑炎少见。国内至今尚无报道。系由妊娠 4 个月内的宫内胎儿感染，或儿童期患过风疹后。从病毒感染至神经症状出现的潜伏期约为 10 年。主要特征为小脑明显萎缩，第四脑室明显扩大。临床主要表现为 10 岁以后开始发病，以缓慢进展的注意力不集中，记忆力减退，肢体和躯干动作不稳定，笨拙，小脑性共济失调等症状而引起旁人注意。病情逐步进展，晚期出现痴呆和痉挛性瘫痪。整个病程约为 5～10 年。实验室检查可见脑脊液中有中度淋巴细胞增多、蛋白含量增高，寡克隆区带 IgG 和 IgG 指数可有阳性结果。脑脊液和血清风疹病毒抗体滴度升高。脑电图检查可见弥漫性慢波。头颅 CT 和头颅 MRI 可见小脑萎缩、第四脑室扩大。

本病的诊断依赖于母亲妊娠期或儿童期的风疹史，进行性智力减退和明显的共济失调，以及脑脊液 IgG 寡克隆区带阳性和神经影像显示小脑萎缩，四脑室扩大等。

本病至今尚无特殊治疗办法。对症治疗和康复有助改善症状。

第四节　神经梅毒

吕传真

神经梅毒（neurosyphilis）是由梅毒螺旋体感染所引起的疾病。在我国本病曾经几乎消灭。近年来，全国梅毒的发病率迅速上升，神经梅毒亦有发生。

【病因病理】

梅毒螺旋体经皮肤黏膜侵入人体后，经一段时间的潜伏期后进入脑膜、脑和脊髓。引起梅毒性脑膜炎、脑膜血管炎、脑炎及脊髓病等。病理上，不管何种类型的神经梅毒，脑膜均有一定的炎症性改变。表现为脑膜充血、血管周围有淋巴细胞及浆细胞浸润，并有纤维素渗出。脑室膜和颅底血管亦有炎症浸润，表现为全层血管炎症，久后继发血管壁增厚。颅底脑膜受累后形成慢性炎症、粘连继发交通性脑积水和多脑神经麻痹。慢性脑膜血管的梅毒感染引起血管壁增厚，最后导致梗死和脑组织坏死，这种改变以小动脉为明显。弥漫性小动脉梗死则引起脑组织神经变性、坏死、脱失和弥漫性神经胶质增生。脑组织的这种改变以额、颞叶为著，晚期脑萎缩、脑室扩大。

【临床表现】

可分下列临床类型。

(一) 梅毒性脑膜炎 从梅毒感染到发病约为数周至数个月，急性、亚急性或慢性起病。急性起病者与其他脑膜炎的表现没有区别，低热或中度发热，头痛、呕吐、脑膜刺激症状；重者谵妄、癫痫发作和意识障碍，并伴有视神经、面神经、展神经及听神经等多数脑神经麻痹。若影响后颅凹者则可引起交通性脑积水和颅内压增高。脑脊液检查可见白细胞明显增加，可达(300～700)×10^6/L、以淋巴细胞为主；蛋白质中等度升高，0.5～1.0g/L左右，糖和氯化物含量正常。血清和脑脊液中梅毒抗体阳性，脑脊液中梅毒抗原阳性。

(二) 脑膜血管梅毒 较少见。常在梅毒感染后数年发病。主要临床表现为头痛，但无明显脑膜刺激症状；常以突然发生缺血性脑血管病，如偏瘫而就医。脑脊液中白细胞增多、蛋白质增高、梅毒抗体阳性。

(三) 脑实质型梅毒 常在感染后10～20年发病。临床上有两种表现形式：①脊髓痨型：表现为进行性步态不稳、伴剧烈闪电样疼痛，上述症状夜间加重。两足似踩在棉花上。检查时可见两下肢深感觉缺失，阿-罗瞳孔，两下肢腱反射降低或消失。②麻痹性痴呆：晚期出现，主要表现为认知减退、进行性记忆力减退、人格改变，夸大妄想、虚构，最后进入痴呆状态。体格检查时可见阿-罗瞳孔，视力减退，视神经萎缩、构音不清、一侧或双侧病理锥体束征。脑脊液中白细胞增多(<100×10^9/L)，轻至中度蛋白质增高，以球蛋白增高为主。血清和脑脊液中梅毒抗体阳性，梅毒抗原亦阳性。

【诊断】

神经梅毒的诊断必须是依赖于：①有不洁性活动史；②有或无全身梅毒，但有相应的神经损害的临床表现；③血清和脑脊液，特别是脑脊液中梅毒抗原和抗体阳性。

【治疗】

应用大剂量青霉素或口服红霉素。麻痹性痴呆型者可用发热疗法(参见第十一篇第十二章第一节“梅毒”)。

第五节 蛋白粒子病

吕传真

蛋白粒子病(proteinaceus particle disease)或称传递性海绵状脑病(transmissible spongiform encephalopathy, TSS)，是一组由变异蛋白粒子(prion)引起的可传递的神经系统变性疾病，曾被称为朊蛋白病、慢病毒病等。蛋白粒子病是由细胞膜表面单基因控制的253个氨基酸的糖蛋白，在某种条件下发生变异，使细胞膜上的蛋白粒子(prion protein，PrP^c)变成分泌型的蛋白粒子(PrP^{sc})，该蛋白直径为10～20nm，长度为100～200nm，分子量由PrP^c的30～33kDa变为27～30kDa，结构由螺旋型转变为峰状折叠型，这种分泌型的蛋白质具有很强的传递性、致病性、耐高热，耐酸耐碱，不易被灭活。

蛋白粒子病分为感染于人和感染于动物的蛋白粒子病。前者包括：①Creutzfeldt-Jacob病(CJD)，即皮质-纹状体脊髓变性病；②变异型Creutzfeldt-Jacob病(VCJD)；③Gerstmann-Straussller-Scheinker病(GSS)；④Kuru病；⑤致死性家族性失眠症。其中以CJD为最常见。动物传递的Prion病有：①牛海绵状脑病(bovine spongiform encephalopathy)；②羊瘙痒病(scrapie)；③慢性消耗性病(chronic wasting disease)；④貂类动物传递性脑病(transmissible mink encephalopathy)；⑤猫科动物海绵状脑病(feline spongiform encephalopathy)；⑥Ungulate海绵状脑病。

一、Creutzfeldt-Jacob病

本病于1920年首先由Creutzfeldt报道。1921～1923年Jacob报道了5例类似病例，1923年被Spielmayer命名为Creutzfeldt-Jacob病。1940年起，又根据其病理特点命名为皮质-纹状体-脊髓变性，亦称为亚急性海绵状脑病(subacnte spongiform encephalopathies)。

【病因】

病因不清楚。系由正常细胞膜上糖蛋白的突变所引起。正常人的PrP^c变为PrP^{sc}后，通过内源性神经毒作用，引起脑内的神经元凋亡和缺失。CJD的发病虽然没有明显的遗传性，但有明确的分子生物学基础。在Prion蛋白基因129号密码子甲硫氨酸-缬氨酸多态性和Prion蛋白两种类型(1型和2型)的基础上，目前已将CJD按不同的分子类型，分为MM_1、MM_2、MV_1、MV_2、VV_1和VV_2 6种类型，其中MM_1和MV_1最多，占70%左右，其次为VV_2型，约占25%。随着各分子类型的差异，临床表现亦有所不同。

【病理】

病理改变表现为：

1. 大体可见不同程度的大脑半球弥漫性萎缩，脑沟变宽，脑回变窄。剖面除进一步证明脑皮质、底节萎缩外，脑室呈对称性扩大。脑干、小脑、脊髓外观基本正常。CJD脑萎缩特点是对称性大脑萎缩。极严重病例可有纹状体、丘脑萎缩，但大脑白质外观通常正常。

2. 显微镜检查可见

(1) 海绵状变性：主要位于大脑灰质，严重者纹状体、脑干以及小脑分子层也可出现。大脑灰质深层呈多数小空泡，圆形、椭圆形、不规则形等，有的互相融合。小者直径仅

1～2μm，大者可达50μm，早期仅见于大脑灰质深层，严重者可延及大脑灰质全层。这种小空泡往往位于神经细胞或胶质细胞周围，很少位于神经细胞内。海绵状变性多与神经细胞脱失、星形胶质细胞增生并存。急性发病、进展迅速者海绵状变性较慢性发病和进展缓慢者为重。

（2）神经细胞缺失：大脑灰质神经细胞呈弥漫性脱失，以第3层和第5层最为严重，枕叶尤为突出。丘脑背内侧核、前核、外侧核细胞脱失也相当严重。尾状核、壳核、带状核改变程度与丘脑内侧核相似。苍白球、丘脑下乳头体改变轻微。海马Sommer区不受侵犯。多数CJD患者小脑有改变，其中，颗粒层细胞脱失程度重于普肯耶细胞。小脑诸核细胞正常，偶可见齿状核轻微改变。病程长者普肯耶细胞可有鱼雷形成。脑干除脑桥核外均正常。红核、黑质、网状核及脑神经核正常。前角细胞可呈现单纯性萎缩，染色质溶解或凝集，而前角细胞脱失不明显。病程越长神经细胞脱失也越严重。反之，在迅速死亡或仅仅是脑活检的病例，很难判断是否有神经细胞脱失，特别是在海绵状变性不明显的标本中，尤为困难。

（3）胶质细胞增生：无论是急性经过或慢性进行性的病例，胶质细胞增生十分突出，以星形胶质细胞为主，病程经过缓慢者尤为突出。

23

（4）白质改变：在慢性而病程较长的CJD，往往能看到大脑白质、脑干、小脑和脊髓的白质纤维髓鞘脱失。

（5）淀粉样斑块：主要见于小脑分子层，其次是齿状核、顶叶、杏仁核、GOII核、三叉神经脊核和脊髓后角。淀粉样斑块中心部由无结构或颗粒状、大小不等、被PAS着染的物质组成。CJD病程短于6个月者，看不到这种斑块，病程长于15个月的散发性CJD及家族性CJD脑内可见淀粉斑块。

3. 电镜检查　可见神经细胞突起的终末端及突触间隙不清，突触小泡明显减少。界膜状空泡变性。髓鞘变薄、轴浆空化。星形胶质细胞增生，其胞质内可见大量的次级溶酶体，偶可见到Rosenthal纤维。偶可见到坏变的神经细胞突起和星形胶质细胞突起散在此斑块内。

4. 免疫组织化学染色　以PrP抗血清为第一抗体，发现与证实PrP在CNS的存在与分布，并以此阳性结果区别于其他原因所引起的痴呆。

【临床表现】

散发性CJD分布于世界各地，其发病率约为1人/(100万·年)。在50岁以上的人群中，其发生率可有所增加，最高的发病率为3.4人/(100万·年)。最近统计，美国每年可有300例。我国亦有散在分布，最早于1963年由张沅昌教授报道，后由广州中山大学附属医院的病理证实报道。85%的CJD为散发性，15%的患者有遗传倾向。典型的CJD与变异型的CJD的临床及病理改变有所不同。典型患者的临床表现为缓慢进展肢体肌张力升高，痴呆或共济失调。整个过程大致可分为以下三个时期：①初期：主要表现为乏力、易疲劳、注意力不集中、失眠、抑郁不安、记忆困难等。此期易错误诊断为神经症或轻度抑郁症。有时尚伴有头痛、头重、眩晕、视力模糊或共济失调的神经症状。②中期：亦称痴呆-肌阵挛期，此期记忆障碍尤为突出，常有外出找不到家，迷路，人格改变，直到痴呆。有的伴有失语、失认、失行。四肢肌力增高，腱反射亢进。巴宾斯基征阳性。有的出现多动或癫痫发作，轻偏瘫，视力障碍，小脑性共济失调，肌强直等。少数病例也可出现肢体肌肉萎缩。此期约2/3患者出现肌阵挛。③晚期：呈现尿失禁，无动性缄默或去皮质强直。往往因为褥疮或肺部感染而死亡。CJD患者，85%于发病后1年死亡。少数可于发病后3周以内或长至8年以上死亡。

【辅助检查】

周围血白细胞数正常，血液生化检查正常。脑电图检查多数患者可见弥漫性，周期性尖-慢复合波放电，以经典型CJD为明显。脑脊液检查可以发现14-3-3蛋白阳性，但在脑卒中后亦可有阳性结果。头颅MRI检查可见两侧基底节区T_2WI，DWI高信号，以MM_1、MV_2型最为明显。

变异型CJD发病年龄轻，往往以精神症状，行为异常起病，进展较慢，病期约为13～14个月。70%以上的患者，在头颅MRI可见到异常信号，它可分布于丘脑后部、岛叶、海马或顶枕叶，称为丘脑枕征(pulvinar)，但脑电图检查没有弥漫性周期性尖-慢复合波的出现。

【诊断】

根据亚急性起病，年龄在50岁以上，进行性痴呆，伴有基底节损害的神经系统体征，脑电图检查中见到弥漫性周期性尖-慢复合波，脑脊液中14-3-3蛋白检查阳性者当可诊断为典型的CJD。然而，临床上常需将普通的经典CJD与变异型CJD进行鉴别。随分子生物学技术的发展，经典与变异型有时亦有交叉。例如，经典的MM_1、MV_1型表现为起病年龄较大，进展性痴呆病程在5个月左右，有明显的周期性尖-慢复合波发放的脑电图改变和双侧基底节的T_2WI、DWI或FLAIR相上的异常信号和脑脊液中14-3-3蛋白阳性。变异性CJD则起病年龄轻，以精神症状和行为障碍起病，病程较长，在1年以上，脑电图没有周期性尖-慢复合波，头颅MRI仅在丘脑后部或岛叶或相应皮质异常。因此，按1998年WHO的诊断标准简便为肯定CJD、拟诊CJD和可能CJD：

1. 2年以内进行性痴呆；

2. 肌阵挛、视力改变、小脑症状、无动性缄默4项中患者占有其中2项；

3. 特征性脑电图改变，周期性同步放电。

具备以上3项者可拟诊CJD，仅具备第1、2两项，不具备第3项者诊断可能CJD；如患者接受活检，发现海绵状变

性和 PrP^{sc} 者，则诊断为肯定 CJD。脑蛋白检测可代替脑电图特异性改变。

【防治】

目前，CJD 仍属于无法治愈的致死性疾病。CJD 患者能否直接传染给人，目前不能得出确切结论。从防患于未然出发，宜注意以下几点：①医务人员或实验室工作者，若皮肤破损暂勿接触患者或实验材料；②CJD 患者用过的注射器及检查器械等，尽可能一次性处理；③CJD 患者脑活检器械应设标志，每次均要高压消毒；④必要时可放入 5.25%次氯酸钠液浸泡 60 分钟以上。

近年来，随着全球对疯牛的注意和控制，变异 CJD 亦逐步消失。然而，各国包括我国所见的年轻 CJD 患者，当不属变异性 CJD，而是少见的经典型 CJD 亚型，很可能是 VV_1 类型，不应该误认为变异型 CJD。

二、变异性 Creutjfeldt-Jacob 病

系食用了感染有蛋白粒子的牛肉，由牛的海绵状脑病传递给人类以后，亦被称为“疯牛病”。变异型 CJD 系由 1986 年在英国出现疯牛病后提出。它的发病年龄较轻，病程进展较慢，临床表现的可变性较大，主要特征为：①精神症状：表现为焦虑、抑郁、孤僻、淡漠和行为异常；②共济失调：常在首发症状出现后的数周至数个月内出现，表现为小脑性共济失调；③记忆障碍：常早期出现记忆障碍，以后逐步加重，至晚期痴呆；④肌阵挛；⑤肢体运动感觉障碍：锥体束与锥体外系同时受累的体征，少数可有轻度肢体或面部感觉障碍；⑥脑电图检查常没有典型三相波。变异型 CJD 的病理改变从本质上说与普通 CJD 没有区别，但海绵状变性以基底核最为突出。PrP 的免疫组化染色可见大量的 Kuru 型 PrP 在灰质区，特别是枕叶、基底核和小脑内大量沉积。因此，变异型 CJD 的临床诊断十分困难，最终诊断仅能以病理诊断予以肯定。

三、库鲁病

库鲁(Kuru)病是发生在太平洋岛国新几内亚东部山区 Fore 族人群中的可以传播的神经系统疾病，它与该族有同类相食的宗教仪式有关，也是人类海绵状脑病成功地传递给实验动物的一种疾病。自 1960 年禁止同类相食的宗教仪式以来，至 1984 年以后没有新病例的发生。

主要临床表现为严重的小脑性共济失调，伴不自主的多动症，包括舞蹈指划动作、肌阵挛、震颤、构音困难等。后期出现智力障碍、额叶释放性症状、摸索、强握等。少数患者伴发痴呆。患者脑组织有明显萎缩，呈海绵状变性，脑皮质内有神经元缺失及神经胶质细胞增生。脑组织中可分离出 Prion 蛋白，免疫组化染色亦可得到阳性结果。

四、Gerstmann-Strausller-Scheinker 病(GSS 综合征)

GSS 综合征是一种十分罕见的遗传性脊髓小脑变性疾病。1935 年由 Gerstmann 及其同事首次报道。患病率为 0.02/100 万。由 *PrP* 基因突变所致，属常染色体显性遗传。常于中年以后，50 岁左右起病。主要临床表现为运动不稳、行动笨拙、协调困难和进行性痴呆。随着病程的进展，小脑性共济失调的症状加重，并出现构音困难，眼球震颤和锥体外系的帕金森病体征，听力减退或耳聋；视力减退、甚至失明。实验室检查中，脑电图检查不出现三相波；但在病理免疫组化中可见 PrP 蛋白，神经元脱失，星形细胞增生和海绵状变性。然而，患者生前的临床特征很难与橄榄-脑桥-小脑变性相鉴别，亦很难与慢性进展性 MS 相鉴别。因此，本病的最终诊断仍有赖于病理学上特征的免疫组化结果。本病病程约为 3～15 年。至今尚无有效治疗。

五、其他蛋白粒子病

其他蛋白粒子病还包括致命性家族性失眠症(fatal familial insomnia，FFI)、瘙痒症(scrapie)等。FFI 属于常染色体显性遗传，由 *PrP* 基因突变引起，突变位置为密码子 178，由 Asn 代替了 Asp 而引起突变。国内已有数个家族报告。多数在中年发病。主要临床症状为严重失眠，伴幻觉和遗忘，自主神经功能紊乱明显，表现为多汗、心悸、呼吸节律紊乱，血压升高，体温升高。病理上主要可见丘脑部神经元脱失、胶质细胞增生。整个病程约在 15 个月以内，常因衰竭而亡。瘙痒症是一种见于绵羊和山羊的一种独立疾病。1986 年英国发现疯牛病后发现这种在羊中传播的疾病，可以通过动物饲料传染给牛，使牛致病。目前亦已证实牛亦可能传播给人，因此应当引起注意。

参考文献

1. 吕传真，周良辅. 实用神经病学. 第 4 版. 上海：上海科学技术出版社，2013.

2. Angela Vincet，Christian G Bein，Sarosh R Irani，et al. Autoantibodies associated with disease of CNS：new development and future challenge. Lancet neurology，2011，10：759-772.

3. 王新德. 神经病学. 中枢神经感染. 北京：人民军医出版社，2008.

4. 吕传真，蒋雨平，洪震. 神经病学. 上海：上海科学技术出版社，2008.

第七章 运动障碍

王 坚

运动障碍(movement disorders)以前被称为锥体外系疾病。锥体外系是运动系统的一个组成部分,广义锥体外系包括锥体系以外的所有运动神经核和运动神经传导束。狭义锥体外系主要由基底节组成。从解剖学角度来看,基底节由尾状核、伏隔核、豆状核(含壳核和苍白球)、黑质[分致密部(SNc)和网状部(SNr)]、丘脑底核(STN)等组成。但从功能角度来看,尾状核、壳核和伏隔核为同一功能结构,统称为纹状体,苍白球内侧部(MGP或GPi)和黑质网状部也为同一功能结构,总称为MGP-SNr功能复合体。因此,基底节由下列5个功能复合体组成:纹状体、苍白球外侧部(LGP或GPe)、MGP(GPi)-SNr功能复合体、黑质致密部和丘脑底核。上述功能复合体参与了基底节环路的形成,①纹状体和苍白球内侧部及黑质网状部之间的单突触"直接"通路,此通路为抑制性,以GABA和P物质作为神经递质;②通过苍白球外侧部和丘脑底核的"间接通路",在这条通路中,纹状体与苍白球外侧部之间和苍白球外侧部与底丘脑核之间的投射都是抑制性GABA能神经通路,而底丘脑核-苍白球内侧部通路则为兴奋性能神经通路。病理状态下,直接通路激活可抑制输出核的活动,从而使丘脑皮质投射神经元去抑制。反之,激活间接通路对苍白球内侧部和黑质网状部具有兴奋效应,从而对丘脑皮质神经元起抑制作用。

第一节 帕金森病及帕金森综合征

王 坚

一、帕金森病

【概念和分类】

帕金森病以前又称"震颤麻痹",但患者一般并无麻痹(肌力减退),部分患者在整个病程中亦可不出现震颤,因此"震颤麻痹"这一称谓并不贴切。为了纪念James Parkinson的重要贡献,将此疾病称为帕金森病。

帕金森症候群(Parkinsonism)是一组临床综合征,其中绝大多数(90%)为原发性帕金森病(Parkinson disease, PD),其余由可引起类似PD表现的各种继发性PD综合征、遗传变性性帕金森综合征和帕金森叠加综合征组成(表23-7-1)。

表23-7-1 帕金森症候群分类

1. (原发性)帕金森病
2. 继发性帕金森综合征
(1) 感染:(昏睡性)脑炎后、朊病毒、脑脓肿等
(2) 血管性:脑卒中等
(3) 药物:抗精神病药物、利血平、氟桂利嗪、桂利嗪等
(4) 毒物:MPTP、一氧化碳、锰等
(5) 外伤:脑外伤、拳击性脑病等
(6) 遗传性:α-synuclein基因突变等
(7) 其他:正常压力性脑积水、脑瘤等
3. 遗传变性性帕金森综合征
(1) 亨廷顿病
(2) Wilson病
(3) Hallervorden-Spatz病
(4) 家族性基底节钙化
(5) 神经棘红细胞增多症
4. 帕金森叠加综合征
(1) 进行性核上性麻痹(PSP)
(2) 多系统萎缩(MSA)
(3) 皮质基底节变性
(4) 弥漫性Lewy小体病(diffuse Lewy body disease, DLBD)

【流行病学】

患病率存在种族差异,白人最高,黄种人次之,黑人最低。白人的患病率为(106~307)/10万,发病率(12~20)/10万;黄种人患病率(44~82)/10万,发病率10/10万;黑

人的患病率(31～58)/10万,发病率4.5/10万。中国PD的患病率在55岁以上人群为1%,65岁以上人群为1.7%。年龄越大,患PD的风险越高。绝大多数的研究认为男性的患病率较女性稍高。多数研究证实,吸烟与PD呈负相关,即吸烟者患PD的风险显著减少。其机制可能与吸烟可降低人脑中MAO-B的活力相关。饮食与PD发生风险有一定关联,富含α-tocopherol的食物,咖啡、绿茶、烟酸、坚果类和土豆可减少患PD的风险,高嘌呤食物可以增加血尿酸水平,可减低PD风险及进展;动物脂肪可能会增加患PD的风险。

【病因和发病机制】

1. PD的病因不明

(1) 遗传因素:很早就有学者注意到5%～20%的PD患者家族成员中至少有1人罹患PD,1996年发现了1个意大利裔的常染色体显性遗传PD家系,其致病基因为位于4q21-q23的*α-synuclein*基因,在第4外显子的第29碱基存有一错议突变(G209A),导致蛋白产物第53位氨基酸由丙氨酸置换为苏氨酸,这使得遗传成为PD病因研究的热点。此后还发现α-synuclein是PD(包括散发性PD)病理标志Lewy小体中的重要组分。1998年有日本学者又报道了PD的第2个致病基因*Parkin*(定位于6q25.2-27)。此后,*DJ1*、*PINK-1*、*LRKK2*等PD致病基因相继在一些PD家系中证实,仍然有新的致PD基因不断被发现。

(2) 环境毒物因素:杀虫剂、除草剂、鱼藤酮、锰、三氯乙烯等环境毒物的暴露可以增加患PD的风险。

2. PD发病机制 有以下几种学说:

(1) 线粒体功能障碍:病理证据发现,PD患者脑中仅在黑质部位存在线粒体呼吸链复合物Ⅰ的活力显著下降,此后发现在PD患者的肌肉和血小板中也存在线粒体呼吸链复合物Ⅰ的下降,但下降的程度较基底节区域轻。

(2) 氧化应激:与脑内其他部位相比,黑质致密部暴露于较高水平的氧化应激状态,在PD患者残存的多巴胺神经元中,可能因代偿作用,使得多巴胺的毒性加速,或MAO-B活性增高,或还原型谷胱甘肽缺乏,导致H_2O_2不能有效被清除,生成高度毒性的羟自由基。氧化应激与线粒体功能障碍还互为因果,恶性循环。

(3) 蛋白质异常聚集:因为遗传突变或者环境毒物作用后,alpha突触核蛋白的空间构象异常,导致其异常聚集并产生神经毒性,是PD发病机制研究近10多年中的主要进展,如何阻断其异常聚集、如何阻止该神经毒性的传播,是当前PD研究的热点。

(4) 免疫炎性机制:PD患者免疫激活小胶质细胞,也被认为是PD发病机制中的重要环节。

总之,上述发病机制中的多种因素协同作用,互为因果,恶性循环,导致选择性破坏黑质神经元,使多巴胺合成和分泌减少等神经生化变化,并引起基底节环路中的一系列改变,最终表现出PD的各种临床表现。

【病理】

由于色素神经元核团(包括黑质、蓝斑和迷走神经背核)内色素细胞的显著减少或消失,因此肉眼即可见黑质变得苍白。镜下,色素细胞内的黑色素减少或消失,常伴有反应性胶质细胞增生。原发性PD的病理标志是Lewy体。它位于残存的黑质神经元细胞质内,直径4～30μm,核心是一个嗜酸性包涵体,脑干型Lewy体外围为淡染同心圆样的晕圈。在一个神经元内可含1个或多个Lewy体。在原发性PD中,这种Lewy体除了在黑质出现以外,还可见于蓝斑、迷走神经背核、中缝核、下丘脑、交感神经节以及皮质。

1997年,Spillantini等发现α-synuclein(突触核蛋白)是构成PD(包括散发性和家族性)患者Lewy体中的主要组分,奠定了α-synuclein蛋白异常聚集在PD(无论是家族性还是散发性)的发病机制中的核心作用地位。

【临床表现】

PD好发于50岁以上的中老年,但小于40岁起病的患者并不少见。男性发病略多于女性。PD的主要临床表现为静止性震颤、动作迟缓、肌强直和姿位平衡障碍。其他临床表现(包括非运动症状)包括:流涎、多汗、便秘、口齿不清、睡眠障碍、吞咽困难、抑郁、呼吸困难、尿急、嗅觉减退、痴呆等。本病起病隐匿,患者常不能回忆起确切的发病时间。症状多从单肢或一侧肢体开始,进展缓慢,逐渐扩展至其他肢体或全身,疾病呈渐进性加重。

1. 静止性震颤(static tremor) 是大多数PD患者的首发症状。常从一侧手部起病,典型者表现为一种"搓丸样"震颤。震颤频率为4～6Hz。随着病情的进展,震颤逐渐波及整个肢体,甚至影响到躯干及头面部。在情绪激动、应激、焦虑时震颤愈发明显。强烈的意志努力可暂时抑制震颤,但过后反而有加剧的趋势。睡眠或麻醉时完全消失。

2. 肌强直(myotonia) 锥体外系的肌强直与锥体系的不同,系促动肌和拮抗肌的肌张力均增高。此时,患者自身的感受是肌肉僵硬感,活动时很费力、沉重和乏力。当患者的关节做被动运动时,如果增高的肌张力始终保持一致,阻力均匀,类似弯曲软铅管时的感觉,则为"铅管样强直";如果患者在肌张力增高的同时合并有震颤,则感觉到在均匀的阻力中出现断续的停顿,如齿轮转动,则为"齿轮样强直"。

3. 动作迟缓 常常是PD患者最致残的症状,影响日常生活中诸多动作。患者卧床时翻身和从坐位起立均感到困难,系鞋带、扣钮扣、穿脱鞋袜、洗脸、刷牙和剃须等动作缓慢,完成困难,书写时字越写越小,称为写字过小征;行走时双上肢的前后摆动减少或消失,走路拖步、步距变小(碎步),严重者起步困难,不能迈步,双脚如粘在地上似的(冻结步态),而一旦迈步,就以较小的步伐向前冲,越冲越快,

“刹不住”，不能及时停步，转弯困难，称为“慌张步态”；面部表情肌肉受累，则表现为缺乏表情，瞬目少，双目凝视，呈“面具脸”；口、舌、腭、咽、声带部位肌肉受累则可表现为吞咽困难、流涎、语音变低、口齿不清等。

4. 姿位平衡障碍　在疾病的中晚期，绝大多数患者会出现平衡困难，这些患者或许对 PD 治疗药物仍敏感，但平衡障碍已不能用药物纠正。一旦发生这种情况，患者应使用拐杖或助行架，避免跌倒。

5. 其他　由于四肢、躯干、颈肌部肌肉强直，患者出现头部前倾，躯干俯屈，上臂内收，肘关节屈曲，腕关节伸直，手指内收，拇指对掌，指间关节伸直，髋及膝关节均为略弯曲。病情晚期，这些姿势加重，头下低、背部明显屈曲。肌强直严重时可引起肢体的疼痛。

6. 自主神经系统障碍　顽固性便秘、大量出汗、皮脂溢出增多。另外，尚有言语障碍、语音变低、发音呈爆发性、咬音不准、使旁人难以听懂。患者大多有情绪低落，甚至忧郁症状。早期认知功能正常，晚期有认知功能障碍。少数患者晚期出现痴呆。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断　国际上目前通用的 PD 诊断标准是英国伦敦脑库的“帕金森病的 UK 脑库临床诊断标准”（UK Parkinson’s Disease Society Brain Bank Clinical Diagnostic Criteria），包含有 3 个步骤：

步骤Ⅰ，必须包括下列表现：①少动；②至少下列一项，a. 静止性震颤，b. 肌肉强直，c. 姿势不稳。

步骤Ⅱ，需除外下列情况：①反复的脑卒中发作史后，逐步出现帕金森症状；②反复的脑损伤史；③确切的脑炎病史；④有眼球运动障碍；⑤在症状出现时，应用精神抑制药物；⑥病情持续性缓解；⑦发病 3 年后，仍是严格的单侧受累；⑧核上性麻痹；⑨小脑征；⑩早期即有严重的自主神经受累；⑪早期即有严重的痴呆，伴记忆力、语言和行为障碍；⑫锥体束征阳性（巴宾斯基征阳性）；⑬ CT 扫描可见颅内肿瘤或阻塞性脑积水；⑭用大剂量左旋多巴治疗无效（除外吸收障碍）；⑮接触过 1-甲基-4-苯基-1，2，3，6-四氢吡啶（MPTP）。

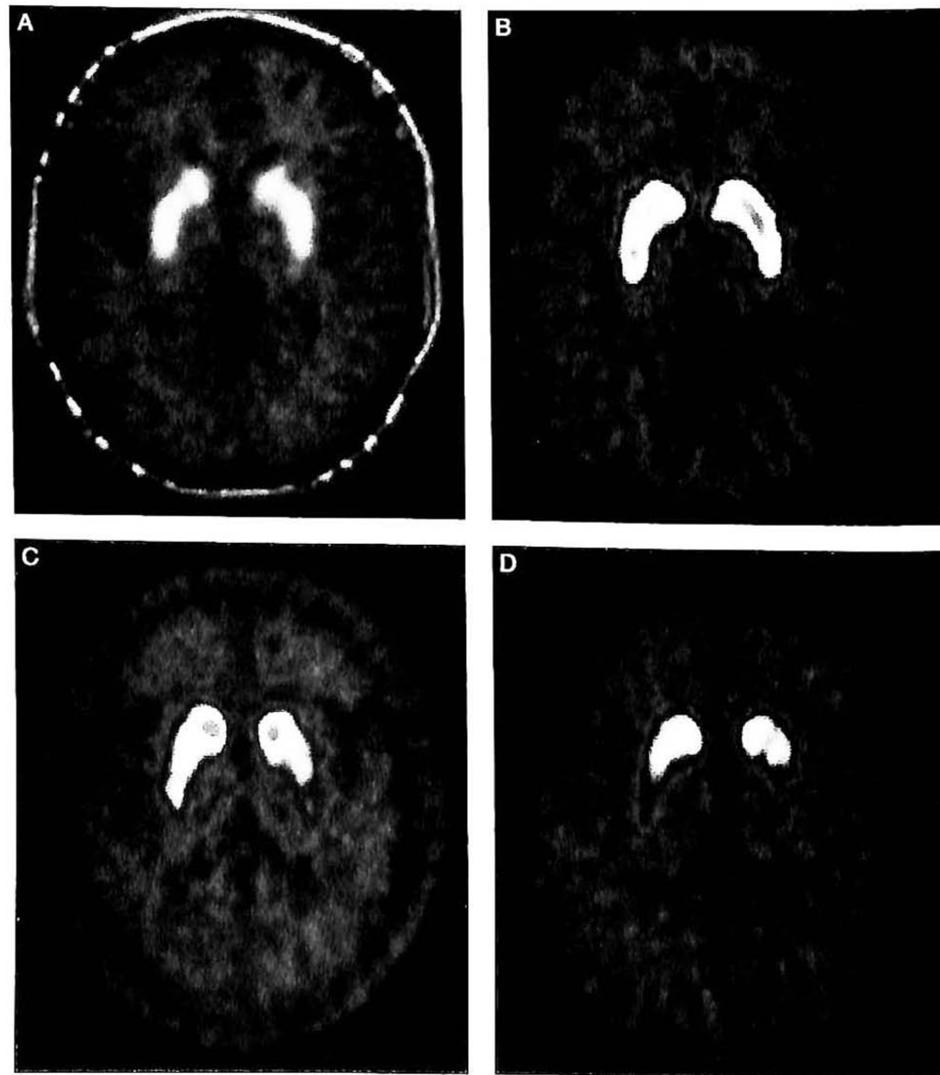


图 23-7-1　^{18}F-FP-CIT PET 显像脑多巴胺转运体

A. 健康对照（与 MR 融合图）　B. 健康对照　C. 早期帕金森病患者（HY Ⅰ级）
D. 晚期帕金森病患者（HY Ⅳ级）

步骤Ⅲ,支持证据。下列8项中至少有3项:①单侧起病;②静止性震颤;③逐渐进展;④发病后多为持续性的不对称性受累;⑤对左旋多巴的治疗反应非常好(70%~100%);⑥严重的左旋多巴导致的异动症;⑦左旋多巴的治疗效果持续5年以上(含5年);⑧临床病程10年以上(含10年)。

(二)辅助检查 脑功能显像是诊断PD的重要手段,最常用的显像靶点是显像脑多巴胺转运蛋白(dopamine transporter,DAT),在PD的早期即可发现壳核区域DAT可降低65%(见文末彩图23-7-1)。美国FDA已经批准常规开展[123]I-beta-CIT SPECT显像脑DAT,用于鉴别早期PD与ET。鉴于在PD运动症状出现前期,多巴胺能系统已经有显著损害,如何利用运动前期症状(如快动眼期睡眠行为障碍RBD、嗅觉减退、便秘、抑郁等)筛选PD高危人群,如何借助DAT脑功能显像确认,是PD早期诊断(包括运动前期诊断)研究的方向。

(三)鉴别诊断

1. 特发性震颤 除了明显的震颤(姿位性为主)外,患者基本正常,无PD的其他主征。加上该病进展缓慢,因此通常只导致轻微的功能残疾。此外,尽管多数患者起病也在中老年,但一些患者可以在青少年或成年的早期即出现症状;常有家族史,呈常染色体显性遗传;在累及单手或双手的同时,常也累及头部,产生点头或者头部摇晃,双腿一般不受累;少量饮酒能引起显著但短暂的症状缓解。

2. 进行性核上性麻痹 与PD的鉴别如下(表23-7-2)。

表23-7-2 进行性核上性麻痹与帕金森病的鉴别

	进行性核上性麻痹	原发性帕金森病
临床表现对称性	对称	起病不对称
步态障碍	病程早期即出现	病程早期极少出现
跌倒	病程早期即出现	病程较晚阶段才出现
姿位反射	早期出现损害	正常
躯干姿位	呈伸展位	行走时呈屈曲位
行走时摆臂动作	可有	病程早期行走时即无
面容	惊恐面容	面部表情减少
眨眼	3~5次/分钟	10~14次/分钟
静止性震颤	不常见	常见
肌张力障碍和强直的部位	更多出现在躯干	更多出现在肢体
手部变形	无	有特征性的手部变形
对左旋多巴的反应	无或差	好
左旋多巴诱导的异动症	极少	经常
“剂末”、“开关”现象	不常见	常见

3. 弥漫性Lewy体病 除了出现帕金森症候群以外,同时伴有迅速进展的痴呆和幻觉。有时也可有肌阵挛。对左旋多巴的反应性欠佳。

4. 多系统萎缩(MSA-P) 综其特征特点除了有帕金森症候群以外,还出现自主神经功能障碍(体位性低血压、无汗症、括约肌功能紊乱、阳痿等)、锥体束征或小脑体征,病情进展快,对多巴制剂治疗不敏感。

5. 皮质基底节变性 发生于中老年人,在出现帕金森症候群的同时,还伴有PD不出现的明显失用症(这常能致使单肢失用)、言语障碍(失语、失用或构音障碍)、皮质性感觉缺失、面部的反射性肌阵挛、痴呆。该病的另一临床特点为症状常不对称,应用复方多巴制剂常无效。

6. 其他各种继发性帕金森综合征 如脑血管病性、药物性、正压型脑积水性帕金森综合征等。这些疾病通常具有相应的病史和临床特征,部分病例通过特定的辅助检查可明确诊断。

【治疗】

1. 复方左旋多巴制剂(左旋多巴和脑外多巴脱羧酶抑制剂) 脑外多巴脱羧酶抑制剂本身不易通过血脑屏障,故当应用小剂量时仅抑制外周(脑外)左旋多巴的脱羧作用,而不影响其中枢(脑内)的脱羧作用。左旋多巴与苄丝肼复合者商品名为美多芭(madopar)。它与卡比多巴复合者,商品名为息宁。美多芭和息宁的具体用法如下:初次口服美多芭250 1/2片(125mg),每日2~3次,以后每周增加1/2片,直至能够比较满意改善症状的最低有效剂量维持。

每日剂量可分4次服用。随着时间的推移，病情会有所加重，患者往往出现疗效衰退、“剂末效应”和“开关现象”，所需剂量需要酌情增加。一般每天的左旋多巴总剂量不超过1600mg/d，也可考虑加用多巴胺受体激动剂、COMT抑制剂和MAO-B抑制剂等。

复方多巴制剂的常见副作用包括恶心呕吐、精神症状、直立性低血压等，前者的处理可将服药时间放在餐后或加用多潘立酮；精神症状首选氯氮平，其优点在于改善精神症状的同时，不加重PD的症状；直立性低血压的治疗是增加液体的摄入量或加用米多君（midodrine）。更为棘手的副作用是长期应用多巴制剂后可能出现的左旋多巴诱导的异动症，处理可适当减少多巴制剂的剂量、或加用金刚烷胺、氯氮平、或脑深部电刺激术。

2. B型单胺氧化酶抑制剂　第一代MAO-B抑制剂司来吉兰能够抑制脑内多巴胺降解，加强脑内多巴胺能的作用。用法是每次5mg，每日1～2次。第二代MAO-B抑制剂雷沙吉兰每天仅服用1次，1mg/d，可以单独应用于早期PD，也可与多巴制剂合用，改善有运动症状波动的中晚期PD患者。

3. COMT抑制剂　目前有两种药托卡朋和恩他卡朋。由于托卡朋应用有肝脏毒性的风险，故目前大部分国家市场上已经停止使用。恩他卡朋的安全性较托卡朋好，作为多巴制剂的增效剂，它不能单独应用，只能与多巴制剂合用，用法是与每一次（复方）多巴制剂合用，每次剂量为0.1～0.2g。

4. 中枢多巴胺能受体激动剂　多巴胺能受体可分为D_1（包括D_{1A}和D_{1B}）和D_2（包括D_{2A}、D_{2B}和D_{2c}）两大类，受体激动剂缓解PD症状主要源于D_2受体的激动，D_1受体的同时激动具有协同作用。下表是传统的麦角类受体激动剂溴隐亭和培高利特，以及新型非麦角类受体激动剂普拉克索和罗匹尼罗对不同亚型多巴胺能受体激动的情况（表23-7-3）。各种多巴胺能受体激动剂的剂量换算如下：1mg普拉克索＝1mg培高利特＝3.3mg罗替高汀＝5mg罗匹尼罗＝10mg溴隐亭＝100mg吡贝地尔。

表23-7-3　多巴胺能受体激动剂的分类

多巴胺能受体	D_1		D_2		
	D_{1A}	D_{1B}	D_{2A}	D_{2B}	D_{2C}
多巴胺	+	+++	++	+++	++
溴隐亭	−	+	++	+	+
培高利特	+	+	+++	+++	+++
普拉克索	−	−	+++	++++	++
罗匹尼罗	−	−	+++	++	−

早期即启用受体激动剂的优点是后期出现运动并发症（症状波动和异动）的风险小。当然，与复方多巴制剂合用，尤其是在复方多巴制剂的“蜜月期”过后，可以改善患者的剂末现象、开关现象。普拉克索还有显著的抗抑郁作用。

传统的麦角类多巴胺受体激动剂溴隐亭、培高利特由于有心脏瓣膜纤维化等风险，已经基本退出了临床治疗PD的应用。目前应用的主要是非麦角类多巴胺激动剂，包括普拉克索和罗匹尼罗。与麦角类受体激动剂相比，它们的主要优势在于不良反应较轻微，普拉克索起始剂量为0.125mg每日三次；一周后日剂量加倍，第三周再翻倍；随后根据疗效和耐受性每周增加0.75mg。常见的维持量在0.5～1.5mg每日三次之间。罗匹尼罗起始量为0.25mg每日三次，每周每日总量增加0.75mg，第4周后即增加1.5mg。许多患者在2～8mg每日三次时才会出现疗效。其他非麦角类多巴胺受体激动剂还有：①吡贝地尔对震颤效果相对较好，常用剂量为150～200mg/d。②阿扑吗啡：可持续滴注，最适用于解除严重的“关”期和“不动性危象”。但国内目前尚无该药。③罗替高汀：是经皮贴剂，尤其适用于无法通过胃肠道给药的患者。国外已经上市，国内的临床试验正在进行中。

不良反应包括恶心、呕吐、厌食、嗜睡、体位性低血压、精神症状（如妄想、幻觉）、缩血管作用、消化道溃疡加重和红斑性肢痛，麦角类受体激动剂较非麦角类更容易出现这些不良反应，溴隐亭等偶尔还会出现肺和腹膜后纤维化。

5. 抗胆碱能药物　由于纹状体内多巴胺和乙酰胆碱系一对互相抗衡的递质，PD患者纹状体中多巴胺明显减少，因此采用抑制乙酰胆碱作用的抗胆碱能药物，能相应提高多巴胺的效应而达到缓解症状的目的。临床最常用的药物为苯海索，2mg/片，用法为1～3片/日。该药对震颤的效果相对较好。可单独应用或与多巴制剂合用。主要副作用为口干、眼花、便秘和排尿困难。有青光眼和前列腺肥大者禁用。老年体弱者慎用，因有记忆减退的风险。

6. 抗谷氨酸能（兴奋性氨基酸）药物金刚烷胺　目前主要用于缓解PD的运动症状，及长期应用多巴制剂/激动剂后出现的异动症。该药可单独应用，或与其他抗PD药物合用，用量为200～300mg/d，它能改善PD的所有症状，但单独应用药效维持时间一般不长。副作用有下肢水肿和网状青斑、头晕、失眠等。

7. 手术治疗 主要是脑深部电刺激术(deep brain stimulation,DBS)。适用于原发性PD患者,一般年龄要求在75岁以内,病程5年以上,存在优化药物治疗方案后仍然无法满意控制的运动波动/异动,或者药物难以控制的震颤,或者不能耐受药物治疗。刺激靶点依据病情的特点可以选择丘脑底核、丘脑腹中间核或苍白球。

二、帕金森叠加综合征

(一)多系统萎缩 多系统萎缩(multiple system atrophy,MSA)是一组成年期(至少30岁)发病、散发性神经系统变性疾病,临床表现为进行性小脑性共济失调、自主神经功能不全和帕金森症候群等症状,病因及发病机制不详。病理上表现为程度不等的黑质、尾状核、壳核、下橄榄核、脑桥腹核、小脑皮质、胸腰髓中间外侧柱细胞及骶髓Onuf核等部位神经细胞脱失,胶质细胞增生。蓝斑、迷走神经背核、前庭核、锥体束和脊髓前角亦可受累。其特征性病理改变是少突胶质细胞和残存神经元内可见嗜银性胞质包涵体,其主要组分为alpha突触核蛋白。临床上,依据受累系统的不同分为MSA-P型(以帕金森症候群为主要表现)和MSA-C型(以小脑性共济失调为主要表现)。早期与原发性PD鉴别常常有一定困难。由于在起病时累及这三个系统的先后不同,所以造成的临床表现各不相同,但随着疾病的发展,最终出现这三个系统全部损害的病理表现。自主神经功能受累主要表现为体位性低血压、性功能障碍、尿失禁等。葡萄糖脑代谢网络功能显像、肛门括约肌EMG检测对于早期鉴别诊断有帮助。帕金森症候群的治疗可参照PD的药物治疗,但对治疗的疗效反应通常较差,或者起初有效,但疗效很快衰退。如果出现体位性低血压,可以通过应用米多君(5~25mg/d)、穿弹力袜等缓解。如果是共济失调为主要表现的MSA-C,可以试用丁螺环酮(10~30mg/d)、体疗等改善共济失调症状。

(二)进行性核上性麻痹 进行性核上性麻痹(progressive supranuclear palsy,PSP)是一种40岁以后成人发病的神经变性病。表现为平衡障碍,核上性凝视麻痹(随意上、下垂直方向凝视障碍、垂直性视动性眼震消失、头眼反射时随意双眼向下凝视小于15°),可伴有假性延髓麻痹和锥体束征。病理中在丘脑底核、苍白球、黑质、间脑网状结构,动眼神经核、上丘、蓝斑、齿状核、脑桥核群等处出现神经纤维缠结、神经细胞脱失、胶质增生,Tau蛋白异常沉积。平均发病年龄63岁(46~83岁)。男多于女(约为2∶1)。早期起病症状有步态不稳、易跌跤、视物困难、视力模糊、复视、吞咽和发音困难,以单声音发音,认知功能障碍。中晚期可呈现典型表现:步态不稳,呈大步状态。双下肢在膝部处呈伸直僵硬状。转身时双下肢易交叉,容易跌跤。这种步态与PD患者的小步、急促行走、转身困难完全不同。构音不清、吞咽不便,咽反射亢进、舌肌硬、舌变小等延髓肌症状。颈部肌强直、头向上向后的位置,这与PD患者头前倾向不同。少数患者面肌呈焦虑、惊恐面容。仅少许患者(约1/5)有轻微的位置性和动作性震颤。有1/4患者有眼睑痉挛或面肌痉挛。1/6患者有手和足部的异常张力或痉挛性斜颈。常常合并有痴呆。本病尚无特殊治疗。复方左旋多巴制剂和多巴胺受体激动剂约在小部分患者中,可改善一些强直少动等PD样症状,但有效时间不长,数月或不到1年后效果不佳。

(三)皮质基底节变性 皮质基底节变性(corticobasal degeneration,CBD)是一种慢性进展性疾病,常以单侧肢体的少动性强直综合征、失用、肌张力障碍和姿势异常,眼球扫视运动和追随运动障碍等为主要表现,极少患者可出现"异肢症",具有特征性。病程为4~8年。男女均可受累,多见于在40~75岁之间。无家族史。

临床特征如下:①进展性病程;②CT或MRI检查未发现局灶性病变的证据;③病程持续时间不足10年;④发病呈明显的非对称性;⑤帕金森症候群(运动缓慢和强直);⑥运用障碍;⑦无家族性自主神经功能障碍和核上性麻痹;⑧左旋多巴治疗症状无明显改善。

第二节 舞蹈症

王 坚

舞蹈症(chorea)的舞蹈样动作是一种累及面、躯体、肢体肌的运动过度而不受意识控制的异常运动,表现为一种极快的不规则的跳动式和无意义的不自主动作。各受累肌群的快速收缩互不协调,致呈无目的的舞蹈样怪异动作,动作变幻不已,带有一定连续性,以影响肢体近端肌或远端肌为多见。舞蹈症在运动、情绪激动时加重,睡眠时消失。舞蹈症常有肌张力降低、肌力减退。

舞蹈症是由许多疾病造成的一个症状。从病因的角度分类如下:

1. 以舞蹈样动作为表现的脑部疾病

(1)脑部炎症性疾病:

1)病毒性脑炎:如昏睡性脑炎、HIV等病毒性脑炎;

2)细菌性感染;

3)螺旋体感染:如脑梅毒、莱姆(Lyme)病。

(2)脑部血管性疾病;

(3)颅内占位性疾病;

(4)CNS脱髓鞘性疾病;

(5)神经系统遗传性疾病:HD、棘红细胞增多性舞蹈症、毛细血管扩张性共济失调、肝豆状核变性等;

(6)颅脑外伤后。

2. 以舞蹈样动作为伴发症状的全身性疾病

(1)营养不良;

(2)代谢障碍性疾病:高钠血症、低钠血症、高糖血症(含高血糖性非酮症性脑病)等;

（3）内分泌功能障碍性疾病：甲状腺功能亢进等；

（4）肝病：肝性脑病等；

（5）肾性脑病；

（6）血液病：红细胞增多症等；

（7）结缔组织病；

（8）药源性或中毒性疾病。

一、小舞蹈症

小舞蹈症又称风湿性舞蹈症、感染性舞蹈症或Sydenham舞蹈症；是一种多见于儿童的疾病，常为急性风湿病的一种表现。其临床特征为不自主的舞蹈样动作，肌张力降低，肌力减弱，自主运动障碍和情绪改变。小舞蹈症目前已趋减少。

（一）病因和发病机制 本病与风湿病密切相关，它往往是风湿热的一种表现。多数人有A组链球菌感染史。易感儿童经A组β溶血性链球菌感染后，产生相应抗体，这类抗体错误地识别了尾状核、丘脑下核神经元的抗原，引起炎症反应而致病。

（二）临床表现 多数为亚急性起病。临床症状的多寡由病变的部位所决定。基底节的病变出现本病所特有的舞蹈样动作；小脑的病变出现肌张力降低和共济失调；皮质的病变则出现肌无力。舞蹈样动作的严重度和频度因人而异，常起于一肢，逐渐扩及一侧，再蔓延至对侧，若局限于一侧者称半侧舞蹈症。舞蹈样动作总以肢体的近端最严重，且上肢重于下肢。上肢各关节交替发生伸直、屈曲、扭转等动作；手指不停的屈伸和内收。与患者握手时，可发现其握力不均匀，时大时小，变动不已，称为“挤奶女工捏力征”（sign of milkmaid's grip）。下肢的不自主运动表现为步态颠簸，常常跌倒。躯干亦可绕脊柱卷曲或扭转。面肌的舞蹈样动作表现为装鬼脸，颜面表情举凡皱额、努嘴、眨眼、吐舌、挤眉等，变幻不已。舌肌、咀嚼肌、口唇、软腭及其他咽肌的不自主运动则引起舌头咬破、构语困难，以及咀嚼和吞咽障碍。头部亦可左右扭转或摆动。肌张力普遍降低，各关节可过度伸直。

（三）诊断 根据起病年龄，典型的舞蹈样动作、肌张力降低、肌力减退等症状，诊断并不困难。如有急性风湿病的其他表现（关节炎、扁桃体炎、心脏病、血沉增快等）则诊断更可肯定。有25%～30%的小舞蹈症患者，既无风湿热的其他证据，又无其他少见的可以引起舞蹈症的原因，这些患者实际上仍属风湿性舞蹈症，不过舞蹈样动作是风湿热的首现症状而已。

（四）治疗 首先应防治风湿热。风湿热确诊后应给予青霉素治疗，一般用普鲁卡因青霉素肌内注射，40万～80万U，每天1～2次，两周为一疗程。青霉素过敏者，可给予口服红霉素或四环素。

在舞蹈症发作期间应卧床休息，避免强光、嘈杂等刺激。床垫床围宜柔软，以免四肢因不自主运动而受伤。对不自主运动，可用氟哌啶醇，自每次0.5mg开始，每日口服2～3次，以后逐渐增加至不自主运动控制为止。亦可选用丁苯喹嗪25mg，每日口服2～4次。

本病预后良好，约50%的病例经3～10周的时间可自行恢复，但亦有持续数月或1年以上者。1/5～1/3的患者可在间隔不定的时间后再次复发。

二、慢性进行性舞蹈症

慢性进行性舞蹈症又称Huntington舞蹈症或亨廷顿病（Huntington disease，HD），是基底节和大脑皮质变性的一种显性遗传性疾病。其特征为慢性进行的舞蹈样动作和痴呆。HD是一种常染色体显性遗传病，外显率较高。HD基因的突变率较低，约为每代5/1 000 000。散发病例（即无阳性家族史）的HD约占整个HD患者的1%。

（一）病因和发病机制 致病基因*HTT*基因编码多聚谷氨酰胺蛋白基因可读框的5起始端有一个p.[CAG（胞嘧啶-腺嘌呤-鸟嘌呤）]$_n$的三脱氧核苷酸重复。多数正常人重复的拷贝数都低于30个；而在HD患者则出现了重复的扩增现象，拷贝数≥37个。*HTT*基因动态突变所对应的临床特点是具有遗传早发现象。

（二）病理 本病主要是侵犯基底节和大脑皮质。尾核及壳核受累最严重，小神经节细胞严重破坏，大神经节细胞仅轻度受侵。尾核皱缩并发生脱髓鞘改变，伴有明显的胶质细胞增生。大脑皮质（特别是额叶）也有严重损害，其突出的变化为皮质萎缩，特别是第3、5和6层的神经节细胞丧失及合并有反应性胶质细胞增生。

（三）临床表现 最主要的症状为舞蹈症及痴呆，于成年期起病后，症状不断进展。患者最初只诉述行动笨拙和不安，并可间歇性出现轻度的耸肩、手指的抽搐和扮鬼脸等不自主动作。随后，舞蹈样动作日益严重，此种不自主运动可侵犯面肌、躯干肌及四肢肌。舞蹈样动作是迅速的、跳动式的和多变的。舞蹈样动作不能自行克制，可因情绪紧张而加重，静坐或静卧时减轻，睡眠时完全消失。精神衰退出现于每一位患者，显示器质性智能障碍的特征，即记忆力减退和注意力不能集中等。本病一般都可持续10～20年，平均于起病后15～16年死亡。

（四）诊断 本病诊断一般都不难，主要依据是：①遗传性；②中年（35～40岁）起病；③舞蹈症状进行性加重；④进行性痴呆。但亦可有散发性病例。

基因诊断：主要采用PCR方法检测*HTT*基因中的CAG重复拷贝数。正常人不超过36个拷贝。对有家族史的可疑患者，必要时可进行（CAG）$_n$三核苷酸扩展大小的检测，若得40个以上的重复扩展，则可诊断HD。

（五）治疗

1. 心理治疗 要让患者帮助家族中其他患者与可能得病者树立信心，对于抑郁、焦虑的患者，可用抗抑郁药物。

2. 对舞蹈样运动的治疗 宜着眼于既能减少舞蹈样动作又能改善活动质量，可选用抑制或耗损多巴胺能性药物，包括舒必利、利培酮、丁苯那嗪以及氟哌定醇、奋乃静、匹莫齐特、丁酰苯、替沃噻吨(tiotixene)、氯丙嗪、氯氮平等。

3. 对运动过缓、运动不能-强直征群的治疗 可选用抗 PD 药物，如左旋多巴类等。

4. 智能减退者可用多奈哌齐、石杉碱甲等。

5. 对于自理生活困难者，加强护理，注意营养，防止褥疮等并发症。

三、妊娠舞蹈症

妊娠舞蹈症(chorea gravidarum)是一种少见的妊娠并发症，可能是一种晚发型的小舞蹈症，由妊娠激发。但也可能与妊娠高血压综合征有关。

本病最多见于 17～23 岁间的初产妇，再次妊娠可能复发。其发生率约为 2000～3000 次分娩中发生一次。往往在妊娠的前半期特别是首 3 个月发病。

本病的临床症状与较重型的小舞蹈症类似，当舞蹈样动作出现前数周往往先有头痛和性格改变。患者往往发生流产，舞蹈症可于妊娠期中或分娩后 1 个月内自行停止。

本病的治疗原则与小舞蹈症相同，妊娠舞蹈症因病死率较高，因此有人极力主张于全身情况开始衰竭前尽早终止妊娠。早期应用镇静剂可减轻症状和防止进展。

第三节 肌张力障碍

王 坚

肌张力障碍(dystonia)是一组由身体骨骼肌的促动肌和拮抗肌的不协调，并且间歇持续收缩造成重复的不自主运动和异常扭转姿势的症状群，故又称为肌张力障碍综合征(dystonic syndrome)。

【分类】

目前尚无肌张力障碍的统一分类。肌张力障碍的各种分类主要根据肌张力障碍的受累肢体和部位。

(一) 按肌张力障碍的范围分类(表 23-7-4)

表 23-7-4 按肌张力障碍范围分类

1. 局限性肌张力障碍(累及身体某一部分)	2. 节段性肌张力障碍(累及邻近数个部位)
(1) 眼睑部	(1) 颈部节段性肌张力障碍
(2) 口周部	(2) 纵轴节段性肌张力障碍
(3) 喉部	(3) 臂部节段性肌张力障碍
(4) 颈部	(4) 下身节段性肌张力障碍
(5) 前臂或手部	3. 偏身肌张力障碍
	4. 全身肌张力障碍

局限性肌张力障碍仅累及眼睑部肌群者，称眼睑痉挛；累及口周及下颌肌群者，则称为口下颌肌张力障碍；疾病累及喉部肌群称为痉挛性构音障碍；疾病累及颈部肌群称为痉挛性斜颈；疾病累及前臂和手部，称为书写性痉挛症。

节段性肌张力障碍累及颅和颈部两处肌群者，称之为颅部节段性肌张力障碍。

偏身肌张力障碍系指同侧上下肢的肌群受累，多为继发性原因所造成的。

全身肌张力障碍系指疾病累及 3 个或 3 个以上肢体伴躯干、颅、颈或延髓部肌群，如全身性的扭转痉挛(torsion spasm)。

(二) 按肌张力障碍病因分类 按病因分类可分为原发性和继发性肌张力障碍和肌张力障碍叠加综合征。

1. 原发性肌张力障碍

(1) 遗传性(常染色体显性或隐性遗传、X-性连锁隐性遗传)：发作性肌张力障碍，典型"特发性"扭转型肌张力障碍(单纯肌张力障碍、常染色体显性遗传、DYT 基因)等。成人起病的颈部和其他部位的局灶性肌张力障碍(DYT_7、18P)。多巴反应性肌张力障碍(基因位于染色体 14)。

(2) 散发性肌张力障碍。

2. 肌张力障碍叠加综合征(dystonia plus syndrome) 肌张力障碍合并其他神经疾病称之为肌张力障碍叠加综合征。肌阵挛性肌张力障碍。肌张力障碍伴帕金森综合征，家族性基底节钙化，神经棘红细胞增多症等。

3. 继发性肌张力障碍 由酚噻嗪类药、颅脑外伤、基底节肿瘤、代谢性疾病肿瘤、血管病、感染等造成。

【病因和发病机制】

原发性肌张力障碍的病因和发病机制一直不明确。从基底节环路的角度上，目前认为肌张力障碍可能为直接通路的过度激活所致。

Ozelius 等(1991)年在 9q32-34 发现了第一个原发性肌张力障碍致病基因(命名为 DYT1)，其编码蛋白为一个新的 ATP-结合蛋白，称为 TorsinA(功能与热休克蛋白密切相关)，此后发现该基因的 3 个碱基对的缺失导致 1 对谷氨酸残基的缺失，进而影响 TorsinA 蛋白的功能，但该蛋白的确切功能及在原发性肌张力障碍中的致病机制目前仍在研究中。

【流行病学】

肌张力障碍是一种较为常见的运动障碍，在所有运动障碍疾病中仅次于 PD。其发病率为：全身型为 0.2/10 万，局限性肌张力障碍为 2.4/10 万。患病率为：全身型 3.4/10 万，局限性肌张力障碍为 30/10 万。

【临床表现】

肌张力障碍的临床表现取决于受累的范围和部位。局

灶性肌张力障碍一般发生于成人，病情较稳定，很少会波及全身，但如果儿童期出现局灶性肌张力障碍，往往会逐渐进展，范围扩大，最终常演变为节段性和全身性张力障碍。

（一）头面部肌张力障碍　包括眼睑痉挛和口下颌肌张力障碍。前者好发于50岁以上的中老年人，女性多见，男：女为1：3。因眼轮匝肌的不自主收缩导致的双眼睑间歇或持久性不自主瞬目，常合并有头面其他部位的肌张力障碍动作。常在强光、风、空气污染、情绪紧张时加重。

口下颌肌张力障碍表现为张口、牙关紧咬、伸舌、噘嘴、缩唇、面部古怪表情，严重者可引起下颌脱臼或牙齿磨损等。也有学者将眼睑痉挛和口下颌肌张力障碍合称为Meige综合征。

（二）颈部肌张力障碍　是最常见的局灶性肌张力障碍。女性患者多见，占61%。平均发病年龄在50岁左右。颈部肌张力障碍主要表现为痉挛性斜颈（spasmodic torticollis）。

痉挛性斜颈是因颈肌的阵挛性或强直性不随意收缩而引起头部向一方强制性转动。临床表现各不相同。起病多甚缓慢，但亦可骤然急起者。单独一侧胸锁乳突肌收缩时引起头向对侧旋转，颈部则向对侧屈曲。两侧胸锁乳突肌同时收缩时则头部向前屈曲，称“颈前倾”。两侧颈夹肌及斜方肌同时收缩时则头部向后过伸，称“颈后倾”。不随意运动可因情绪激动而加重，当头部得到支持（如头部靠在椅背上或平卧）时则减轻，睡眠中完全消失。患者往往因随意运动，日常工作和社会活动发生障碍而影响情绪。除斜颈之外，有60%的患者出现头颈的不自主晃动和震颤，70%左右的患者合并有颈部局部的疼痛。

（三）痉挛性构音障碍　根据喉部肌张力障碍时声带所处的位置，可将痉挛性构音障碍分为内收型（47%）、外展型（18%）、外展型合并内收型（35%）。内收型导致声带无法控制的过度闭合，引起发音过程时常出现声音中断。

（四）肢体肌张力障碍　上肢的局灶性肌张力障碍中，任务特殊性局灶性肌张力障碍最为常见。表现为与书写痉挛（writer's cramp）、打字、进食、弹乐器等动作相关的肌张力障碍。

（五）躯干肌张力障碍　疾病初始阶段异常动作和姿位仅见于行走和奔跑时，但在疾病的严重阶段，躯干变形变得固定，在坐着或躺着的时候甚至也出现。

（六）偏身肌张力障碍　与其他类型的肌张力障碍不同的是，绝大多数偏身肌张力障碍均为继发性，在CT或MRI上基底节部位有相应的病灶。病因包括脑出血、脑梗死、产伤、头颅外伤等。

（七）扭转痉挛（torsion spasm）　又名扭转性肌张力障碍。临床上以肌张力障碍和四肢、躯干甚至全身的剧烈而不随意的扭转为特征。扭转痉挛是全身性肌张力障碍中的一种临床表现类型。扭转痉挛是原发性肌张力障碍中最有特征性的表现。年轻人发病多见，病初只表现局限性的肌张力障碍症状，以后波及全身，造成扭转痉挛。躯干及脊旁肌的受累则引起全身的扭转或作螺旋形运动是本病的特征性表现。常引起脊柱前凸、侧凸和骨盆倾斜。严重的患者可因不自主运动而不能从事正常的活动。起病年龄早（15岁以前）及自下肢起病者病情一般都要不断进展，最后几乎都发展成全身型，预后不良，多于起病后若干年死亡，但也有少数病例可长期不进展，甚至可自行缓解。

（八）多巴反应性肌张力障碍（dopa-responsive dystonia, DRD）　患病率在0.05/10万。DRD约占儿童起病的肌张力障碍的5%～10%。本病好发于6～16岁，但偶可累及婴儿或成人。女性多于男性。典型病例多在儿童起病，几乎总是先影响到下肢，然后波及全身其他部位，在病情较严重的阶段出现PD的临床特征，即动作迟缓和平衡障碍。症状具有波动性（晨轻暮重）。应用小剂量的多巴制剂后可获得显效。

【实验室检查】

*DYT1*基因、*GCH I*基因检测有助于特别类型的肌张力障碍的诊断。检测DRD的脑PET检查多巴胺转运体检查正常，借此可以与少年型PD鉴别。

【治疗】

由于大多数原发性肌张力障碍的病因未明，因此病因治疗有一定难度。目前的治疗也只是对症性治疗。如果能够明确某些继发性肌张力障碍的病因，则必须针对原发病因进行治疗。

（一）一般治疗　进行充分的疾病宣教和心理治疗，适当的物理疗法有时也有帮助。

（二）药物治疗　除了多巴制剂对DRD具有良好的疗效以外，其他原发性肌张力障碍的药物疗效个体差异很大。有15%的患者药物治疗几乎无效。此外，药物（包括安坦、巴氯芬、卡马西平、氯硝西泮等）仅对某些患者有效。

1. 复方多巴制剂　鉴于多巴制剂对DRD有显效且疗效恒定，故有学者主张对所有以全身型肌张力障碍起病的儿童患者均应该试用复方多巴制剂行诊断性治疗，以防止漏诊DRD。

2. 抗胆碱能药物（安坦、东莨胆碱）　回顾性的研究发现，抗胆碱能药物治疗原发性肌张力障碍中，50%的儿童患者和40%的成人患者可获中等程度或显著的疗效。安坦的用法为起始量2mg，逐渐加量。国外报道最高可达80mg，但抗胆碱能药物中枢和周围的不良反应常常使得剂量无法增加到有效的治疗剂量。

3. 巴氯芬　口服，起始剂量为5mg/d，最大剂量100mg/d。另有鞘内微泵持续注射的给药方法，起始用量为50μg/d，最大用量140μg/d。

4. 卡马西平　有关卡马西平治疗肌张力障碍的早期疗效曾令人鼓舞，在笔者诊治过的患者中也有部分患者可

获显效,但疗效个体差异非常大。

5. 氯硝西泮 近20%的患者治疗可获疗效,起始剂量为0.25mg/d,最大剂量4mg/d。

(三)肉毒毒素注射治疗 肉毒毒素已成功用于治疗各种肌张力障碍,尤其是各型局灶性肌张力障碍的首选治疗手段。肉毒毒素注射到局部肌肉后,可选择性作用于神经肌肉接头,抑制乙酰胆碱的释放,从而导致肌肉麻痹。持续数月至1年。注射后病情通常会复发,需要重复注射。

(四)手术治疗 对于上述内科治疗等其他治疗效果均不佳的全身型肌张力障碍患者,可考虑行脑立体定向手术。靶点可选苍白球或丘脑底核。方式有毁损和深部脑刺激。后者由于具有可逆性等优点,有逐渐取代前者的趋势。但由于手术本身具有一定的风险,可能会导致构音不清、吞咽困难、脑出血,加上疗效难以预测,因此要严格掌握手术指征。

第四节 抽动与震颤

王 坚

一、震 颤

引起震颤的原因非常复杂,本章节以引起震颤最常见的疾病"特发性震颤(essential tremor,ET)"为例说明。

(一)病因 ET又称为家族性震颤,约60%患者有家族史,呈现常染色性显性遗传特征。在65~70岁前出现外显。有人发现3q13上有的位点与本病有关。

(二)发病机制 ET的产生可能是外周肌梭传入和中枢自律性振荡器共同作用的结果。丘脑腹中间核是接受本体感觉传入的核,其神经元节律性爆发性放电活动可能起了关键作用,但本病病理解剖没有特异性改变。

(三)临床表现 ET可在任何年龄发病,一般认为起病年龄的分布为双峰特征,即在20~30岁和50~60岁这两个年龄段。平均起病年龄37~47岁。ET在普通人群中发病率为0.3%~1.7%,并且随年龄增长而增加。大于40岁的人群中发病率增至5.5%,大于65岁的人群中发病率为10.2%。男女无明显差异。

ET唯一的症状就是震颤,通常首先由双侧上肢开始,主要影响上肢,也可以影响头、腿、躯干、发声及面部肌肉,累及躯干和双侧下肢者少见。表现为姿位性震颤,可同时含有运动性、意向性或静止性震颤成分。震颤的频率为4~8Hz。起病时频率为8~12Hz,随着病程和年龄的增加,频率逐渐降低,幅度逐渐增加。震颤随年龄增长严重程度增加,以致完成精细活动的能力受到损害,可影响社会活动和生活能力。饥饿、疲劳、情绪激动和温度(高热、热水浴)等会加重震颤。饮用酒精后、睡眠时会缓解。

(四)诊断

1. 诊断标准

(1) 至少存在一侧上肢2级以上的姿势性震颤。

(2) 执行至少下列任务中的4项时出现2级以上的动作性震颤;或在执行2项任务时出现动作性震颤,其中1项任务震颤程度2级以上,另一项任务震颤程度3级以上。上述任务包括倒水、运用汤勺饮水、饮水、指鼻试验、阿基米德螺旋试验。

(3) 若震颤累及优势手,则震颤程度必须影响包括进食、饮水、书写、手部的精细动作等日常生活;若震颤累及非优势手,则不适用此条标准。

(4) 病程超过5年。

2. 排除标准

(1) 除齿轮现象外,不伴有其他神经系统体征。

(2) 存在引起精神性(心理性)震颤的因素。

(3) 正在或近期内服用过致震颤类药物(如锂盐、泼尼松、丙戊酸钠、哮喘吸入剂等),停用药物后症状消失。

(4) 起病前3个月内有CNS外伤史。

(5) 存在其他可引起震颤的疾病(如甲状腺功能亢进、肌张力障碍等)。

(6) (心因性)震颤。

(7) 急骤起病或病情呈阶梯式进展恶化。

(五)治疗 大多数ET患者仅有轻微的震颤,只有0.5%~11.1%患者需要治疗,其中不足50%患者用药物能很好地控制症状,其余患者对药物不敏感,治疗效果不佳,需要肉毒毒素注射或立体定向治疗。

1. 药物治疗

(1) 肾上腺β受体阻断药普萘洛尔对ET有肯定治疗作用。症状缓解者有50%~70%,幅度可以降低50%~60%,普萘洛尔的治疗效果与剂量呈相关性,国内用量为10mg/次,每日3~4次。普萘洛尔治疗的相对禁忌证是心功能不全、二度或三度房室传导阻滞、哮喘或其他支气管痉挛疾病、胰岛素依赖型糖尿病。新型肾上腺β受体阻断药也可应用。盐酸阿罗洛尔是新型的α、β受体阻断药,它的β受体阻滞作用是普萘洛尔作用的5~6倍,是治疗的新手段。治疗剂量为5~10mg每日两次。

(2) 扑米酮:若特发性患者同时存在慢性阻塞性气道疾病、心功能不全或周围血管病,禁忌用普萘洛尔则可首选扑米酮治疗。起始剂量用62.5mg每日1次。加量要慢,每2天增加62.5mg,直至达到治疗效果好而又无副作用为度。有效剂量在62.5~1000mg/d,一般250mg/d疗效佳且耐受性好。

如果上述药物疗效欠佳,推荐的二线药物包括:加巴喷丁、托吡酯、阿普唑仑、阿替洛尔、索他洛尔、氯硝西泮。

2. A型肉毒毒素注射 A型肉毒毒素阻滞周围神经末梢释放乙酰胆碱,导致一定程度的肌无力,对67%的患

23

者有效。

3. 立体定向丘脑手术能显著减轻特发性震颤，丘脑腹中间核高频电深部刺激治疗效果优于或等同于毁损术。用长期高频刺激的电极种植于丘脑腹中间核，疗效显著，而副作用风险轻微。

二、抽　动　症

抽动秽语综合征（Gilles de la Tourette syndrome，Touretts syndrome，GDLT）是一种儿童起病的慢性动作性和发声性抽动症。可伴有多种行动异常、强迫观念、人格障碍。也可伴有注意力缺陷多动症。

（一）病因　病因不清。尽管抽动秽语综合征有许多患者无明显家族史，且遗传机制不清，但可能与多基因遗传引起的脑内单胺递质障碍有关，性激素代谢和免疫因素也可能参与发病。

（二）临床表现　抽动秽语综合征的年发病率为（0.5～1）/10万。成人的患病率男性为0.77%，女性为0.22%，男性比女性好发。起病年龄为2～15岁，平均7.2岁。确诊为抽动秽语综合征平均年龄为16岁。从起病至确诊平均为10年。抽动秽语综合征起病形式多样，51%患者以单个抽动起病，其余49%以多形性抽动起病。最常见的起病症状为眼睑抽动（占42.1%），其他依次为头部抽动（20.2%）、发出声响或词语（19.3%）、扮鬼脸（11.7%）、肩部抽动（8.3%）、口吃（7.6%）和秽语（6.2%）。

抽动秽语综合征的抽动症状临床上可表现为单纯动作性抽动、动作-发声性抽动、单纯发声性抽动、复杂动作性抽动和复杂发声性抽动（包括模仿言语、重复言语和秽语）。

抽动秽语综合征是一种长期的慢性疾病，有3%左右的患者可自行缓解，但大多数患者需用药物控制症状，预后良好。少数患者在成人期有不同程度的自伤行为、攻击行为、学习能力下降和强迫观念和行为等。

（三）诊断与鉴别诊断　在青少年或儿童中，面、肢体、颈和上半身先后出现急速、不自主、多发的抽动和（或）发声。仅能短时间主观抑制、睡眠中消失时应考虑本病。必须与习惯性多动，不安腿综合征等相区别。

（四）治疗　治疗前应首先确定治疗的目标症状。目标症状就是指对患者日常生活影响最大的症状。抽动常常是治疗的目标症状，然而有时有些患者的目标症状是强迫观念和行为、注意力缺陷多动症、人格改变等。

一般治疗：医师应对患者及其家长和老师解释抽动症、注意力缺陷多动症、强迫思维和行为的性质，耐心教育，重新安置学生在学校的教学环境，提供必要心理教育和治疗。药物治疗：如果抽动症的症状严重影响日常学习和生活，则应考虑药物治疗。剂量宜个体化，从小剂量开始，逐渐加量，以能稳定控制症状的最小剂量维持。

1. 抽动的治疗　由于抽动症状本身存在波动，因此用各种药物治疗要严密观察，而且用药时间宜长，减药过程要十分缓慢。

（1）神经安定类药：①氟哌啶醇是控制抽动最有效的药物之一，有效率达80%左右，但其不良反应（尤其是镇静）较其他神经安定类药物多。②匹莫齐特：可明显减少抽动的严重度和频度，疗效较氟哌啶醇稍差，不良反应出现的程度相仿，但频度低。③苯酰类抗精神病药泰必利（又称硫必利）。本药与多巴胺D_2受体结合，抑制中脑边缘系统多巴胺能受体。用法为：口服，每日100～300mg，以后逐渐增加至300～600mg。头昏、嗜睡、恶心等不良反应不严重。④氟奋乃静控制抽动的疗效较氟哌啶醇稍差，可对氟哌啶醇无效者有效，与氟哌啶醇联合用药无效，不良反应较大。

（2）丁苯那嗪：可应用于氟哌啶醇等药物疗效欠佳的情况。

（3）可乐定：可乐定与氟哌啶醇控制抽动的疗效相仿，有经皮贴剂。

（4）肉毒杆菌毒素：局部肌内注射肉毒杆菌可治疗一些肌肉不随意收缩。

2. 抽动症和抽动秽语综合征伴发注意力缺陷多动症的治疗

（1）中枢兴奋剂：例如哌醋甲酯，又称利他林，是治疗原发性注意力缺陷多动症的有效药物。

（2）三环类抗抑郁剂：有报道发现丙咪嗪治疗注意力缺陷多动症伴抽动症患儿可有良好疗效。

（3）可乐定：可乐定除了可有效地控制抽动症状，对抽动症伴发的注意力缺陷多动症状也可有效。

3. 抽动秽语综合征伴发的强迫观念和行为的治疗首选氟西汀或氯丙咪嗪。

参考文献

1. 中华医学会神经病学分会帕金森病及运动障碍学组.原发性震颤的诊断和治疗指南.中华神经科杂志，2009，42：571-574.

2. 徐启武，蒋雨平.临床颅脑病学.天津：天津科学技术出版社，2003：606-652.

3. Schapira AH，Jenner P. Etiology and pathogenesis of Parkinson's disease. Mov Disord，2011，26：1049-1055.

4. Fox SH，Katzenschlager R，Lim SY，et al. The Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Review Update：Treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. Mov Disord，2011，26 Suppl 3：S2-S41.

5. Jankovic J. Parkinson's disease：clinical features and diagnosis. Journal of neurology，neurosurgery，and psychiatry，2008，79：368-376.

第八章　发作性疾病

第一节　癫　　痫

洪震　虞培敏

一、概　　述

癫痫(epilepsy)是一组由于脑部神经元异常过度放电所引起的突然、短暂、反复发作的CNS功能失常的慢性疾病和综合征。按照异常放电神经元涉及部位和放电扩散范围的不同，临床上可表现为不同的运动、感觉、意识、自主神经等不同的功能障碍，或兼而有之。一次神经元的突然异常放电所致短暂过程的神经功能障碍称为癫痫发作(tpileptic seizure)，是脑内神经元过度和(或)超同步化异常电活动的临床表现。2005年国际抗癫痫联盟(ILAE)对癫痫的定义作了修订：癫痫是一种脑部疾病，其特点是持续存在能产生癫痫发作的脑部持久性改变，并出现相应的神经生物认知、心理学以及社会学等方面的后果。

【流行病学】

全人群癫痫患病率的研究相对较少。在发达国家，初次诊断原发性癫痫的全人群年发病率为(20～70)/10万。发展中国家癫痫的发病率大约是发达国家的2～3倍。

我国大规模人群调查的资料显示，癫痫的年发病率农村和城市分别为25/10万和35/10万，处于国际中等水平。癫痫患病率为0.9‰～4.8‰，与发展中国家相比处于较低水平。

癫痫的死亡率据国外报道为(1～4.5)/10万，我国报道为(3～7.9)/10万。每年有0.1%的癫痫患者因癫痫而死亡，死亡率在不同年龄组中几乎相同。由于癫痫不作为单独的疾病列入死亡登记表的"死因"，有关癫痫的死亡率数据并不可靠。近年来采用标化死亡比(SMR)比较癫痫人群与一般人群死亡的情况，更能准确地反映癫痫的严重程度。

我国近期完成的癫痫管理示范项目中发现，癫痫患者的主要死因是伤害(30%)和卒中(30%)，而恶性肿瘤、肺炎和心肌梗死分别占15%、6%和5%。肺炎、伤害、卒中和恶性肿瘤的SMR分别为21.3、12.2、7.0和1.6。中国西部农村的研究结果显示，总体SMR为4.92，死亡原因包括溺水(45.1%)，SUDEP(14.7%)，癫痫持续状态(6.9%)与恶性肿瘤(6.9%)。

【病因】

癫痫按照病因可分为原发性、症状性和隐源性三种类型。

(一)原发性癫痫　又称特发性癫痫，通过详细询问病史与体格检查以及目前所能做到的各种辅助检查仍未能找到引起癫痫发作的原因，可能与遗传因素有关，约占全部癫痫的2/3。

(二)症状性癫痫　任何局灶性或弥漫性脑部疾病，以及某些全身性疾病或系统性疾病均可引起癫痫。癫痫发作只是脑部疾病或全身性疾病的一个症状。该型约占癫痫患者总数的23%～39%。

1. 局限或弥漫性脑部疾病

(1) 先天性异常：染色体畸变、脑穿通畸形、小头畸形、先天性脑积水、胼胝体发育不全、脑皮质发育不全等。

(2) 头颅损伤：颅脑外伤和产伤。

(3) 炎症：CNS细菌、病毒、真菌、寄生虫、螺旋体等感染，以及AIDS的神经系统并发症。

(4) 脑血管病：脑动静脉血管畸形、脑动脉粥样硬化、脑栓塞、脑梗死、脑出血、脑动脉硬化性脑病等。

(5) 颅内肿瘤：原发性脑胶质瘤、脑膜瘤、脑转移性肿瘤。

(6) 代谢遗传性疾病：如结节硬化症、脑-面血管瘤病、苯丙酮尿症等。

(7) 变性病：如AD等。

2. 全身或系统性疾病

(1) 缺氧：CO中毒，麻醉意外等。

(2) 新陈代谢及内分泌障碍：尿毒症、高尿素氮血症、肝性脑病、低血糖、碱中毒、甲状旁腺功能亢进、水潴留等。

(3) 心血管疾病：心脏骤停、高血压脑病等。

(4) 高热：热性惊厥。

(5) 子痫。

（6）中毒：乙醇、醚、氯仿、樟脑、异烟肼、卡巴唑、重金属铅、铊等中毒等。

（三）隐源性癫痫　指目前尚未找到肯定致病原因的癫痫。但随着科学技术的发展，尤其是基因和分子医学的广泛应用和快速发展的情况下，隐源性癫痫将日趋减少。在 2009 年 ILAE 分类中，该定义已被“未知的病因”取代。

【发病机制】

癫痫发作的类型十分复杂，但共同点是脑内某些神经元的异常持续兴奋性增高和阵发性放电。这些神经元兴奋性增高的原因以及这些兴奋性如何扩散至今尚不清楚，但突触间兴奋性传递障碍可能与之有关，主要有如下假设：

1. 神经递质的失平衡　可能是癫痫发生的原因，如 γ-氨基丁酸（GABA）是 CNS 主要的抑制性递质，谷氨酸则是兴奋性递质，这两种递质受体功能的失平衡是导致癫痫的主要递质基础，这两种受体功能的失平衡又因神经元突触传递的离子通道异常所致。

2. 轴突发芽（axonal sprouting）　可能是神经元异常放电的形态学基础，海马硬化的病理改变中发现有苔藓状纤维发芽（MFS）现象。MFS 使齿状回的颗粒细胞间建立了返回性兴奋性突触回路。局部外伤或药物刺激可能促使皮质 MFS 的形成，从而在神经元间形成返归性兴奋性突触回路而促使痫样活动发生。

3. 遗传因素　是癫痫发生的内因，许多癫痫患者有家族倾向。许多研究已证明了某些癫痫的遗传基因和基因定位。良性家族性新生儿惊厥（BFNC）由位于 20q13.3 和 8q24 上的钾通道基因 *KCNQ2* 和 *KCNQ3* 基因突变所致。常染色体显性遗传夜发性额叶癫痫（autosomal dominant frontal lobe epilepsy，ADNFLE）与位于 20q13.2 上编码烟碱型乙酰胆碱受体（nAchR）α4 亚单位的 Ca^{2-} 通道基因（*CHRNA4*）突变有关。近期的研究还发现特发性颞叶癫痫与钾通道基因改变的关系也十分密切。家族性伴发热惊厥的全身型癫痫（$GEFS^-$）与 2q24-q33 上的 *SCN1A*、*SDN2A*、*SCN3A* 基因簇和 19q13.1 上编码 Na^- 通道亚型 $β_1$ 亚单位的基因（*SCN1B*）突变有关；另外有研究发现该综合征还与 GABA 受体变异有关，特别是编码 $GABA_A$ 受体 $γ_2$ 亚单位的 *GABRG2* 基因突变是目前较肯定的与 $GEFS^-$ 发生有关的遗传学证据。此外，家族性成年肌阵挛发作与 8q、19q*SCN1B* 基因突变有关，良性中央回发作与 16q 等部位的基因异常有关。

4. 离子通道病学说　越来越多的研究表明，离子通道的改变是引起神经元内在兴奋性不平衡的物质基础。大部分遗传性癫痫的分子机制为离子通道或相关分子的结构或功能改变。离子通道改变在继发性局灶性癫痫的发病中也起重要作用。目前已明确的与癫痫密切相关的离子通道有钾通道、钠通道、钙通道和配基门控型通道异常（表 23-8-1）。

表 23-8-1　部分已知离子通道相关的单基因及多基因遗传性癫痫

癫痫类型	致病基因	基因产物
单基因遗传性癫痫		
良性家族性新生儿癫痫（BFNS）	*KCNQ2*、*KCNQ3*	M 型钾通道 Q2、Q3 单位
良性家族性新生儿婴儿癫痫（BFNIS）	*SCN2A*	Ⅱ型钠通道 α 亚单位
伴热性癫痫发作的全面性癫痫附加症（$GEFS^-$）	*SCN1B*、*SCN1A*、*SCN2A*、*GABAG2*	钠通道 β 亚单位，Ⅰ型Ⅱ型钠通道 α 亚单位，$GABA_A$ 受体亚单位
婴儿重症肌阵挛癫痫（SME）	*SCN1A*	Ⅰ型钠通道 α 亚单位
常染色体显性遗传性夜间性额叶癫痫（ADNFLE）	*CHRNA4*、*CHRNB2*	烟碱型乙酰胆碱受体 $α_1$、$β_2$ 亚单位
青少年肌阵挛性癫痫（JME）	*GABRA1*	GABA α 亚单位
常染色体遗传性伴听觉特征的部分性癫痫（ADPEAF）	*LGI1*	富亮氨酸胶质瘤失活蛋白
多基因遗传性癫痫		
特发全面性癫痫（IGE）	*CLCN2*、*GABRD*	氯离子通道，GABA δ 亚单位
儿童失神性癫痫（CAE）	*CACNA1H*	T-型钙通道
青少年肌阵挛癫痫（JME）	*BRD2*、*EFHC1*、*EFHC2*	转录调节因子，钙感受器

除上述因素外，免疫机制亦参与其发生，可能系自身抗体与神经细胞突触传递中的受体结合，导致受体破坏、再生和轴突发芽而使兴奋通路错误传递。

【病理】

癫痫的病因错综复杂，病理改变亦呈多样化。癫痫病理改变可分为引起癫痫发作的病理改变（病因）和癫痫发作引起的病理改变（后果）。

关于癫痫的病理研究大部分来自 RE 患者手术切除的病变组织，在这类患者中，海马硬化（hippocampal sclerosis，HS）具有一定的代表性。HS 又称阿蒙角硬化（ammon horn sclerosis，AHS）或颞叶中央硬化（mesial temporal

sclerosis，MTS），它既是癫痫反复发作的结果，又可能是导致癫痫反复发作的病因。肉眼观察表现为海马萎缩、坚硬；组织学表现为双侧HS病变多呈现不对称性，往往发现一侧有明显的HS表现，而另一侧海马仅有轻度的神经元脱失；此外，也可波及海马旁回、杏仁核、钩回等。镜下典型表现是神经元脱失和胶质细胞增生，且神经元的脱失在癫痫易损区更为明显，比如CA1区、CA3区和门区。

苔藓纤维出芽是HS患者另一重要的病理表现。颗粒细胞的轴突称为苔藓纤维，正常情况下只投射至门区及CA3区，反复癫痫发作触发苔藓纤维芽生，进入齿状回的内分子层（主要是颗粒细胞的树突）和CA1区，形成局部异常神经环路，导致癫痫发作。

而对于非HS的患者，反复的癫痫发作是否一定发生神经元脱失等海马的神经病理改变，尚无定论。国外有学者收集癫痫患者的尸检标本发现，长期反复发作的癫痫患者并不一定有神经元显著的脱失。随着分子生物学等基础学科的迅速发展，癫痫发作所引起的细胞超微构架损伤及分子病理机制将逐步清晰。

【癫痫的分类】

国际抗癫痫联盟（ILAE）于1981年和1989年分别提出了癫痫发作的临床及脑电图分类（classification of epileptic seizures）和癫痫与癫痫综合征的分类（classification of epilepsies and epileptic syndromes）。这一分类因其方便实用至今仍在临床工作和国际交流中使用。

（一）癫痫发作的临床及脑电图分类（ILAE，1981）

Ⅰ．部分性发作（局灶性、局限性发作）

单纯部分性发作（无意识障碍）

复杂部分性发作（有意识障碍，有时从单纯部分性发作开始）

部分性发作发展至继发全身性发作（可以是全身强直-阵挛、强直或阵挛发作）

Ⅱ．全身性发作（非局限开始的发作）

失神发作肌阵挛发作（单一或多发）

阵挛发作

强直发作

强直-阵挛发作

失张力发作

Ⅲ．不能分类的癫痫发作

以上每类都有多种亚型。

（二）癫痫和癫痫综合征的分类（ILAE，1989）

Ⅰ．与部位相关（局灶性、限局性、部分性）癫痫及综合征

A．特发性（起病与年龄有关）

1．具有中央、颞区棘波的良性儿童癫痫

2．具有枕叶爆发的儿童癫痫

3．原发性阅读性癫痫

B．症状性

1．慢性进行性部分性癫痫状态

2．以特殊状态诱发发作为特征的综合征

（1）颞叶癫痫

（2）额叶癫痫

（3）顶叶癫痫

（4）枕叶癫痫

Ⅱ．全身性癫痫及综合征

A．特发性（起病与年龄有关）

1．良性家族性新生儿惊厥

2．良性新生儿惊厥

3．良性婴儿肌阵挛癫痫

4．儿童失神癫痫

5．青少年失神癫痫

6．青少年肌阵挛癫痫

7．具有大发作的癫痫

8．醒觉时具有大发作（GTCS）的癫痫

9．其他全身特发性癫痫

10．以特殊状态诱发发作的癫痫

B．隐源性或症状性

1．West综合征（婴儿痉挛症）

2．Lennox-Gastaut综合征

3．肌阵挛站立不能性癫痫

4．肌阵挛失神癫痫

C．症状性

1．非特殊病因

（1）早期肌阵挛性脑病

（2）早期婴儿癫痫性脑病伴有爆发抑制（大田原综合征）

（3）其他症状性全身性癫痫

2．特殊综合征（合并于其他疾病的癫痫发作，包括有发作及以发作为主要症状的疾病）

Ⅲ．不能确定为限局性或全身性的癫痫及综合征

A．兼有全身性和局限性发作

1．新生儿发作

2．婴儿严重肌阵挛癫痫（Dravet syndrome）

3．慢波睡眠期持续棘-慢复合波癫痫（ESES）

4．获得性癫痫性失语（Landau-Kleffner综合征）

5．其他不能确定的癫痫

B．未能确定为全身性或局限性者，在临床及脑电图所见不能确定为全身性或局限性的全身强直-阵挛发作，如很多睡眠期的GTCS。

Ⅳ．特殊综合征

1．与情况相关的发作

（1）热性惊厥

（2）仅发生于急性代谢性或中毒性事件的发作，如酒精中毒、药物、子痫、非酮性高甘氨酸血症

2．发作或孤立癫痫状态

上述分类方案，在临床应用很难将有些发作归入某一发作类型，随着近年来基因学与分子生物学，中枢神经递

质、分子电生理及临床电生理等学科的发展，ILAE 于 2001 年又提出了修改上述方案的建议，新方案总结了癫痫学研究的进展，更为全面与完整，有 5 个层次：①发作期症状学：根据标准描述性术语对发作时的症状进行详细的描述；②发作类型：确定患者的发作类型，如有可能应明确大脑定位，如为反射性发作需指明特殊的刺激因素；③综合征：进行癫痫综合征的诊断；④病因：如可能根据经常合并癫痫或癫痫综合征的疾病分类确定病因，或症状性癫痫的特殊病理基础；⑤损伤：评价癫痫造成损伤的程度。2009 年 ILAE 又提出了“发作和癫痫分类框架的术语和概念修订”。

二、癫痫发作的临床表现和治疗

【癫痫发作的临床表现】

癫痫发作大多具有短时、刻板和间歇反复发作等特点，各类发作既可单独地或不同组合地出现于同一个患者身上，也可在起病初期表现为一种类型的发作，以后转为另一类型，例如，在儿童期出现的失神发作可在青春后期转为全身-强直阵挛性发作；也有起初为全面性发作，以后发生复杂部分性发作等。介绍临床上常见的几种发作类型，为便于理解，仍沿用 ILAE 1981 年发作分类。

（一）全面性强直-阵挛性发作（general tonic clonic seizure，GTCS） 患者突然神志丧失并全身抽搐发作，可为原发性或继发性，但大部分属继发性。按症状经过可分为三期。

1. 先兆期　部分继发性发作的患者在发作前一瞬间可出现一些先兆症状，分为感觉性（如上腹部不适，胸、腹气上升、眩晕、心悸等），运动性（如身体局部抽动或头、眼向一侧转动等）或精神性（如无名恐惧，不真实感或如入梦境等）。先兆症状极为短暂，有的甚至不能回忆。先兆症状常可提示脑部病灶的位置。原发性发作的患者常缺乏先兆症状。

2. 抽搐期　患者突然神志丧失，发出尖叫声，跌倒，瞳孔散大，光反应消失。又可分为两期：

（1）强直期：全身肌肉强直性收缩，颈部和躯干前屈转为反张，肩部内收，肘、腕和掌指关节屈曲，拇指内收，双腿伸直，足内翻。由于呼吸肌强直收缩，呼吸暂停，脸色由苍白或充血转为青紫，双眼上翻，持续约 20 秒左右。先自肢端呈现细微的震颤，震颤幅度逐渐增大并延及全身，即进入阵挛期。

（2）阵挛期：全身肌肉屈曲痉挛，继之有短促的肌张力松弛，呈现一张一弛交替性抽动，形成阵挛。发作过程中阵挛频率逐渐减少，松弛时间逐渐延长。持续约 1～3 分钟，出现最后一次强烈痉挛后，抽搐突然停止。在此期内，由于胸部的阵挛活动，气体反复由口中进出，形成白沫。若舌或颊部被咬破，则口吐血沫。

3. 痉挛后期或昏睡期　在此期间，患者进入昏睡状态。在最后一次明显的痉挛后 5 秒有时可有轻微短暂的强直性痉挛，但以面部和咬肌为主，造成牙关紧闭并有再次咬破舌头的可能。在最后一次痉挛到第二次肌肉强直期之间全身肌肉松弛，包括括约肌在内，尿液可能自尿道流出造成尿失禁。呼吸渐趋平稳，脸色也逐渐转为正常，患者由昏迷、昏睡、意识模糊而转为清醒。此期长短不一，经数分钟至数小时不等。醒后除先兆症状外，对发作经过不能回忆，患者往往感到头痛、头昏、全身酸痛乏力。少数患者在发作后还可能出现历时长短不等的精神失常。

（二）全脑性非惊厥性发作　临床主要见于儿童或少年，有以下几种发作形式：

1. 失神发作（absence seizure）　以 5～10 岁起病者为多，15 岁以后发病者极少。发作时表现为短暂的意识丧失，一般不会跌倒，亦无抽搐。患儿往往突然停止原来的活动，中断谈话，面色苍白，双目凝视无神，手中所持物件可能跌落，有时头向前倾，眼睑、口角或上肢出现不易觉察的颤动。有时眼球有向上约 3 次/秒的颤动，也可能机械地从事原先的活动。一般持续 6～20 秒，极少超过 30 秒，发作突然停止，意识立即恢复。发作无先兆，亦不能回忆发作经过。

因为发作时间短暂，常不易被人发觉。部分儿童因进食时发作，碗筷经常跌落或玩耍时玩具落地而引起家长注意。临床经过一般良好，智力不受影响，但发作频繁，一天可达数十次以至百余次，会影响学习。通常至青春期停止发作，也有部分转为全身强直-阵挛性发作。

失神发作的诊断标准为：①反复发作的短暂失神，深呼吸容易诱发；②脑电图上有弥漫性双侧同步的 3Hz 棘-慢波。

全身强直-阵挛性发作患者在服用抗癫痫药后没有惊厥发作，但有先兆或短暂意识不清时，应认为是强直-阵挛发作的不完全发作而不能视为失神发作。15 岁以后发生失神发作时应首先考虑颞叶癫痫。年长者还应注意与 TIA 鉴别。

2. 非典型失神发作（atypical absence seizure）　肌张力的改变要比典型失神发作明显，发作和停止并不十分突然。脑电图上表现为不规则 2.5Hz 以下的棘-慢波，往往为不对称或不同步的。

3. 失张力性（松弛性）发作（atonic seizure）　为一种复合性发作，多见于儿童，表现为突然意识障碍和肌张力消失，发作结束后意识很快恢复，肌张力消失可能使患者跌倒于地。

4. 肌阵挛性发作（myoclonic seizure）　亦为一种复合性发作。以头部及上肢肌肉为主的双侧节律性肌阵挛抽动，频率为 3Hz，与脑电图上棘-慢波或多棘-慢波的频率一样，且与棘波同步。

（三）单纯部分性发作（simple partial seizure）　为大脑皮质局部病灶引起的发作，通常由于损害的区域不同而

引起不同的表现类型，患者意识常保持清醒。部分患者的单纯部分性发作可发展成为全身性发作。

1. 单纯体感性发作　指躯体感觉性而非内脏感觉性发作，往往局限于或先从一侧口角、手指或足趾开始的短暂感觉异常，表现为麻木、触电感或针刺感，偶尔发生温热感、动作感或感觉确失。疼痛感则极为罕见。最近有一些儿童病例发生足底、足趾、腕及小腿关节发作性疼痛的报道。病灶一般在对侧大脑半球中央后回。如果痫性活动延及其他区域，会产生运动性发作甚至于全身性发作。

2. 单纯运动性发作　多从一侧口角、手指或足趾开始或局限于该处的强直性或阵挛性抽搐，由对侧中央前回神经元的异常放电所引起。发作时意识并不丧失。持久或严重的局限性运动性发作时常在发作后遗留暂时性的局部瘫痪（Todd瘫痪）。局部抽搐偶可持续数小时、数天，甚至数周，局限性运动性发作连续不断而患者意识始终清醒者称为部分性癫痫持续状态（epilepsia partialis continua）。

3. 扩延性发作（Jacksonian）　局限性单纯体感性或运动性发作，可按其感觉或运动代表区在大脑中央后回或前回的分布顺序缓慢移动，甚至扩散至对侧半身。有时局限性体感性发作不仅先有局部感觉异常，沿中央后回扩展至一侧半身，而且可以越过中央沟扩展至中央前回出现部分运动性发作。若放电再通过大脑皮质下的联系纤维而导致双侧大脑半球的弥漫性放电时，就发展成继发全身性惊厥发作，此时患者的意识丧失。若局限性发作很快转化为全身性发作，这种部分性发作或感受就成为“先兆”。有时扩延非常迅速，正如前述，甚至于患者还来不及“感受”或“意识”到有先兆时即失去意识、出现四肢抽搐，醒后不能回忆，临床医师常难以区别究竟为原发性还是继发性发作，有时也难于区别究竟是部分性发作还是全身性发作。

4. 其他感觉性发作　有视觉性发作、听觉性发作、眩晕性发作、嗅觉性发作和味觉性发作等。

5. 混合性发作　一种以上的上述发作形式。

（四）复杂部分性发作（complex partial seizure）　多数自简单部分性发作开始，随后出现意识障碍、自动症（automatism）和遗忘，也有发作开始即有意识障碍。由于症状复杂，病灶常在颞叶及其周围，涉及边缘系统，故又称精神运动性发作、颞叶癫痫或边缘（脑）发作。这一类型的发作，多以意识障碍与精神症状为突出表现。患者在发作时与外界突然失去接触，精神模糊，出现一些无意识的动作（称为自动症），如咂嘴、咀嚼、吞咽、舔舌、流涎（口咽自动症），反复抚摸衣扣或身体某一部位，或机械地继续其发作前正在进行的活动，如行走、骑车或进餐等。有的表现为精神运动性兴奋，例如突然外出、无理吵闹、唱歌、脱衣裸体、爬墙跳楼等。每次发作持续达数分钟或更长时间后，神志逐渐清醒，对发作情况多数无记忆。也可能表现为单纯部分性发作中出现精神症状，接着就与外界失去接触，并出现自动症。发作停止后，对于自动症以前出现的一些症状，常常能回忆。复杂部分性发作可以发展为全身强直-阵挛性发作。脑电图上最典型的表现为在一侧或双侧颞前部有棘波或尖波发放。由于致病灶常在颞叶内侧面或底面，有时头皮电极不易见到痫样放电而表现为阵发性 θ 波活动。睡眠描记、蝶骨电极或鼻咽电极可使局灶性棘波或尖波的阳性率增高。部分患者的异常放电灶位于额叶。

（五）癫痫持续状态

1. 癫痫持续状态的定义及进展　癫痫持续状态（status epilepticus，SE）是一种严重威胁生命的神经急诊，由各种病因所致大脑自身稳定的痫性发作抑制机制障碍的临床综合征，临床表现为持续性发作或反复发作伴间歇期意识功能不恢复，传统认为持续时间＞30 分钟。Mayer（2002）提出发作持续＞10 分钟或间歇性发作＞30 分钟的标准；Treiman（1998）提出发作持续 10 分钟以内是控制发作和减少耐药性的最佳时机。Lowenstein 等（1999）提出了SE 的实用性定义：成年和 5 岁以上儿童一次全身惊厥性发作持续或反复发作 2 次以上＞5 分钟，且意识不完全恢复。这与 SE 的传统概念并不相矛盾，前者有利于指导及时和有效的临床治疗，后者更有利于评价各种 SE 的流行病学、病理生理、疗效和预后。对于难治性癫痫持续状态（refractory status epilepticus，RSE），目前尚无公认的诊断标准，多数人认为 RSE 指 SE 对 2～3 种一线抗癫痫药物（安定类和苯妥英钠等）治疗无效，发作时间超过 1～2 小时。

2. SE 分类　SE 的发作形式如同癫痫发作一样，分为多种类型。根据临床发作时有无明显的骨骼肌收缩表现，将 SE 分为惊厥性（convulsive status epilepticus，CSE）与非惊厥性（non-convulsive status epilepticus，NCSE）；根据病因不同，ILAE 将 SE 分为：①急性症状性；②远期症状性；③特发性；④隐匿性；⑤未分类等。

（六）难治性癫痫　大多数癫痫患者的发作可获得满意的控制，但有 30%～40%癫痫患者经适当的抗癫痫药物（anti-epileptic drugs，AEDs）治疗一定时期后仍未达到无发作，即难治性癫痫（refractory epilepsy，RE）。ILAE 于 2010 年达成了对耐药性癫痫的定义：两种正确选择、可耐受的 AEDs 经足够疗程及剂量的单药或联合治疗后仍未能控制发作的癫痫。以上定义仅适用于作出评估的时间点，并不意味着该患者在进一步抗癫痫治疗后永远达不到无发作。这是与 RE 的区别之一。此外，耐药性癫痫患者可进入癫痫手术的评估与筛选，若癫痫手术仍无法控制发作，则成为真正的 RE。癫痫频繁发作、AEDs 长期使用、社会歧视等不仅给 RE 患者带来躯体损害，也使其产生了严重的社会行为、心理和精神障碍，影响了患者学习、就业、婚育，显著降低了患者的生活质量。因此，探讨 RE 病因、早期预测和干预 RE 等研究已成为学术界关注的热点。

三、癫痫的辅助检查

（一）脑电图　脑电图检查已成为癫痫的诊断和分型

必不可少的检查方法，还广泛应用于指导选用抗癫痫药、估计预后、手术前定位，并用于阐明癫痫的病理生理。发作时记录的脑电图诊断意义最大，但这种机会甚少，大多只能在发作间歇期对患者进行脑电图检测。一次发作间歇期记录，历时20～40分钟，发现癫痫样电活动的概率约50%，故不能据此作为诊断有无癫痫的手段。发作间歇期放电与发作时的放电有很多不同，前者持续时间短（一般不超过2～3秒），甚至单个散在出现，波形整齐，不伴临床发作且波形可与后者完全不同，出现范围也不如后者广泛；后者持续时间长（通常在数十秒以上甚至数分钟），包括节律性重复性成分，波形不如前者放电整齐，出现范围广泛，常合并临床发作。

脑电图可用于鉴别发作类型和明确致痫灶部位，常规脑电图多次重复记录，并结合缺睡诱发和睡眠记录，可使阳性率增加至85%左右，其余15%的患者，需应用长时监测（long-term monitoring，LTM）的方法来获取更多的信息，个别复杂部分性发作的患者甚至需要做脑深部电极记录方能确诊。除去某些特殊类型如儿童失神发作和婴儿痉挛症外，由于头皮电极所记录到的癫痫样电活动可能不来自皮质，而为远处病灶的传播所致，常规记录有其性能上的局限性。

23

视频脑电图（video-EEG，V-EEG）监测对癫痫的诊断有非常重要的意义，大多可以获得有助于诊断的信息，同时有助于鉴别非癫痫性发作及假性发作。对于反复常规EEG结果阴性的患者，长时间通过数小时、数天或数周的V-EEG监测，可以对少见的发作期及发作间期的异常EEG进行分析，并通过增加电极数（包含32、64甚至更多监测电极）来进行更为准确的癫痫灶定位。发作时的视频记录还可以获得癫痫发作时的症状学信息，并与当时的EEG进行对照。

（二）神经影像学检查　主要目的是寻找最可能与最重要的潜在病因。癫痫影像学检查方法有：常规X线摄影、脑血管造影、CT、MRI、PET、SPECT、功能MRI成像（functional magnetic resonance imagine，fMRI）、MRS等。新发癫痫患者进行脑部影像学检查的指征包括：病史或脑电图提示有局灶性起源的依据；于婴儿期或是成人期首次发病者；神经系统体检有局灶性阳性体征者；经典AEDs正规治疗疗效不佳者；长期应用AED药物治疗癫痫得到控制，经过一段稳定期后发作再次频繁者或发作类型改变者。重复脑部影像学检查的指征有：癫痫复发、发作情况恶化、AEDs常规治疗出现难以解释的发作类型的变化，以及神经系统体检发现体征出现变化。在所有的影像学检查方法中，MRI技术为首选。对于部分不能接受MRI扫描的，或是怀疑有脑部结构性损害、情况紧急的患者可以选用CT扫描。

1. CT　有助于发现肿瘤或其他可能导致癫痫发生的结构性改变，但大多数癫痫患者的CT扫描结果正常。

2. MRI　已经成为评价癫痫患者（尤其是部分性发作的癫痫患者）最重要的影像学检查技术。高清分辨率MRI能对近80%行颞叶切除术的患者和近60%行额叶切除术的患者进行手术定位。MRI在诊断颞叶HS方面具有重要作用，典型表现为与癫痫灶同一侧的中央海马不对称变小或萎缩，受累海马在T_2W上为高信号。具有内侧面海马硬化（MTS）的RE的MRI检出率约为90%。约有90%颞叶癫痫的MRI发现与EEG改变相吻合，而颞叶外癫痫两者的一致性相对较低。其他能够被MRI成像检出的病变还包括：低级肿瘤、血管畸形、局限性损伤或胶质增生，脑皮质发育异常等。这些病变均是颞叶以外癫痫的重要病因，其中局部脑皮质发育异常较难被检出。

MRI影像的采集技术对于能否发现异常病灶至关重要，一般高分辨率MRI所需的磁场强度至少要达到1.5T，分别作冠状面、横断面和矢状面扫描（层厚≤1.5mm），T_1WI、T_2WI序列与FLAIR序列。此外还有MRS、fMRI等。

3. PET及SPECT　PET属于功能显像范畴，目前常用的方法有：用15O-H_2O来正确地测定局部脑血流灌注；用18F-FDG（去氧葡萄糖）测定局部脑葡萄糖代谢率；用11C-FMZ测定苯二氮䓬受体密度；用11C-Diprenorphine测定颞叶癫痫中阿片受体的变化等。癫痫患者发作间期18F-FDG-PET脑代谢研究最常见的异常是局部皮质下代谢减低而呈FDG摄取减少，通常低代谢区与发作源的部位相一致。

SPECT在癫痫中的应用主要包括癫痫的诊断、癫痫灶的手术定位、治疗后评估等。原发性局灶性癫痫在脑血流灌注SPECT中大多表现为发作间期局部血流灌注减低，发作期相应部位血流灌注异常增加。特别是发作期的SPECT，能够给予较准确的定位。

PET或SPECT功能显像最有效的用途之一就是无创性帮助识别癫痫灶的定位。外科手术治疗成功的关键在于癫痫灶的准确定位，在手术前进行PET或SPECT检查就是为了确定手术的范围。脑电图尤其是24小时动态脑电图有时难以准确定位，在有限的时间能否探测到癫痫发作仍是问题；CT、MRI定位主要反映的是形态学与脑的结构性变化，对于仅有脑功能或代谢改变而无形态学改变的病灶往往不能见到异常，而PET及SPECT在这方面具有明显的优越性。另外，对于复杂部分性发作的癫痫灶的探测，CT、MRI都不及PET或SPECT。PET及SPECT对癫痫灶定位较为准确，与颅内EEG吻合率较高。结合EEG，综合应用MRI、MRS、PET等手段可以提高癫痫特别是顽固性癫痫致痫灶切除术前定位诊断的准确率。

（三）脑磁图检查　神经元膜的离子流动不仅产生电场，还产生磁场，形成脑磁图（MEG）。脑磁图是测量颅外磁场的方法。大量研究结果表明，对癫痫起源的成功模拟在于脑电图和脑磁图各自优势的互补、联合；但MEG描记要求在较短时间内完成，因为患者必须安静地躺卧或坐在杜瓦瓶下保持不动，不能像脑电描记那样可以长时间监测；

另外，信号大小严重影响MEG的描记结果，为此采取的屏蔽措施与仪器价格昂贵等原因，大大限制了其使用。

（四）其他实验室检查

1. 催乳素(PRL) 癫痫发作，特别在强直阵挛发作后，血清PRL的水平明显升高，在发作后20～30分钟达到高峰，随后1小时内逐渐降低回到基线。另外，垂体病变、药物使用、外伤、中毒等都可能影响PRL水平，须注意假阳性。

2. 神经元特异性烯醇化酶(NSE) NSE特异定位于神经元和神经内分泌细胞，主要参与糖酵解，在神经元坏死或损伤时进入脑脊液和血液。在癫痫发作后NSE明显升高。

四、癫痫的诊断与鉴别诊断

癫痫的诊断对临床表现典型者来说并不困难；但发作表现复杂或不典型者，确定诊断也非易事。癫痫的诊断方法和其他疾病一样，通过病史、体格检查与神经系统检查、实验室检查等方面收集资料，进行综合分析。癫痫诊断的思路，包括是否为癫痫，是何种发作类型或综合征，以及何种病因导致的癫痫。

（一）癫痫的诊断步骤 确定癫痫的诊断，主要依靠临床表现、脑电图波形和AEDs的效应。对一位患者来说，初步的诊断并非要求三项条件必备，但在诊断过程中，对不同的患者，三者都是重要的。尤其是最后诊断的确立，对多数患者来说，三项条件都是必不可少的。

1. 病史采集与体检 癫痫患者就诊时均在发作以后而且体检大多数无异常所见。因此病史是十分重要的。由于患者发作时多数有意识障碍，所以叙述不清发作中的情况，甚至根本不知道自己有发作(如夜间入睡中的发作)。所以必须详细询问患者的亲属或目击其发作的人，常需要很长时间或多次重复了解患者包括详细的发作中及发作后的表现，有否先兆，发作次数及时间，发作有什么诱因与生理变化，如月经和睡眠的关系如何，患者智力、生活能力及社会适应性如何，患者性格有否变化等。但目击者往往由于缺乏医学专业培训，或是在目睹患者发作时由于惊慌等原因而不能提供充分、详尽、可靠的发作细节，甚至于对患者的发病情况描述错误，最终导致临床医师误诊，将痫性发作与非痫性发作相混淆。因此，对初诊断为癫痫的患者使用带录像的脑电图作较长时程的V-EEG就变得十分必要。

对病史收集应注意的是：癫痫通常是一个慢性病的过程，患者的发作常不确定，因此在就诊时对每次发作的描述常有很大变异。因此对专科医师而言，每次与患者交谈时都应反复地询问患者及其家属对发作的描述，以便不断地修正诊断。由于移动电话的普及，要求患者家属在发作时用其携带的摄影功能记录其发作情况，在就诊时交给医师不失为简便有效的方法。还应了解过去患过什么病、有否脑外伤史，母亲在怀孕期间及围生期有否异常，以及患者的习惯、工作、营养状态等。家族史也同样重要，父母亲双方有否癫痫或其他遗传病史。对上述细节的询问有助于临床医师进一步判断引起癫痫发作的可能病因。临床体检除可发现有无神经系统阳性体征外，还须注意患者的智能情况、心脏情况、皮肤和皮下结节、有无畸形、有无运动与协调功能障碍等。必须强调癫痫是临床诊断，如实验室报告与观察到的临床现象不符，则以后者为主。

2. AEDs治疗反应 AEDs的治疗效应是癫痫最后诊断的一项根据。当然，不能认为一次药物治疗效果不好就否定癫痫的诊断。因为选药不当、药物剂量不足、代谢障碍以及患者对药物敏感性的差异等均可影响疗效。经验证明，正确的药物治疗可使90%以上的患者获得满意的效果。

（二）鉴别诊断 判断某种发作性疾病是否为癫痫，这是诊断中的重要问题，临床上要鉴别患者出现的发作性事件是否为癫痫，应注意与以下疾病相鉴别(表23-8-2)。

表23-8-2 癫痫的鉴别诊断

1. 脑氧利用率下降	睡眠肢体周期运动综合征
青紫型屏气发作	5. 与精神障碍有关的发作
反射性缺氧发作	假性癫痫发作
晕厥	杜撰的癫痫发作
心律失常	过度换气综合征
2. 偏头痛	惊恐发作综合征
3. TIA，包括一过性全面遗忘症	交叉摩腿综合征
低血糖	儿童手淫
低血钙	6. 运动疾病
4. 睡眠障碍	婴儿良性肌阵挛
夜间恐怖	良性阵发性眩晕
梦游	阵发性斜颈
梦话	发作性舞蹈手足徐动
梦魇	战栗反应
睡眠呼吸暂停	惊恐反应
发作性肌能力障碍	眼球运动失用症
发作性睡病	抽动(Tic)
磨牙病	一侧面肌痉挛
夜间遗尿	7. 脑干受压的强直发作
良性婴儿睡眠肌阵挛	8. 胃食管反流

五、癫痫的治疗

症状性癫痫者如能明确病因则应针对病因治疗。

癫痫发作的治疗包括药物治疗和手术治疗，生酮饮食与迷走神经刺激术等辅助治疗手段。除少数患者外(详见

下述)，大多数患者均需要长期使用 AEDs 治疗。患者对战胜疾病的信心、积极乐观的情绪，以及有规律的工作、学习和生活、周围和社会的理解、支持与关心，都是使治疗取得成功的重要条件。此外，适当的体育锻炼，避免烟酒等刺激物，不从事高空或水上作业以及驾驶、不在高速转动的机器旁等工作，以免发生危险。除脑部本身已有病损者外，未给予及时治疗，或未按照发作类型选用药物，或药物选择虽然恰当但剂量不足，服药不规则或经常更换药物，或过早地停用药物或减量等，常常是发作控制不佳的主要原因，均应设法避免及纠正。

AEDs 治疗的目标是：①尽可能地控制发作；②改善癫痫预后；③最大限度地减少使用 AEDs 而产生的不良反应；④提高患者的生活质量。

（一）发作时的处理

1. 全身性强直-阵挛发作　对全身性强直-阵挛发作的患者，注意防止跌伤和碰伤。应立即使患者侧卧，尽量让唾液和呕吐物流出口外，不致吸入气道。在患者张口时，可将折叠成条状的小毛巾或手帕等塞入其上下臼齿之间，以免舌部咬伤。衣领及裤带应该放松。抽搐时不可用力按压患者的肢体，以免造成骨折。发作大都能在几分钟内中止，不必采取特殊的治疗措施。亦不要采取所谓"掐人中"的方法，因为此举不仅不能中止发作，还可能对患者造成新的伤害。对自动症发作的患者，在发作时应防止其自伤、伤人或毁物。

2. 癫痫持续状态　是一种严重而紧急的情况，必须设法于最短时间内使其中止，并保持 24～48 小时不再复发。应保持气道的通畅和正常换气。在积极治疗病因的同时，选用以下药物之一作静脉注射(均为成人剂量)。这些药物对呼吸循环功能都有不同程度的抑制，使用时必须严密观察。

（1）地西泮：10mg，于 5～10 分钟内静脉注射，由于其分布快，血浓度很快下降，故作用持续时间较短，可以每隔 15～20 分钟重复应用，总量不超过 100～200mg。地西泮注射偶可产生呼吸抑制，呼吸道分泌物大量增加或血压降低。应注意观察并及时采取相应措施。

（2）苯妥英钠：文献报道，因地西泮作用时间较短，故在静注地西泮后应给予作用较持久的药物，一般用苯妥英钠 0.5～1.0g 静脉注射，目标总量至少 13mg/kg 甚至 18mg/kg，每分钟注射不超过 50mg。有心律不齐、低血压和肺功能损害者应谨慎。苯妥英钠对局部刺激明显。

（3）氯硝西泮：1～4mg 静脉注射，但此药对心脏、呼吸的抑制作用均较地西泮为强。

（4）丙戊酸钠：静脉注射：5～15mg/kg 推注，1 次注射以 3～5 分推完。每天可以重复 2 次。亦可静脉维持，0.5～1.0mg/(kg·h)。

（5）异戊巴比妥：0.5～0.75g，溶于注射用水 10ml 内缓慢静注，根据患者的呼吸、心律、血压及发作情况控制注射速度，如出现呼吸抑制现象时应立即停止用药。但目前国内无此药物。

（6）咪达唑仑：先给予 0.1mg/kg 静脉注射后给予 0.1mg/(kg·h)静脉持续滴注，如癫痫再发作，加用咪达唑仑 0.1mg/kg 静脉注射并以 0.05mg/(kg·h)幅度加量，直到惊厥控制，如果给药剂量达 0.6mg/(kg·h)时，癫痫未控制考虑无效，不再加大用药剂量。如持续 24 小时无癫痫发作，应逐渐减量，每 12 小时以 0.05～0.1mg/(kg·h)减量直至停用。静脉注射后，有 15%患者可发生呼吸抑制。特别当与鸦片类镇痛剂合用时，可发生呼吸抑制、停止，部分患者可因缺氧性脑病而死亡。

少数患者如仍难以控制，则可应用利多卡因甚至全身麻醉。在发作基本被控制后，根据患者的意识状态采用口服或鼻饲给间歇期的药物剂量。

反复的全身强直-阵挛发作会引起脑水肿，后者又能促使癫痫发作，可静脉注射 20%甘露醇等以消除脑水肿。还应注意维持患者的呼吸道畅通，防止缺氧，必要时作气管切开并人工辅助呼吸。还应保持循环系统的功能、预防和治疗各种并发症，如使用抗生素治疗继发感染等。

（二）发作间歇期的 AEDs 应用

1. AEDs 的应用必须遵循下列原则

（1）有 2 次非激发性发作以上开始用药。

（2）单药，小剂量开始，逐步达到有效浓度。

（3）服药后不应随意更换或停药，换药应逐步进行；有良好控制并持续 3～5 年没有发作者方可考虑逐步撤减药物直至停药。

（4）药物选择必须根据发作类型或癫痫综合征而异，药物选择不当不仅不能控制癫痫，有时反能加剧发作，如卡马西平用于肌阵挛发作。

（5）合并用药应当选用作用机制不同的药物。

（6）不选用有相同副作用的药物。

（7）不选用同一类型的药物，如扑痫酮和苯巴比妥，丙戊酸钠与丙戊酸镁以及癫痫安等。

（8）合并用药以二药联合为宜，除某些状态如换药外，不要同时使用三种以上药物。

2. 癫痫的治疗流程(图 23-8-1)

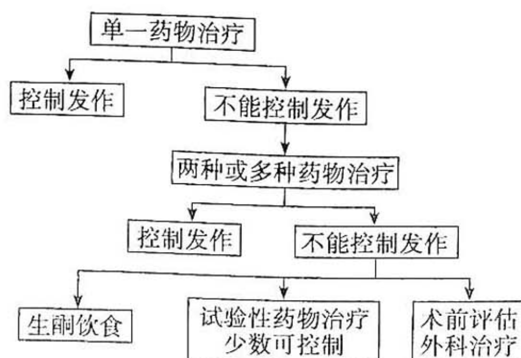


图 23-8-1　癫痫的治疗流程

3. AEDs选择　国际抗癫痫联盟推荐的用药方案和国内常用的AEDs选择(表23-8-3～表23-8-5)。

4. AEDs的血清浓度测定　AEDs的血清浓度测定有助于调整剂量和了解患者是否按要求服药。所有药物均与血清蛋白结合，但比例不同，起抗癫痫作用的是不与蛋白结合的这部分"游离"药物。常规测定的血药浓度为药物总浓度，是间接了解药物是否达到治疗范围的方法。但肝、肾功能差的患者可能与蛋白结合的这部分药物异常减少而"游离"药物浓度相对为高。在血浓度很低的情况下就能出现毒性反应。偶尔也可发生相反的情况，血浓度已经很高，患者却依然发作如旧，连药物的"生理性"不良反应也不出现。

表23-8-3　国际抗癫痫联盟推荐的用药方案

类型	一线药物	二线药物
仅有全身性发作	丙戊酸	托吡酯、拉莫三嗪
青少年肌阵挛发作	丙戊酸	托吡酯、拉莫三嗪
失神发作	乙琥胺、丙戊酸	托吡酯、拉莫三嗪
LGS	托吡酯、非氨脂、拉莫三嗪	苯二氮䓬类、丙戊酸、氨己烯酸、唑尼沙胺、苯巴比妥
West综合征	激素、丙戊酸、氨己烯酸	托吡酯、拉莫三嗪、唑尼沙胺、苯二氮䓬类、维生素B_6
部分性发作	卡马西平	拉莫三嗪、奥卡西平、苯妥类、托吡酯、丙戊酸
以部分性发作起病继发全面性发作	卡马西平	拉莫三嗪、奥卡西平、妥泰
肌阵挛发作	丙戊酸、乙琥胺	拉莫三嗪、托吡酯

表23-8-4　根据发作类型的选药原则

发作类型	一线药物	二线药物	可考虑的药物	可能加重发作的药物
强直阵挛发作	丙戊酸	左乙拉西坦、托吡酯	苯妥英钠、苯巴比妥	—
失神发作	丙戊酸、拉莫三嗪	托吡酯	—	卡马西平、奥卡西平、苯巴比妥、加巴喷丁
肌阵挛发作	丙戊酸、托吡酯	左乙拉西坦、氯硝西泮、拉莫三嗪	—	卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠
强直发作	丙戊酸	左乙拉西坦、氯硝西泮、拉莫三嗪、托吡酯	苯妥英钠、苯巴比妥	卡马西平、奥卡西平
失张力发作	丙戊酸、拉莫三嗪	左乙拉西坦、托吡酯、氯硝西泮	苯巴比妥	卡马西平、奥卡西平
部分性发作(伴或不伴全身发作)	卡马西平、丙戊酸奥卡西平、拉莫三嗪	左乙拉西坦、加巴喷丁、托吡酯、唑尼沙胺	苯妥英钠、苯巴比妥	

表23-8-5　根据癫痫综合征的选药原则

综合征	一线药物	二线药物	可考虑的药物	可能加重发作的药物
儿童失神癫痫	丙戊酸、拉莫三嗪	左乙拉西坦、托吡酯	—	卡马西平、奥卡西平
青少年失神癫痫	丙戊酸、拉莫三嗪	左乙拉西坦、托吡酯	—	卡马西平、奥卡西平、苯妥英钠
青少年肌阵挛癫痫	丙戊酸、拉莫三嗪	左乙拉西坦、托吡酯、氯硝西泮	—	苯妥英钠、卡马西平、奥卡西平
仅有全面强直阵挛发作的癫痫	丙戊酸、卡马西平、托吡酯、拉莫三嗪	左乙拉西坦、奥卡西平	氯硝西泮、苯巴比妥	

续表

综合征	一线药物	二线药物	可考虑的药物	可能加重发作的药物
部分性癫痫				
症状性	丙戊酸、卡马西平	左乙拉西坦、加巴喷丁	苯巴比妥	
隐源性	托吡酯、拉莫三嗪、奥卡西平	苯妥英钠		
婴儿痉挛	类固醇	氯硝西泮、丙戊酸		卡马西平、奥卡西平
Lennox-Gastaut 综合征	丙戊酸、托吡酯、拉莫三嗪	左乙拉西坦、氯硝西泮		卡马西平、奥卡西平
伴中央颞区棘波的儿童良性癫痫	丙戊酸、卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平	左乙拉西坦、托吡酯		
伴枕部爆发活动的儿童良性癫痫	丙戊酸、卡马西平、拉莫三嗪、奥卡西平	左乙拉西坦、托吡酯		
儿童期严重肌阵挛癫痫	丙戊酸、托吡酯、氯硝西泮	左乙拉西坦		卡马西平、奥卡西平
慢波睡眠中持续棘-慢波	丙戊酸、类固醇，拉莫三嗪、氯硝西泮	左乙拉西坦、托吡酯		卡马西平、奥卡西平
Landau-Kleffner 综合征（获得性癫痫失语）	丙戊酸、类固醇，拉莫三嗪	左乙拉西坦、托吡酯		卡马西平、奥卡西平
肌阵挛站立不能癫痫	丙戊酸、托吡酯、氯硝西泮	左乙拉西坦、拉莫三嗪		卡马西平、奥卡西平

5. 新型抗癫痫药　近数十年已有10余种新药上市，部分如托吡酯（topiramate，TPM）、拉莫三嗪（lamotrigine，LTG）、奥卡西平（oxcarbazepine，OXC）、加巴喷丁（gabapentin，GBP）、左乙拉西坦（levetiracetam，LEV）和唑尼沙胺（zonisamide，ZNS）已在国内上市，为帮助临床医师合理规范使用这些AEDs，结合国际国内多个知名指南和共识以及国内专家的经验，中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组组织有关专家于2010年编制了《抗癫痫药物应用专家共识》。结果如下：总体治疗策略中，特发性全面性癫痫与症状性部分性癫痫首选单药治疗。丙戊酸是新诊断特发性全面性癫痫的一线药物且唯一的首选药物（表23-8-6）。症状性部分性癫痫的初始药物首选均为卡马西平与奥卡西平（表23-8-7）。在特发性全面性癫痫药物治疗中，丙戊酸是与其他药物联合治疗的首选药物（表23-8-8）。症状性部分性癫痫的药物治疗中，卡马西平（奥卡西平）＋托吡酯、卡马西平（奥卡西平）＋左乙拉西坦、卡马西平（奥卡西平）＋丙戊酸、丙戊酸＋拉莫三嗪等是常用配伍（表23-8-9）。拉莫三嗪为健康育龄期妇女特发性全面性癫痫与症状性部分性癫痫的首选药物（表23-8-10）；伴抑郁的癫痫患者，特发性全面性发作的首选药物为丙戊酸与拉莫三嗪，继发性部分性发作的首选药物为拉莫三嗪、奥卡西平与卡马西平；伴有乙肝的癫痫患者，无论肝功能是否正常，特发性全面性发作的首选药物为托吡酯与左乙拉西坦，肝功能正常的继发性部分性患者，首选药物为奥卡西平，肝功能指标异常时，首选药物为托吡酯与左乙拉西坦（表23-8-11）；急诊室中的癫痫患者（不确定类型）首选丙戊酸与左乙拉西坦。

表23-8-6　特发性全面性癫痫的初始与第二种药物治疗选择

	全身强直阵挛		失神		肌阵挛	
	首选（%）	一线	首选（%）	一线	首选（%）	一线
初始药物	丙戊酸（93.9）	丙戊酸 托吡酯 拉莫三嗪	丙戊酸（93.9）	丙戊酸	丙戊酸（83.7）	丙戊酸

续表

	全身强直阵挛		失神		肌阵挛	
	首选（%）	一线	首选（%）	一线	首选（%）	一线
丙戊酸失败后	拉莫三嗪（85.1）	拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦	拉莫三嗪（60.4）	拉莫三嗪	/	左乙拉西坦
拉莫三嗪失败后	丙戊酸（89.6）	丙戊酸 托吡酯 左乙拉西坦	丙戊酸（93.8）	丙戊酸	丙戊酸（85.4）	丙戊酸 左乙拉西坦
托吡酯失败后	丙戊酸（89.6）	丙戊酸 拉莫三嗪 左乙拉西坦	丙戊酸（93.9）	丙戊酸（89.8） 拉莫三嗪（67.3）	丙戊酸（87.8）	丙戊酸 左乙拉西坦

表 23-8-7　症状性部分性癫痫的初始与第二种药物治疗选择

	简单部分性发作		复杂部分性发作		继发性全面性发作	
	首选（%）	一线	首选（%）	一线	首选（%）	一线
初始	卡马西平（89.8） 奥卡西平（67.3）	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦	卡马西平（93.9） 奥卡西平（72.9）	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦	卡马西平（87.8） 奥卡西平（64.6） 拉莫三嗪（50.0）	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦 丙戊酸
卡马西平失败后	拉莫三嗪（64.6） 奥卡西平（58.7）	拉莫三嗪 奥卡西平 托吡酯 左乙拉西坦 丙戊酸	拉莫三嗪（63.8）	拉莫三嗪 托吡酯 奥卡西平 左乙拉西坦	拉莫三嗪（63.0）	拉莫三嗪 托吡酯 奥卡西平 左乙拉西坦 丙戊酸
拉莫三嗪失败后	奥卡西平（83.3） 卡马西平（66.7）	奥卡西平 卡马西平 托吡酯 左乙拉西坦	奥卡西平（81.3） 卡马西平（76.6）	奥卡西平 卡马西平 托吡酯 左乙拉西坦	奥卡西平（79.2） 卡马西平（70.8）	奥卡西平 卡马西平 托吡酯 左乙拉西坦 丙戊酸
奥卡西平失败后	拉莫三嗪（57.4）	拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦	拉莫三嗪（59.6）	拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦	拉莫三嗪（63.8） 托吡酯（51.0）	拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦 丙戊酸
苯妥英钠失败后	卡马西平（66.7） 奥卡西平（72.3） 拉莫三嗪（61.7）	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦 丙戊酸	卡马西平（70.8） 奥卡西平（76.6） 拉莫三嗪（57.1）	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦	卡马西平（63.8） 拉莫三嗪（58.7） 奥卡西平（62.5）	卡马西平 拉莫三嗪 奥卡西平 托吡酯 丙戊酸 左乙拉西坦

续表

	简单部分性发作		复杂部分性发作		继发性全面性发作	
	首选（%）	一线	首选（%）	一线	首选（%）	一线
托吡酯失败后	卡马西平（68.8） 奥卡西平（68.1） 拉莫三嗪（59.6）	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 左乙拉西坦	卡马西平（76.6） 奥卡西平（74.5） 拉莫三嗪（55.3）	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 左乙拉西坦	卡马西平（75.0） 拉莫三嗪（59.6） 奥卡西平（68.1）	卡马西平 拉莫三嗪 奥卡西平 左乙拉西坦 丙戊酸
丙戊酸失败后	卡马西平（72.9） 奥卡西平（71.7） 拉莫三嗪（57.4）	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦	卡马西平（83.0） 奥卡西平（80.4） 拉莫三嗪（55.3）	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦	卡马西平（77.1） 奥卡西平（71.7） 拉莫三嗪（56.5）	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦
加巴喷丁失败后	奥卡西平（76.1） 卡马西平（74.5） 拉莫三嗪（65.2）	奥卡西平 卡马西平 拉莫三嗪 托吡酯 左乙拉西坦	卡马西平（78.7） 奥卡西平（82.2） 拉莫三嗪（63.1）	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 左乙拉西坦 托吡酯	卡马西平（74.5） 拉莫三嗪（69.6） 奥卡西平（68.9）	卡马西平 拉莫三嗪 奥卡西平 托吡酯 左乙拉西坦 丙戊酸
左乙拉西坦失败后	卡马西平（70.8） 奥卡西平（67.1） 拉莫三嗪（61.7）	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 托吡酯	卡马西平（79.2） 奥卡西平（74.5） 拉莫三嗪（61.7）	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 托吡酯	奥卡西平（74.5） 卡马西平（70.8） 拉莫三嗪（66.0）	奥卡西平 卡马西平 拉莫三嗪 托吡酯

表 23-8-8　特发性全面性癫痫的联合用药

联合药物	全身强直阵挛发作	失神	肌阵挛
拉莫三嗪	丙戊酸	丙戊酸	丙戊酸
左乙拉西坦	丙戊酸	丙戊酸	丙戊酸
托吡酯	丙戊酸	丙戊酸	丙戊酸
丙戊酸	拉莫三嗪	拉莫三嗪	--

表 23-8-9　症状性部分性癫痫的联合用药

联合药物	简单部分性发作	复杂部分性发作	部分继发全面性发作
卡马西平	托吡酯	托吡酯 左乙拉西坦	托吡酯 丙戊酸 左乙拉西坦
加巴喷丁	奥卡西平	奥卡西平 卡马西平	奥卡西平 卡马西平

续表

联合药物	简单部分性发作	复杂部分性发作	部分继发全面性发作
拉莫三嗪	丙戊酸 托吡酯	丙戊酸 托吡酯	丙戊酸 托吡酯
左乙拉西坦	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 托吡酯 丙戊酸
奥卡西平	托吡酯	左乙拉西坦	丙戊酸
苯巴比妥	–	–	–
苯妥英钠	–	托吡酯	托吡酯
托吡酯	卡马西平	卡马西平 奥卡西平	卡马西平 拉莫三嗪 丙戊酸 奥卡西平
丙戊酸	拉莫三嗪 卡马西平	拉莫三嗪 卡马西平 奥卡西平	拉莫三嗪 卡马西平 奥卡西平

表 23-8-10　特殊人群的 AEDs 治疗

	全面性发作		部分性发作	
	首选(%)	一线	首选(%)	一线
健康育龄期妇女	拉莫三嗪 (73.3) 左乙拉西坦 (50.0)	拉莫三嗪 左乙拉西坦 托吡酯	拉莫三嗪 (64.4)	拉莫三嗪 左乙拉西坦 奥卡西平 托吡酯
计划受孕并哺乳	拉莫三嗪 (74.5)	拉莫三嗪 左乙拉西坦	拉莫三嗪 (70.2)	拉莫三嗪 左乙拉西坦
除癫痫外健康老年人	–	–	拉莫三嗪 (68.8) 奥卡西平 (51.1)	拉莫三嗪 奥卡西平 左乙拉西坦 托吡酯 卡马西平 丙戊酸
伴有其他系统疾病的老年癫痫患者	–	–	拉莫三嗪 (59.6) 左乙拉西坦 (56.8)	拉莫三嗪 左乙拉西坦 奥卡西平 托吡酯
学龄期儿童	拉莫三嗪 (54.2)	拉莫三嗪 左乙拉西坦	奥卡西平 (74.5) 拉莫三嗪 (58.7)	奥卡西平 拉莫三嗪 左乙拉西坦 卡马西平 丙戊酸

表 23-8-11　伴有共患病的 AEDs 治疗

	全面性发作		部分性发作	
	首选(%)	一线	首选(%)	一线
伴抑郁	丙戊酸(78.3) 拉莫三嗪(64.4)	丙戊酸 拉莫三嗪	拉莫三嗪(68.9) 奥卡西平(62.8) 卡马西平(57.8)	拉莫三嗪 奥卡西平 卡马西平 丙戊酸
伴行为问题	丙戊酸(86.0) 拉莫三嗪(57.8)	丙戊酸 拉莫三嗪	卡马西平(62.8) 奥卡西平(56.8) 拉莫三嗪(59.5)	卡马西平 奥卡西平 拉莫三嗪 丙戊酸
伴肾衰竭	丙戊酸(54.3)	拉莫三嗪 丙戊酸 左乙拉西坦	拉莫三嗪(50.0)	拉莫三嗪 左乙拉西坦
HBsAg（＋）肝功能(－)	托吡酯(56.3) 左乙拉西坦(50.0)	托吡酯 左乙拉西坦 拉莫三嗪	奥卡西平(52.2)	托吡酯 左乙拉西坦 拉莫三嗪 奥卡西平
HBsAg（＋）肝功能(＋)	托吡酯(57.4) 左乙拉西坦(52.3)	托吡酯 左乙拉西坦 拉莫三嗪	托吡酯(57.4) 左乙拉西坦(56.8)	托吡酯 左乙拉西坦 拉莫三嗪
肝病(除乙肝)	托吡酯(60.4) 左乙拉西坦(55.6)	托吡酯 左乙拉西坦 拉莫三嗪	托吡酯(60.4) 左乙拉西坦(60.0)	托吡酯 左乙拉西坦
认知损害儿童	拉莫三嗪(65.2)	拉莫三嗪 左乙拉西坦 丙戊酸	拉莫三嗪(63.3) 奥卡西平(53.1)	拉莫三嗪 奥卡西平 左乙拉西坦
认知损害老年	拉莫三嗪(64.6)	拉莫三嗪 左乙拉西坦 丙戊酸	拉莫三嗪(70.8) 奥卡西平(52.2) 左乙拉西坦(50.0)	拉莫三嗪 奥卡西平 左乙拉西坦

（三）癫痫的外科治疗　频繁的癫痫发作经规范AEDs治疗两年而未控制发作，影响生活质量且无器质性脑病的患者，可进行外科手术。

1. 术前评估　当确定患者属药物难治性癫痫，在准备行手术治疗之前，必须进行术前评估。

首先，必须确定患者的癫痫类型以及是否能够通过某种已知手术方法进行治疗；其次，对于拟施行手术的可能疗效和出现并发症的机会应该在术前作出估计。在术前尽可能解决好包括医学、精神和社会心理上的所有问题，努力调和患者的手术期望值和可能的手术结果之间的矛盾。最后，对于预料术后可能出现的困难，应该准备好相应的处理措施

术前评估策略很大程度上取决于拟采用的手术方法。如果准备采用标准的切除术（如前颞叶切除术），就必须证实致痫区域位于切除范围之内；对于个体化的新皮质切除术，必须详细确定病变区域和重要功能区域；对于大脑半球切除术，术前必须证实对侧大脑半球功能的完整性；对于胼胝体切开术，术前必须有证据显示双侧半球同时存在致痫源，且其发作类型适宜行胼胝体切开术。

理想的术前评估技术应该是高度敏感和特异性的，然而，迄今为止还没有哪一种技术具有这种性能。因此，目前有多种方法被用于术前评估，各种术前检查方法可以概况性地分为非创伤性的和创伤性的两大类（表 23-8-12）。在术前检查中，通常首先应用非创伤性检查手段。在非创伤

性检查结论不肯定，或在施行切除术前为了准确确定皮质功能的情况下，考虑应用创伤性检查方法（通常指颅内脑电图和皮质功能描记定位）。

表 23-8-12　术前评估检查方法

非创伤性检查	创伤性检查
组织结构检查	组织结构检查
MRI	气脑造影（现已淘汰）
CT、头颅 X 线	脑室造影（现已淘汰）
兴奋性检查	兴奋性检查
发作间期的发作期脑电图	术中皮质脑电图
发作期 SPECT 和 PET	发作间期和发作期半创伤性的颅内脑电图持续描记
发作间期和发作期 MEG	
发作期 fMRI	
功能缺失检查	功能缺失检查
发作间期脑电图	发作间期脑电图
发作间期 PET	
发作间期 SPECT	
Wada 试验	
神经心理检查	
发作间期 MEG	
发作间期 fMRI	
MRS	
皮质功能检查	皮质功能检查
Wada 试验	术中电刺激
fMRI	非术中电刺激
磁刺激	
PET	
MEG	

2. 手术适应证与禁忌证　据估计我国需要手术治疗的癫痫患者有 80 万～100 万，其中多数通过手术治疗可以达到消除或减少癫痫发作的目的。随着现代神经影像技术、电生理技术和显微外科技术的进步，癫痫的手术疗效也获得了显著提高，但正确掌握手术适应证是手术取得满意疗效的前提和保证。在当代癫痫外科的发展史中，显微外科技术的采用使得手术效果显著提高，而更为重要的是诊治技术的发展使得越来越多的患者能通过外科手术获益。一般认为癫痫患者经系统 AEDs 治疗无效，或出现严重的药物不良反应即应考虑手术治疗。对于癫痫发作频繁的婴儿和儿童，则应考虑早期手术，以阻止癫痫对脑发育的影响。在选择病例时应该考虑：

（1）药物难治性。

（2）功能障碍。

（3）进行性加重。

（4）对生长发育的影响。

手术禁忌：活动性精神病和智商＜70 被认为是手术禁忌。

3. 常用的手术方法　常用的手术方法有三种：局部皮质切除术、大脑半球切除术、胼胝体切开术。

各种主要癫痫外科手术方法绝不是互相排斥的，如部分或全胼胝体切开术有时可以与局部皮质切开术一起使用。多处软脑膜下横切术可以通过切断皮质内纤维联系而阻断癫痫放电活动，它无须切除皮质，因而保留了正常功能结构。多处软脑膜下横切术与局部皮质切除术一样，术前都必须确定导致癫痫发作的局灶皮质区域。当切除皮质将会导致难以接受的神经功能缺失症状时，可以考虑应用病灶切除术，即只切除病灶而尽可能少切或不切除周围的皮质。

（四）迷走神经刺激术（VNS）　在难治性癫痫病例中，有部分患者致痫灶部位不能确定，或者存在多个致痫灶，手术难以奏效。近年来发现，刺激性手术无须对癫痫灶进行精确定位，通过刺激迷走神经即可使顽固性癫痫的发作次数减少，对部分患者甚至可以完全控制，这为不能进行手术切除或切除术后复发的顽固性癫痫患者开辟了新的治疗途径。美国食品药物管理局于 1997 年 7 月 16 日正式批准 VNS 用于顽固性癫痫的治疗。迄今已有超过 75 个国家，逾 50 000 例患者使用迷走神经刺激术，且有过 VNS 体验的患者至今已达 100 000 例。由于 VNS 的作用机制不同于传统的药物治疗和切除手术，与 AEDs 和手术一起使用，可以作为顽固性癫痫的一种辅助疗法。

对难治性癫痫的治疗结果进行分析，VNS 不如手术切除，但优于其他疗法。

目前公认的 VNS 的适应证是：①局限性发作，有或无继发性、全身发作；②应用 AEDs 进行正规治疗，但未能有效控制病情；③多发病灶或病灶定位不确定；④患者年龄通常在 12～60 岁。VNS 禁忌证：存在进行性神经系统疾病、精神疾病、心律不齐、消化性溃疡或全身状况不佳者是 VNS 治疗的禁忌证。

（五）生酮饮食治疗　生酮饮食最早是由模仿饥饿时产生酮病状态设计而来，是高脂肪、低蛋白质和低碳水化合物的一种饮食，使患者体内产生酮体并维持酸中毒，从而控制癫痫发作。主要有三种类型，最常用的是传统类型，即脂肪主要以长链甘油三酯饮食为主。第二种为中链甘油三酯饮食，脂肪以中链甘油三酯为主，由于其对肠道刺激而不常用。第三种是改良型中链甘油三酯饮食，30% 为中链甘油三酯，40% 为长链甘油三酯。

生酮饮食多用于儿童，大量临床报道证实对儿童癫痫，包括 Lennox-Gastaut 综合征在内的综合征及难治性癫痫，尤其是肌阵挛发作、失张力发作或猝倒发作以及不典型失神发作有效。近年来也开始有关于 KD 治疗成人难治性癫痫的报道。临床应用需特别注意其禁忌证：各种脂肪、酮体代谢障碍性疾病或线粒体病；成人糖尿病、心脑血管疾病

等。此外，一些 AEDs 可能加重生酮饮食的某些副作用，它们包括乙酰唑胺、托吡酯、唑尼沙胺，都可能导致酸中毒以及肾结石。

六、预　　后

一般而言，无严重或进行性脑部病因的癫痫患者，学习工作能力和平均寿命不比一般人差。发作时的突然意识丧失可能造成意外，持续状态可致生命危险。若能及早诊断，坚持长期、正规的治疗，约 70%的患者在用药后可获得发作完全控制，预后大致可分为：

1. 属良性自限性疾病，发作频率少，发作后可缓解，并不一定需要 AEDs 治疗。如良性新生儿家族性惊厥、良性部分性发作、急性症状性发作、药物和高热引起的发作等。这部分病例约占 20%～30%。

2. 约 30%～40%的病例经合理的 AEDs 治疗后可达到无发作，部分病例在发作控制后抗癫痫药可逐渐撤除。比较容易控制的发作类型包括失神发作、GTCS 和一些隐源性或症状性局限性癫痫。

3. 约有 10%～20%的患者使用 AEDs 治疗后能抑制其发作，但停药后会复发，须终身服用抗癫痫药，此类包括青少年肌阵挛性癫痫，以及大多数与部位相关的癫痫（隐源性或症状性）。

4. 另有约 20%～30%的患者预后不佳，即属于耐药性癫痫或 RE，AEDs 仅能减轻而不能抑制其发作。包括 West 综合征，Lennox-Gastaut 综合征，复杂部分性发作，先天性神经功能缺损（如结节性硬化、Sturge-Weber 综合征、脑发育不全）所致的发作，以及部分性持续性癫痫，进行性肌阵挛性癫痫和以失张力/强直发作为特征的综合征。另外，还包括有显著结构性损伤的部位相关性发作与部位相关性隐源性癫痫。

23

参考文献

1. 洪震，江澄川. 现代癫痫学. 上海：复旦大学出版社，2007.
2. 洪震，丁玎，江澄川. 神经流行病学. 上海：复旦大学出版社，2007.
3. Kwan P，Arzimanoglou A，Berg AT，et al. Definition of drug resistant epilepsy：Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. Epilepsia，2010，51(6)：1069-1077.
4. 中华医学会神经病学分会脑电图与癫痫学组. 抗癫痫药物药物应用专家共识. 中华神经科杂志，2011，44(1)：56-65.
5. Nunes VD，Sawyer L，Neilson J，et al. Diagnosis and management of the epilepsies in adults and children：summary of updated NICE guidance. BMJ，2012，344：e281.

第二节　头痛与偏头痛

洪震　于欢

头痛是颅内外痛觉组织受病理刺激引起的主观感觉，为临床上常见的症状，也是临床医师最常遇到的主诉之一，可发生于任何年龄。个体的头痛感受区别很大，有时可以为某种严重疾病的早期或者突出症状。头痛可因头部组织结构的炎症、牵拉、脑膜刺激、血管牵张或者收缩、肿瘤的直接压迫、变态反应、代谢异常、内分泌或自主神经功能失调及精神因素等病因引起。

一、分　　类

国际头痛协会（International Headache Society，IHS）于 2004 年提出了第二版"头痛的国际分类"（the International Classification of Headache Disorders，2nd Edition，ICHD-2）。分成三部分：①原发性头痛；②继发性头痛；③脑神经痛、中枢和原发性颜面痛以及其他头痛。共分为 14 种类型（表 23-8-13）。原发性头痛一般为独立的疾病，而继发性头痛一般只是某种疾病的一种症状。

表 23-8-13　头痛疾病的国际分类（第一级分类）

分类
（一）原发性头痛
1. 偏头痛
2. 紧张型头痛
3. 丛集性头痛和其他三叉、自主神经性头痛
4. 其他原发性头痛
（二）继发性头痛
1. 缘于头颈部外伤的头痛
2. 缘于头颈部血管病变的头痛
3. 缘于非血管性颅内疾病的头痛
4. 缘于某一物质或者某一物质戒断的头痛
5. 缘于感染的头痛
6. 缘于代谢障碍的头痛
7. 缘于头颅、颈、眼、耳、鼻、鼻窦、牙、口或者其他头面部结构病变的头面痛
8. 缘于精神疾病的头痛
（三）脑神经痛、中枢和原发性颜面痛及其他头痛
1. 脑神经痛和中枢性颜面痛
2. 其他类型头痛、脑神经痛、中枢或原发性颜面痛

二、头　　痛

头痛（headache，encephalalgia）是一种症状，它的发作形式随时间推移可有改变，诊断主要依据当前或者一年内患者的头痛表现。原发性头痛的诊断主要根据临床症状，并不是每次头痛发作都能（或必须）作出评价和诊断，应尽量要求患者描述典型的、未经治疗的头痛发作，但是在计算头痛发作频率时，需要计算那些不够典型的发作。诊断原发性头痛必须除外任何可能的继发性头痛。

有时原发性头痛患者在某一种可以引起头痛的疾病后，使原有的头痛症状恶化，此时可能是原有的原发性头痛恶化，也可能是又换了新的继发性头痛。如果存在下述情况则更倾向于继发性头痛的可能：①发作时间上两者关系非常密切；②头痛恶化非常明显，或与原有原发性头痛的性质不同；③有充分证据表明该疾病可造成头痛恶化；④该疾病治愈或者缓解后患者的头痛随之缓解。这是确认因果关系的重要环节。

病史是诊断头痛的主要依据，许多时候在患者描述完典型的头痛先兆症状及表现后，诊断便可基本明确，如了解到明确的外伤或药物滥用病史，诊断也有了方向，除要了解头痛的发生、演变、诱因等病史资料外，根据 ICHD-2 的诊断标准，还需着重询问头痛的性质与伴随症状：如每次头痛发作是否超过 4 小时，头痛是单侧还是双侧，头痛呈搏动性还是非搏动性，头痛轻重程度，头痛时否会因日常活动而加重，头痛是否伴有恶心、呕吐、畏光、畏声和其他自主神经症状等。为了便于临床应用，下列思路可以供参考（图 23-8-2）。

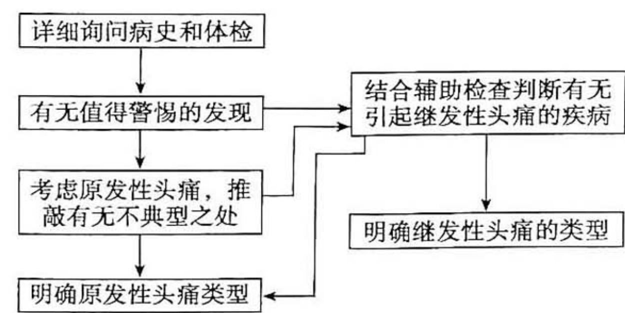


图 23-8-2　头痛疾病的诊断流程

头痛在临床常见，绝大多数头痛是原发性头痛，研究表明，如果对神经系统检查正常的各种头痛患者行 CT 或 MRI 检查，发现引起头痛的可治疗疾病的可能性只有 2.4%。为明确头痛的可能原因，应作必要的检查（表 23-8-14）。

表 23-8-14　与头痛有关的原发性疾病及相关检查

病史或体征	须除外的疾病	可能需作的检查
突然发作的头痛	蛛网膜下腔出血、脑出血、脑卒中、动静脉畸形、脑外伤	神经影像学、腰椎穿刺
逐渐加重的头痛	颅内占位病变、硬膜下血肿、药物滥用	神经影像学
伴有系统性病变征象（发热、颈项强直、皮疹）的头痛	颅内感染、系统性感染、结缔组织疾病、莱姆病、血管炎	神经影像学、腰椎穿刺、活检、血液学检查神经影像学、结缔组织疾病筛查、脑电图、腰椎穿刺
神经系统局灶体征和症状（除典型视觉、感觉先兆外）、认知障碍	颅内占位、动静脉畸形、结缔组织疾病、颅内感染	神经影像学、腰椎穿刺
视乳头水肿	颅内占位病变、良性颅内压增高症、颅内感染	神经影像学、腰椎穿刺
由咳嗽 Valsava 动作诱发的头痛	蛛网膜下腔出血、颅内占位病变 皮质静脉/静脉窦血栓形成、颈动脉剥离、垂体卒中	神经影像学
妊娠期或产后头痛	转移癌、机会性感染	神经影像学、腰椎穿刺
癌症患者或 AIDS 患者出现新发头痛	颅内占位病变、颞动脉炎	神经影像学、血沉
50 岁以后新发头痛		

三、偏　头　痛

偏头痛（migraine）是一种常见的有家族发病倾向的慢性神经血管性疾病，临床表现为反复发作的搏动性头痛、自主神经功能障碍以及其他神经系统症状的不同组合，头痛发作时常伴有恶心、呕吐及畏光，经一段间歇期后可再次发作，患者在安静环境下休息或睡眠后头痛可以得到缓解。

【病因和发病机制】

偏头痛的病因仍不明确。约 50%的患者有家族史，女性患者则倾向于在月经来潮前后发病，有 15%的女性偏头痛患者仅在月经前后发生，即所谓“真性经期偏头痛”，至怀孕以后发作减少，其中 75%～80%在孕期停止发作，提示发作可能与内分泌或水潴留有关。精神紧张、过度劳累、强光刺激、烈日照射、低血糖、应用扩血管药物利舍平，或使用

高酪胺食物(如巧克力、乳酪、柑橘)及酒精类饮料,均可诱发偏头痛发作。

偏头痛的发病机制尚不清楚,大体上分为血管源性学说和神经源性学说:①血管源性学说,患者服用麦角胺后颞动脉波动幅度降低,同时伴随头痛的缓解,由此认为典型偏头痛有颅内动脉收缩、局部血流减少,导致视觉改变、感觉异常或轻度偏瘫先兆症状,继而颅内及颅外动脉扩张,出现头痛。②神经源性学说,偏头痛的病变源于 CNS,内分泌改变及血管舒缩障碍是一种继发现象,即偏头痛的血管性表现是继发于神经中枢"释放"。偏头痛呈现的各种复杂症状是大脑皮质功能紊乱的结果,可能是原发于下丘脑/间脑水平的脑部阈值障碍。偏头痛患者多有遗传倾向,使发病阈值降低;在各种环境因素及诱发因素影响下,可导致脑部阈值进一步下降,通过一系列改变最终形成偏头痛发作。

【分类及临床表现】

根据国际头痛分类标准第二版(ICHD-2),常见偏头痛类型分为:

1. 不伴先兆的偏头痛(普通型偏头痛)　最为常见,多为发作性中毒到中毒头痛,伴恶心、呕吐或者畏光、畏声,往往影响患者的日常活动。体力活动可使头痛加剧。发作开始时仅为轻到中度钝痛或不适感,数分钟到数小时后达到严重的搏动性痛或跳痛。约 2/3 的患者为单侧头痛,也可为双侧头痛,有时疼痛放射至上颈部及肩部。头痛一般持续 4～72 小时,睡眠后常见缓解,发作间有明确的正常间歇期。部分女性患者偏头痛发作多和月经有关,通常为经期前 2～3 天之间发病,若 90%的发作均与月经周期密切相关,称月经期偏头痛。上述发作至少出现 5 次,除外颅内外各种器质性疾病后方可作出诊断。

2. 伴有先兆的偏头痛(典型偏头痛)

(1) 典型偏头痛发作:由前驱期、先兆期、头痛期和恢复期四部分组成,但许多偏头痛发作并不经历全部四期过程。

1) 前驱期:在偏头痛发作前数小时或数天,一些患者会表现出某些前驱症状,包括精神认知症状、神经症状以及非特异性躯体不适症状等。疲乏、注意力不集中和颈部僵硬是最常见的前驱症状。

2) 先兆期:偏头痛先兆多在头痛前出现,头痛常在先兆症状开始后的 60 分钟内发生,先兆也可以在头痛的同时发生,甚至极少数在头痛之后出现。先兆多表现为完全可逆的局灶性神经针状,视觉症状最为常见,如畏光、眼前闪光、火花或者复杂视幻觉,继而双眼症状。另外,还可出现偏身麻木、轻偏瘫、言语障碍等的缺损或者刺激症状。先兆大约持续 5～20 分钟,不同先兆可以接连出现。

3) 头痛期:典型的头痛多位于一侧,逐渐加重至中重度,常在先兆开始消退时出现。疼痛多始于一侧眶上、眶后部或额颞区,逐渐加重而扩展至半侧头部,甚至整个头颅及颈部。头痛为搏动性,呈跳痛或者钻凿样,晨读逐渐加重,发展成为持续性剧痛,常伴有恶心、呕吐、畏光、畏声。有的患者面部潮红、大量出汗、结膜充血;有的患者面色苍白、焦虑、乏力、易激惹、精神委靡、出现厌食症状。一次发作可持续 1～3 日,通常睡觉后头痛可有明显缓解。

4) 恢复期:发作后,患者觉疲乏,注意力下降,可有情绪低落、焦虑等表现,也有患者欣快,神清气爽,部分患者仍会残留头皮触痛症状,有些觉肌肉无力、疼痛、食欲下降或饥饿感,发作间歇期一切正常。

(2) 上述典型偏头痛可分为几种亚型:

1) 伴有典型先兆的偏头痛:包括眼型偏头痛、偏瘫型偏头痛、失语型偏头痛等,至少出现过 2 次上述典型发作,排除器质性疾病后诊断方可成立。

2) 伴有延长先兆的偏头痛(复杂性偏头痛):症状痛如 1)所述,先兆在头痛发作过程中仍持续存在,持续时间超过 1 小时而短于 1 周。神经影像学检查为发现有颅内器质性疾病。

3) 基底型偏头痛:有明确起源于脑干或者双侧枕叶的先兆症状,如失明、双眼颞侧和鼻侧视野的视觉症状,构音障碍、眩晕、耳鸣、听力减退、复视、共济失调、双侧性感觉性异常、双侧轻瘫或精神错乱等。多在数分钟至 1 小时内,继而出现双侧枕区搏动性头痛。间歇期一切正常。

4) 不伴头痛的偏头痛先兆:出现见于偏头痛发作的各种先兆症状,但是有时并不随之出现头痛。随着患者年龄增加,头痛可完全消失而仅有发作先兆症状,但完全表现为先兆症状而无头痛者较少。40 岁后首次发病者需要做深入检查,除外血栓栓塞性 TIA。

5) 偏瘫型偏头痛:主要见于婴儿、儿童或成年人,表现为发作性头痛伴偏瘫,患者的先兆中出现肢体无力,而持续时间可长于头痛。家族中有常染色体显性遗传者,成为家族性偏瘫型偏头痛。此型经连锁分析发现有 1/3 家庭的基因定位于第 19 号染色体,另一些家庭疾病定位于第 1 号染色体;第 19 号染色体基因编码一种电压调控的 Ca^{2+} 通道蛋白,这提示偏头痛也可能有离子通道异常。其他称散发性偏瘫型偏头痛。此型偏头痛可能是一些青年女性和中年人卒中的原因。

6) 眼肌麻痹型偏头痛:此型少见,常有家族史,多见于儿童,起病年龄大多数在 30 岁以下,有多年固定于一侧的偏头痛发作史,但很少有"闪光"、"暗点"等先兆症状。在一次较为剧烈的头痛(眼眶或眶后部疼痛)发作后,出现同侧的眼肌麻痹,通常在头痛减轻后或者消退后出现眼肌麻痹,也有在头痛发作时出现,个别在头痛前发生。眼肌麻痹主要累及动眼神经支配的肌肉(约占 90%),尤其是以上睑下垂最多见。也可影响滑车神经、展神经及三叉神经。眼肌麻痹持续数日或者数周后恢复,开始几次发病麻痹可完全恢复,但多次发作后可遗留部分眼肌麻痹,发作可持续十几年甚至几十年。至少要有 2 次上述发作,最后确诊必须经

过长时间的观察，且神经影像学检查排除颅内病损诊断才能成立。

3. 儿童周期性综合征 可能为偏头痛的早期表现，或与偏头痛有关。儿童偏头痛亦不少见，患病率约为3%～5%，多见于5～10岁年龄段，儿童可出现偏头痛的等位发作。

(1) 儿童期两性发作性眩晕：常有偏头痛家族史，但儿童本人无头痛，表现为多次、短暂的发作性眩晕，也可出现发作性平衡失调、焦虑，伴有眼球震颤或呕吐，数月或数年后眩晕自然停止。神经系统及脑电图检查正常，间歇期一切正常，部分儿童成年后可转为偏头痛。

(2) 儿童交替性偏瘫：偏头痛在个别儿童可能表现为交替性偏瘫，最后变为肌张力障碍。

(3) 发作性单侧颈部疼痛：伴颈动脉部触痛，麦角胺和舒马普坦治疗有效，可能是偏头痛的变异型。

(4) 腹型偏头痛和呕吐发作：20%的偏头痛儿童倾向于出现发作性腹痛，认为属于偏头痛的一种等位症。

4. 偏头痛持续状态(status migrainous) 偏头痛发作持续时间在72小时以上(期间可能有短于4小时的缓解期)；部分患者偏头痛在一段时间内(数周或者数月)头痛发作频率显著增加，每周可发生3～4次，使头皮处于持续的触痛状态，严重者每天均有发作或不间断。一般为单侧性搏动样剧痛，导致患者卧床不起，抱头拒食，这种情况即称为偏头痛持续状态。

【诊断及鉴别诊断】

典型的偏头痛发作诊断不难。

(一) 无先兆偏头痛

1. 至少有符合2～4的5次发作。

2. 每次头痛发作(指未经治疗或者治疗无效的)持续4～72小时。

3. 至少有下列中的两项头痛特征：

(1) 单侧性

(2) 搏动性

(3) 中或重度疼痛

(4) 日常体力活动(如走路或爬楼梯)会加重头痛或者头痛时避免此类活动

4. 头痛过程中至少伴随下列一项：

(1) 恶心和(或)呕吐

(2) 畏光和畏声

5. 不能归因于其他疾病。

(二) 有先兆的偏头痛

1. 至少有符合(一)中标准2～4的2次发作。

2. 先兆至少有下列的一种表现，没有运动无力症状。

(1) 完全可逆的视觉症状，包括阳性症状(如闪烁的光点、线条)和(或)阴性症状(如视觉丧失)。

(2) 完全可逆的感觉症状，包括阳性症状(如针刺感)和(或)阴性症状(麻木感)。

(3) 完全可逆的语言功能障碍。

3. 至少满足下列两项

(1) 通向视觉症和(或)单侧感觉症状。

(2) 至少一个先兆症状逐渐发展的过程≥5分钟，和(或)不同先兆症状接连发生，过程≥5分钟。

(3) 每个症状持续5～60分钟。

4. 在先兆症状同时或先兆发生后60分钟内出现头痛，头痛符合(一)无先兆偏头痛诊断标准中的2～4项。

5. 不能归因于其他疾病。

一旦患者的先兆中出现肢体无力，即为偏瘫型偏头痛；当先兆中有两项以上症状提示后颅窝受累且同时没有肢体无力表现时诊断为基底型偏头痛。

长期反复发作的头痛史，间歇期一切正常，体检正常及有偏头痛家族史者诊断并不困难。伴有局灶神经体征者需除外器质性疾病。眼肌麻痹可由动脉瘤引起，AVM也可伴发偏头痛，应作头颅影像学检查以明确诊断。枕叶或者颞叶肿瘤初期，可出现视野缺损或其他视觉症状。老年人颞枕部头痛需除外巨细胞性动脉炎。其他疾病如脑膜炎、SAH、青光眼等，通过病史询问及体检不难鉴别。

【治疗和预防】

治疗的目的除解除头痛发作症状外，还需要尽量防止或减少头痛的反复发作，应养成规律的生活方式，保持规律的睡眠、饮食并辅以适当的锻炼，避免各种诱发因素。药物治疗、心理治疗对部分患者有效。

(一) 急性发作期的治疗 偏头痛发作期治疗的目的是止痛、消除伴随症状并恢复日常功能，部分患者在安静的室内休息或睡眠后头痛可缓解，无须特殊治疗。轻至中度患者服用解热镇痛药物和(或)镇静药物(如阿司匹林、对乙酰氨基酚等，若加用咖啡因及布洛芬等效果会更好)能够使症状减轻或消失。头痛伴呕吐者可合并应用甲氧氯普胺或多潘立酮。对中到重度患者，较有效的药物为麦角胺制剂及舒马普坦。

1. 麦角胺制剂 5-HT受体的激动剂，也有直接收缩血管的作用。常用药物为麦角胺咖啡因片(每片含有咖啡因100mg和麦角胺1mg)，在出现先兆或开始隐痛时立即服用1～2片，为避免麦角中毒，单次发作用量不超过4片，每周总量不超过8片。

2. 甲磺酸双氢麦角胺 皮下或肌内注射能很快吸收，发作时可给予1mg皮下或肌内注射，若需要，在30～60分钟后再给予1mg，1日内最高剂量为3mg。过量会出现恶心、呕吐、腹痛、肌痛及周围血管痉挛、缺血等不良反应，有严重心血管、肝肾疾病患者及孕妇禁用。对偏瘫型、眼肌麻痹型及基底型偏头痛也不建议使用。

3. 舒马普坦 为5-HT1D受体激动剂，对脑血管有选择性作用，主要通过收缩头部血管、抑制三叉系统周围神经

元及神经源性炎症、抑制经由三叉神经系统二级神经元的传递等机制，影响三叉神经疼痛传入系统的激活过程，从而达到控制头痛急性发作的目的。皮下注射 6mg，或口服 100mg 能使 71%的患者头痛消失。成人口服 100mg，在 30 分钟后头痛开始缓解，4 小时后达到最佳疗效。皮下注射 6mg(成人量)起效快，若症状复发可以在 24 小时内再次注射 6mg。不良反应较轻微，可出现一过性全身发热、口干、头部压迫感和关节酸痛等，偶尔也出现胸闷、胸痛或者心悸等症状。曲坦类药物国内有舒马曲坦和佐米曲坦的口服剂型。

4. 偏头痛持续状态或者严重偏头痛发作　用地塞米松 5～10mg，加入 5%～10%葡萄糖水中作静脉滴注，每日 1～2 次。3～5 天后改为口服泼尼松，每日 20～30mg，顿服。对发作持续时间较长者应注意全身情况，适当补液、纠正水及电解质紊乱。可口服或肌内注射氯丙嗪(1mg/kg)，作为辅助治疗。

(二) 预防性治疗　偏头痛是一种反复发作的慢性疾病，因此预防头痛的复发极为重要。预防性治疗的目的就是降低偏头痛的复发频率、缩短头痛发作的持续时间，减轻偏头痛发作的严重程度。患者平时应尽量避免各种诱发因素(如紧张、疲劳、某些饮食因素等)，增强体质及心理调节能力。若患者每月有 3 次或者 3 次以上的中到重度的偏头痛发作，应考虑进行药物预防性治疗。常用预防性治疗药物包括：①β 肾上腺素受体阻断药：如普萘洛尔；②5-HT 拮抗剂：如苯噻啶；③钙离子拮抗剂：如氟桂利嗪、尼莫地平等；④抗抑郁药物：如阿米替林；⑤抗癫痫药物：如丙戊酸钠。上述药物需要每日服用，用药后至少 2 周才能见效。如若有效应当持续用药 6 个月，随后逐渐减量到停药。应用④、⑤类药物对部分转为慢性每日疼痛的患者疗效可能较好。

23

参考文献

1. Dahlof C, Edvinsson L. Background and treatment of migraine diesase. Lakartidningen, 2007, 104(23): 1806-1810.

2. Weatherall MW. Chronic daily headache. Pract Neurol, 2007, 7(4): 212-221.

3. Haag G. A review of evidence-based medicine and meta-analytic review in migraine. Cephalagia, 2007, 27(7): 862-863.

4. Goadsby PJ. Recent advances in understanding migraine mechanisms, molecules and therapeutics. Trends Mol Med, 2007, 13(1): 39-44.

第三节　发作性睡病

洪震　于欢

发作性睡病(narcolepsy)是一种罕见的神经科疾病，主要症状是日间难以克制的思睡。根据患者有无猝倒症状，分为发作性睡病伴猝倒型和发作性睡病不伴猝倒型两大类。在人类患者及实验动物中，均发现发作性睡病伴猝倒型存在下丘脑分泌素或称食欲素系统的功能缺陷，但其形成机制至今未明。大多数病例为散发性，推测可能存在遗传易感性和后天环境因素诱发等多方面的致病机制。

【流行病学】

因研究方法的差异，各国报道的发作性睡病的患病率存在一定的差异。发作性睡病伴猝倒型，由多导睡眠监测技术(polysomnography，PSG)确诊的研究显示，发病率在每 10 万人口 14～41 例之间，而通过问卷调查形式诊断获得的发病率在每 10 万人口 47～67 例。非猝倒型发作性睡病的发病率资料匮乏，流行病学研究显示，在所有发作性睡病患者中，非猝倒型约占 20%～50%。而另一些研究显示，高达 1%～3%的成人存在不明原因的日间过度思睡，没有明确的猝倒发作，而多次睡眠潜伏期测试(multiple sleep latency test，MSLT)监测发现有异常的 REM 睡眠发生。

发作性睡病可以起病于任何年龄段，但有两个发病高峰，分别为 15 岁和 35 岁。第一个发病高峰以女性多见，而第二个发病高峰年龄段则以男性多见。我国大陆地区尚无相关流行病学资料。

【病理生理】

现有证据表明，发作性睡病伴猝倒型患者存在下丘脑神经元的丢失，和神经多肽——下丘脑分泌素(hypocretin)的不足。目前公认的下丘脑分泌素水平评估方式是测定脑脊液 hypocretin-1 的含量。研究显示，约 90%以上的发作性睡病伴猝倒型患者脑脊液 hypocretin-1 水平低于 110pg/ml(或者低于正常人水平的 1/3)。且这一脑脊液变化与 HLA DQB1 * 0602 密切相关。因此推测，发作性睡病伴猝倒型的发生是由于环境因素，诱发自身免疫反应，致使 hypocretin 分泌细胞毁损，继而出现相应的临床表现。

【临床表现】

发作性睡病伴猝倒型主要临床表现包括：日间过度思睡、猝倒、入睡期和(或)醒转时的幻觉、睡瘫、夜间睡眠的片段化，起病初期的体重增加等。

1. 日间过度思睡　日间严重的困倦感和难以克制的睡意来袭是发作性睡病患者最主要的症状，通常是患者就诊的最主要原因。根据患者所处的环境不同，其白天入睡的时间长短不一，短者仅数分钟即醒转，而长者可以持续数小时。但多数患者仅需数十分钟的睡眠即可明显改善其困倦程度，这也是发作性睡病与其他中枢起源的过度思睡症的鉴别点之一。困倦的不可抑制性也是一个重要特点，患者可以在进餐中、交谈中、甚至行走中睡着，这在其他睡眠疾病中是不常见的。睡眠中患者可以不由自主的继续睡着前的动作，表现为自语症，姿势自动症或者游行症等。思睡

症状每天可以多次发生，造成患者工作效率下降，记忆力减退，严重者难以胜任日常生活并产生情绪障碍。

2. 猝倒(cataplexy) 猝倒是发作性睡病一个特征性的症状，表现为在情绪变化时骤然出现局部或者全身骨骼肌瞬间无力。多数情况下由正面情绪诱发，如惊喜、大笑、嬉闹等，少数情况下由负面情绪诱发：如焦虑和生气等。其出现的频率、强度和所累积的肌肉范围变异较大，患者表述方式千差万别，造成诊断困难。一般来说，肌肉无力仅持续1～2秒，极少超过2分钟。发生时患者意识完全清醒。轻者表现为头前冲、手中物品脱落、膝盖屈曲，严重者可以倒地。症状刚出现的时候表现最为频繁，随着病程延长，多数患者学会主动避免情绪起伏，发作随之减少。

3. 入睡期幻觉和醒转期幻觉 发作性睡病患者无论是日间还是夜间，在睡眠和醒转过渡时容易出现幻觉。最为常见的是幻觉，伴有强烈的情绪感受，如看见陌生人或者野兽出现在自己床边，并感觉到强烈的恐惧。此种幻觉的一个鲜明特点是非常逼真，患者常常会信以为真，并采取防卫措施。发作频繁者甚至因此而不敢单独就寝。其他幻觉形式，如听幻觉和运动幻觉也时有提及，同一患者可以有多种不同的幻觉出现。

4. 睡瘫 和入睡期/醒转期/幻觉相类似，睡瘫也是出现在睡眠/醒转转换时的一种病理现象，患者从梦中醒来，突然感到肢体、躯干和头颈等部位不能动弹，并时常伴随一种恐惧和紧迫的心理感受，尤其是和幻觉伴发时，给患者带来很大恐慌。睡瘫症状持续数十秒至几分钟不等，逐渐自行缓解。也可在旁人触摸按摩等帮助下缓解。发作中患者常不能言语，呼吸粗重，有时喉部勉强可以发出“呵、呵”的声音，从而引起同床者的注意。发作的频率差异很大，可以整个病程中仅出现数次，也可以密集到一个晚上发作多次。

5. 其他症状 上述四项症状常被称为发作性睡病的“四联症”，除此以外，患者还常有其他表现。多数患者起病以后夜间的睡眠质量急剧下降，睡眠连续性差，反复出现长短不等的醒转。患者常诉述多梦，因梦境醒转，发生REM睡眠期异常行为表现的患者并不少见。起病初期，患者的体重常在短时间内明显增加。儿童期起病的患者此症状尤其明显。这是因为下丘脑分泌素不仅参与睡眠/清醒的调节，也是能量代谢调节的重要因子之一。文献报道的其他症状还有症状性抑郁情绪、嗅觉减退、弥漫的躯体疼痛、决策能以异常和出现睡眠周期性肢体运动障碍等。

随着病程的延长，日间过度思睡症状会逐渐减轻，而夜间睡眠质量则变得越来越差。不伴猝倒型的发作性睡病，临床上除不出现猝倒以外，其他症状表现与发作性睡病伴猝倒型相仿。当然，经典的“四联症”并非同时出现，在疾病的某一个阶段，或许只表现其中的个别症状。有些病例猝倒可以落后日间过度思睡长达4年，在这种情况下，患者的诊断可能随病程而发生改变。有些病例具有全部四组症状，而个别病例可以在整个病程中仅表现日间思睡一种症状。后者的诊断必须依靠PSG及MSLT发现两次以上入睡期的快动眼睡眠(SOREMPs)以确诊。

【国际诊断标准及分类】

2005年第二版国际睡眠疾病诊断标准(International Classification of Sleep Disorders，ICSD-Ⅱ)将发作性睡病分为四类，即①发作性睡病伴猝倒型；②发作性睡病不伴猝倒型；③继发性发作性睡病。后者又包括由于其他疾病原因所致的发作性睡病和不能分类的发作性睡病。在这里，我们将前两者的诊断标准作一简单介绍(表23-8-15)。

表23-8-15 发作性睡病的ICSD-Ⅱ诊断标准

分类	诊断标准
发作性睡病伴猝倒型	1. 日间过度思睡症状几乎每天出现持续超过3个月 2. 有明确的猝倒发作史。猝倒定义为由情绪变化引起的突然的一过性的骨骼肌无力 3. 如果可能，诊断应该通过PSG监测证实(但非必需)，测试项目包括整夜多导监测和MSLT两部分①在夜间睡眠时间充足的情况下(≥6小时)，MSLT平均入睡潜伏期≤6分钟，并且出现2次或者2次以上SOREMPs者或者②脑脊液hypocretin-1水平低于110pg/ml或低于正常人平均水平1/3值以下者 4. 日间过度思睡不能以其他睡眠疾病、躯体疾病或者神经科疾病，精神疾病，药物或者物质滥用来解释
发作性睡病不伴猝倒型	与发作性睡病伴猝倒型相仿，只是临床没猝倒发作史。对于此类患者PSG监测必不可少，在MSLT前夜睡眠保证的情况下，必须出现： MSLT平均入睡潜伏期≤6分钟，并且出现2次或者2次以上SOREMPs

【诊断与鉴别诊断】

典型的病例可以通过临床病史加以诊断，但如果条件允许，还是推荐使用整夜多导睡眠监测(PSG)和MSLT加以确诊，并对疾病的严重程度进行判断。

1. 发作性睡病患者整夜PSG监测常出现的表现

(1) 入睡潜伏期缩短：通常≤10分钟。25%～50%的患者入睡后很快进入REM期睡眠，REM睡眠潜伏期≤15分钟，即出现入睡期REM睡眠(SOREMPs)。存在SOREMPs的患者常报道存在入睡期幻觉和睡瘫症状。

(2) 睡眠比例发生变化：N1期睡眠增加，N3期睡眠相

23

对不足。患者睡眠期相转变频繁，入睡后醒转次数增多，入睡后清醒时间增加。

（3）相当一部分的患者出现 REM 睡眠期下颏下肢肌电间歇性和持续性增高，视频监测上可以捕捉到 RBD 样发作现象。

2. 日间 PSG 监测表现

（1）MSLT 平均入睡潜伏期≤8 分钟。在前夜睡眠得到保证（>6 小时）的情况下，成人 MSLT 平均入睡潜伏期≥10 分钟，在 8～10 分钟之间者被认为处于临界状态。≤8 分钟为病理性日间过度思睡，而≤5 分钟者则为严重的思睡。一项 Meta 分析显示，发作性睡病患者 MSLT 入睡潜伏期为（3.1±2.9）分钟，即属于重度思睡范围。

（2）出现 2 次或者 2 次异常的 SOREMPs。此项是发作性睡病特征性的表现，也是鉴别发作性睡病不伴猝倒型与其他中枢起源的日间过度思睡症（如：特发性过度思睡）相鉴别的要点。

需要与发作性睡病鉴别的主要是引起日间过度思睡的其他睡眠疾病，常见者如阻塞性睡眠呼吸暂停低通气综合征（OSASH），慢性睡眠不足剥夺和睡眠周期性肢体运动障碍（PLMD）引起的日间过度思睡。OSAHS 患者有打鼾憋气病史，一般体型较为肥胖，PSG 监测可以发现较高的 AHI 指数，CPAP 治疗在纠正呼吸障碍后，思睡症状可以完全或者部分逆转。慢性睡眠不足/剥夺患者也可以出现非常严重的日间思睡症状，甚至出现个别 SOREMP，通过详细生活作息的询问，记录睡眠日记，改善睡眠习惯后思睡改善等加以鉴别。通过 PSG 监测可以明确 PLMD 的诊断，虽然部分发作性睡病患者也会出现周期性肢体运动指数增高（PLMS），但其特征性的 SOREMP 在 PLMD 患者中是不会出现的。

特发性过度思睡患者也是以日间思睡为主要临床表现，但该病患者日间思睡程度常不如发作性睡病患者突出，较少提及在活动中入睡，其睡眠只发生在相对安静的环境下。另外，在 MSLT 监测中，较少出现 2 次以上的 SOREMPs。

以猝倒频繁发作为突出症状的患者需要与特殊类型的癫痫相鉴别，发作性患者特有的日间过度思睡是癫痫患者所没有的表现。

【治疗】

发作性睡病患者的治疗需要达到三个目的：①减轻日间思睡症状，改善日间社会/工作能力；②控制猝倒的发作；③改善夜间睡眠质量。

1. 减轻日间思睡症状　可以让患者在条件许可的情况下，日间多次进行计划性的短暂睡眠。如在校学生每次课间趴在课桌上睡 5～10 分钟，可以明显改善下一节课的清醒程度。保持良好的睡眠作息习惯，避免熬夜，避免日夜颠倒的不规则作息等。无论是否使用药物治疗，这些行为疗法在药物治疗之前都应向患者进行指导。

药物治疗方面，主要是使用 CNS 兴奋性药物。国外一线用药是非安非他命类的莫达非尼，每片 100mg，每日剂量 100～600mg，分次给药。该药物的半衰期为 10～13 小时，故通常在清晨和午间两次用药，不主张下午 3 点以后给药，以免加重夜间睡眠的紊乱。其主要副作用包括：头痛、心悸、恶心呕吐等胃肠道症状，成瘾性相对较小。目前我国尚未上市，最常用的药物是盐酸哌甲酯及其缓释剂。前者 10mg/片，与 100mg 莫达非尼等效，故每日用药量在 10～60mg 之间。其半衰期为 3～4 小时，同样推荐清晨和中午给药，午后避免用药。其交感神经兴奋性副作用和成瘾性较莫达非尼明显。

2. 控制猝倒发作　运用作为广泛的药物为五羟色胺和去甲肾上腺素双受体作用的 SSRI 类药物文拉法辛，每日用量在 75～150mg。其他可用于猝倒控制的药物还有：氟洛西汀（20～60mg/d），西酞普兰（20～40mg/d），氯米帕明（10～20mg/d）。国外常使用的羟基丁酸（oxybate，6～9g/d），目前国内亦无。

3. 改善夜间睡眠质量　保持良好的睡眠作息习惯非常重要。对于诉述夜间睡眠质量差，出现 REM 睡眠期行为障碍的患者可以考虑使用小剂量的氯硝西泮。国外文献报道最为有效的治疗药物为羟基丁酸，目前国内尚无。

参考文献

1. Longstreth WT, Koepsell TD, Ton TG, et al. The epidemiology of narcolepsy. Sleep, 2007, 30(1): 13.

2. Dauvilliers Y, Rompre S, Gagnon JF, et al. REM sleep characteristics in narcolepsy and REM sleep behavior disorder. Sleep, 2007, 30(7): 844-849.

3. Bayard S, Plazzi G, Poli F, et al. Olfactory dysfunction in narcolepsy with cataplexy. Sleep Med, 2010, 11(9): 876-881.

4. American Academic of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorder 2nd ed. Diagnostic and coding manual. Wetchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

第九章　脱髓鞘性疾病

第一节　多发性硬化

李振新

多发性硬化(multiple sclerosis,MS)是最常见的CNS特发性炎性脱髓鞘疾病(idiopathic inflammatory demyelinated diseases,IIDDs),是导致青壮年非创伤性残疾的主要疾病之一。

【病因及危险因素】

MS迄今病因不明。临床和实验研究表明,任何单独的因素都不能引起MS的发病,也不能解释全部的MS表型。流行病学数据提示遗传因素和环境因素共同参与了MS的发病。

(一)遗传因素　遗传因素是MS发病的内因,分子流行病学的数据证实了遗传易感性在MS发病中的重要作用,评估MS先证者不同级别亲属发病风险的家族研究显示,MS有家族聚集倾向。分子水平的研究也提示了众多与遗传相关的因素。

(二)环境因素　尽管基因决定的遗传易感性是MS发病的基础,但很多强有力的证据显示环境因素(感染、维生素D缺乏、吸烟等)作为外因在MS的发病中也扮演着重要的角色。

【病理】

MS具有CNS的IIDDs典型的组织病理特征,即散在于CNS(脑、脊髓和视神经),主要是白质多发的脱髓鞘斑块,血管周围炎症细胞浸润和星形胶质细胞增生。传统的观点认为,MS病灶内轴索相对保留,CNS灰质很少受累。随着临床病理学研究的进展,发现很多新的组织病理特征包括轴索的病变,皮质和深部灰质的病灶,脑白质和脑灰质的变性,软脑膜炎症细胞浸润,不同程度的髓鞘再生,以及慢性脑脊髓静脉供血不足等,这些发现体现了MS组织病理学的异质性,提示MS多元的发病机制。很多学者认为:MS不仅仅是一种免疫相关的疾病,而且存在神经变性甚至循环障碍的病理生理过程。

【发病机制】

MS的发病机制尚不清楚。病毒感染与自身免疫学说为其主要理论。近年来的研究大多集中于EB病毒、疱疹-6病毒与MS的关系,但至今没有证据证明MS与病毒直接感染有关。分子模拟的自身免疫学说以及神经变性已成为本病发病的主要机制。

【临床表现】

(一)一般表现　MS病变在CNS内多发、散在、随机的空间分布特征决定了MS患者多样的临床表现。好发于青壮年女性,起病年龄20～40岁之间,部分患者有前驱事件。

常见的首发症状包括:肢体麻木、疼痛或感觉异常、肌无力、视力减退、走路不稳及大小便异常等。此外,还有一些少见的症状包括认知功能障碍、意识障碍、癫痫样发作等。

(二)病程、临床类型　Lublin等根据疾病病程特点将MS分为缓解复发型(relapsing remitting MS,RRMS),继发进展型(secondary progressive MS,SPMS),原发进展型(primary progressive MS,PPMS)和进展复发型(relapsing progressive MS,RPMS)。这一分型已被广泛应用于各种临床试验,作为患者分类入组的标准。MS的病程波动很大,一般均持续20～30年,初期约85%的MS患者表现为RRMS,经过6～10年有30%～40%RRMS转为持续进展,自首次发作至EDSS 6分的平均时间在15年左右,而随访40年仍然有87%的患者存活。约10%左右的患者首次发作后5年内,EDSS评分仍在3分以下,认为是良性MS,预后很好,而也有患者一次急性发作就出现明显的神经功能的残疾,也可称为恶性或凶险性MS。

(三)常见临床表现

1. 视神经炎(ON)　特发性视神经炎是MS最常见的临床表现之一,也是青年发病MS患者(20～30岁)最常见的首发症状,占25%左右。MS患者ON通常是急性起病,单侧的视力减退,早期有色觉减退,大部分患者活动眼球时有疼痛。症状往往在7～10天内进展,通常2周内开始缓解,持续数月之久。

2. 眼球活动异常　核间性眼肌麻痹是MS最常见的

脑干体征，是位于脑桥背内侧或中脑被盖区的内侧纵束受累所致。核间性眼肌麻痹的特征是侧视时内收眼的内直肌麻痹伴外展眼的眼球震颤。眼球在垂直方向上的位置偏差和凝视诱发眼球震颤也是 MS 的常见表现。

3. 其他脑干症状　MS 常累及前庭，但很少出现听力减退和失聪。构音障碍、吞咽困难、舌肌运动受限通常发生在疾病的晚期，是核上传导通路病变引起的假性延髓麻痹所致。累及皮质脊髓束、脊髓丘脑束、脊髓小脑束等传导通路，患者会出现交叉性功能障碍，MS 患者很少因为脊髓高颈段和延髓病变而引起呼吸受累，而 NMO 患者可以有病灶相关的呼吸衰竭表现。

4. 感觉症候　是 MS 最常见的首发症状之一，包括单肢、偏身或面部的针刺感、麻木、发痒、温度觉减退以及胸背部束带感等。深感觉异常往往会出现行走不稳、步态异常、精细动作笨拙等感觉性共济失调表现。一些患者可以仅累及脊髓后索，常常会出现莱尔米特征，症状反复刻板。

5. 疼痛　大约 1/3 的患者认为疼痛是 MS 最严重的症状，约 1/2 的患者在疾病过程中有疼痛的症状。疼痛的形式复杂，包括骨骼肌肉疼痛、痉挛性疼痛、神经痛、中枢性疼痛等。MS 的疼痛可能是病灶直接影响，譬如三叉神经根进入脑干区域段的脱髓鞘导致三叉神经痛，丘脑脱髓鞘引起中枢性疼痛等。也可能由于肌肉痉挛，激素应用以及活动减少引起的继发性疼痛。当然很多疼痛具有心因性特点。

23

6. 运动症状　脑神经运动核以及传导束的损害可以出现脑神经麻痹的表现（如 Bell 麻痹、眼球运动障碍等），症状可以单独或与其他脑干的症状同时存在。皮质脊髓束的损害可以出现痉挛性瘫痪的表现。根据病变的部位和程度不同，可以出现偏瘫、截瘫和四肢瘫。运动症状往往伴随着肌张力增高和腱反射亢进以及病理反射的出现。长期的痉挛往往会导致疲劳、肌肉萎缩以及关节挛缩，严重影响患者的活动能力和生活质量。

7. 小脑症状　单纯小脑症状在 MS 中相对少见。除了眼球震颤和眼球活动异常外，还包括眩晕、行走不稳、言语改变。随病程进展，患者可出现严重的意向性震颤、协调困难、躯干共济失调、轮替动作不能、过击征和吟诗样言语。Charcot 三联征是指眼球震颤、意向性震颤和吟诗样言语，通常见于进展性患者。此外，小脑症状往往与脑干和脑神经的症状伴发，不仅严重影响患者的残疾程度，而且治疗困难。

8. 脊髓症状（脊髓炎和脊髓病）　MS 常见脊髓累及，RRMS 病变累及脊髓常常表现为急性非特异性炎症，患者出现感觉、运动以及括约肌功能障碍等表现。PPMS 则表现为慢性进展性的脊髓病，患者呈现隐匿的运动障碍、进行性肌张力增高和痉挛性截瘫的表现。

9. 疲乏　是 MS 患者最常见的主诉之一，可作为 MS 最早出现的症状，并贯穿于疾病始终。患者对疲乏定义并不一致，也难以确定病变部位。病理性疲乏概念是患者日常生活受到影响，60%的时间内都有疲乏感。应用疲乏评定量表，可作为临床试验的指标。

10. 自主神经功能障碍　最常见的是膀胱、直肠功能和性功能障碍，大约 50%MS 患者存在自主神经功能障碍。通常伴发于其他损害，病变可以在脑干、基底节、下丘脑、低位自主神经中枢等，与 MS 严重程度无关。

11. 发作性症状　也是 MS 常见的表现，近年来越来越受到关注，可能与异位脉冲发放，可溶性炎症产物的直接效应，离子通道功能异常以及细胞外钾离子聚集等相关。痛性肌张力障碍样姿势异常（也叫阵发性肌张力障碍或痛性痉挛）是 MS 最常见的发作性症状，其他的包括三叉神经痛、发作性眩晕、耳鸣、偏头痛也较为常见。MS 症状随温度升高而加重也可以视为发作性症状。

12. 认知和情感障碍　神经心理研究显示 45%～65%的患者存在不同程度的认知功能缺陷，包括信息处理、注意力、集中和抽象能力、操作能力以及词语记忆能力减退等，皮质性失语、失用和失认少见，MS 早期常常有言语流畅性和词汇记忆的障碍以及胼胝体失联络引起的阅读困难等表现。情感障碍包括焦虑、抑郁、双相情感障碍以及情感失禁等，在 MS 人群中所占的比例远远高于正常人群，此外 MS 患者自杀的比例较一般人群高 2～3 倍。

【实验室检查】

（一）血和脑脊液免疫学　MS 的免疫学异常包括血液和脑脊液中异常的自身抗体、细胞因子、化学趋化因子以及淋巴细胞亚群的变化等。但目前能作为 MS 诊断亚临床证据的仅有免疫球蛋白指数（IgG index）和寡克隆区带（OCB）。多数 MS 患者的脑脊液总蛋白量正常或轻度增加。若在 100mg/dl 以上应该怀疑 MS 的诊断，IgG 量增加和 IgG 性质的改变是 MS 主要的免疫学特征之一，它反映 MS 患者 CNS 内病理性合成 IgG，而非周围血进入 CNS。

（二）诱发电位　诱发电位检查有助于发现亚临床和隐匿的病灶，也是诊断亚临床 MS 的证据。

1. 视觉诱发电位（VEP）　棋盘格视觉诱发电位检查发现 P_{100} 波的潜伏期明显延长，但波幅相对正常是 MS 典型的电生理特征，提示视神经受累，通常双侧不对称累及。55%～76%MS 患者存在 VEP 异常。

2. 脑干听觉诱发电位（BAEP）以及躯体感觉诱发电位（SEP）的异常也常常提示 MS 患者脑干（中脑、脑桥）以及脊髓传到通路受累。

（三）神经影像学　MRI 是最敏感和最特异的 MS 辅助诊断工具。新诊断的 MS 中 95%以上存在脑 MRI 异常。RRMS 患者每一次临床发作能检出 5～10 个新的或扩大的 Gd 增强病灶或 T_2WI 脑病灶；确诊 MS 患者 75%～90%存在脊髓 MRI 异常。尽管有些患者仅依靠临床上存在时间和空间的多发就可作出诊断，但 MRI 显示时间和空间的证据更具客观性。除此之外，MRI 扫描也推荐用于 MS 病程

的监测和随访。

【诊断标准】

MS诊断标准的演变反映了MS诊断技术的进步和对该疾病认识的提高。最初的诊断标准来源于病例总结以及病理组织学的研究，依赖临床以及病理组织学的发现，以相对特征性的临床表现以及反复发作的临床过程作为MS的基础。随着实验室检查以及电生理研究的进展，将IgG指数以及电生理检查异常应用于MS的诊断，逐步建立了MS诊断的亚临床证据。随着影像学，特别是MRI技术的进步，多数的MS病灶可以直观地被检测，以影像学为基础的MS诊断能更准确地检出MS，也为MS治疗和随访提供了有效的评价工具。随着对MS替代标记物的研究，一些新的与免疫相关的指标逐步被认识，对揭示MS的病理生理本质有着重要的价值，也将成为将来诊断MS最有力的依据。目前应用的诊断标准是2010版McDonald诊断标准。

【鉴别诊断】

由于MS以及相关CNS脱髓鞘疾病的病因尚不清楚，加之脱髓鞘病变的异质性，为临床正确诊断带来了很大的困难。单纯依赖MRI影像或其他辅助检查往往会引起误诊或过度诊断。

许多疾病易与MS混淆，特别是当患者出现不典型的症状和体征时，病程呈单相进展时，仅有一个部位病变的表现时，患者有明显的认知损害或精神症状以及其他高级神经功能障碍时。需要与MS鉴别的常见疾病见表23-9-1。

表23-9-1　需要与MS鉴别的常见疾病

疾病
炎症性疾病
系统性红斑狼疮
Sjogren's综合征
白塞病
原发性CNS血管炎(PACNS)
副肿瘤性脑脊髓炎
血管性疾病
CADASIL
血栓前状态
肉芽肿性疾病
结节病
Wegener's肉芽肿
淋巴瘤样肉芽肿病
感染性疾病
病毒性脑炎
AIDS
HTLV-1
神经梅毒
PML
SSPE
遗传性疾病
肾上腺脑白质营养不良
异染性脑白质营养不良
脊髓小脑性共济失调
遗传性痉挛性截瘫
营养缺乏性疾病
亚急性联合变性

【治疗】

MS因病因及发病机制不明，病理生理过程复杂多样，以及临床症状和病理亚型的异质性，迄今不能治愈，也没有一种适合于所有疾病亚型的治疗手段。

（一）疾病发作的治疗

1. 皮质类固醇　是治疗MS急性发作或RRMS复发的首选治疗方案。尽管没有证据显示静脉应用甲泼尼龙(IVMP)比口服甲泼尼龙(MP)有更好的疗效，但临床实践中更倾向于应用IVMP治疗。

目前公认的循证医学A级推荐方案是：剂量500mg/d，IVMP连续应用5天。若用1000mg/d，IVMP连用3天，虽然不足以达到A级推荐，但临床疗效较好；1000mg IVMP连用3天继之以口服减量的方案属于B级推荐。对于高度活动性患者亚组(CSF中高水平MBP MRI多见增强病灶)可以应用2000mg，IVMP连续5天，推荐证据为C级。

2. 血浆交换(plasma exchange，PE)　是将患者的血液在体外分离成血浆和血细胞成分，弃去血浆，再把血细胞成分与弃去血浆的等量的置换液一起回输到体内，借以去除患者体内的病理性组分，如自身抗体、免疫复合物和蛋白结合的毒物等。血浆交换量通常为每次50ml/kg体重，每周1～2次。PE通常比较安全，但并非无任何反应和无风险。

3. 免疫吸附疗法　用于MS的治疗仅仅是来源于一些小样本的病例报道以及个人经验。与PE一样，在某些激素治疗无效的患者中，免疫吸附治疗可能会有较好的疗效，可以作为MS的补充治疗。

4. IVIg　用于治疗MS发作的理论基础与PE相似，但是否IVIg与血浆交换具有相似的临床效果尚缺乏证据。通常应用IVIg的剂量为0.4g/(kg·d)，静脉滴注，连用3～5天，作为负荷剂量，然后可以每隔4～6周给予1次IVIg 0.2g/(kg·d)或0.4g/(kg·d)的追加治疗。

（二）疾病缓和药物疗法　疾病缓和疗法(disease-modifying therapies，DMT)是MS患者进入疾病缓解期后，为了预防疾病复发所采取的治疗，对于防止疾病进展和延缓残疾的发生发展也至关重要。目前，经美国FDA批准的DMDs包括以下：β干扰素1a(avonex)、β干扰素1a(rebif)、β干扰素1b(betaferon)、醋酸格列默(copaxone)和那他珠

单抗(tysabri)。

1. β-干扰素　是临床应用最早、经验较丰富的DMDs。IFN根据蛋白质的氨基酸结构、抗原性和细胞来源可分为:IFN-α、IFN-β、IFN-γ,其中IFN-α、IFN-β为Ⅰ型干扰素,由白细胞和成纤维细胞产生,具有明显的抗病毒作用,而IFN-γ为Ⅱ型干扰素,由T淋巴细胞产生,具有明显的免疫调节功能。重组的IFN-α、IFN-β、IFN-γ均曾被用于MS的治疗,但仅有IFN-β最有效,并得到广泛的应用。

(1) IFNβ-1b[倍泰龙(betaferon/betaseron)]:是1980年通过基因工程利用大肠埃希菌克隆合成的重组干扰素,与天然干扰素和IFNβ-1a氨基酸有所不同,IFNβ-1b缺乏N位甲基化,17位半胱氨酸被丝氨酸所取代,此外,IFNβ-1b结构还缺乏糖基化链。它保留了天然干扰素的活性,但更稳定。多项临床试验的结果显示,250μg隔日皮下注射,不仅能减少复发率,且有较好的安全性和耐受性。

(2) IFNβ-1a(avonex和rebif):来源于中国仓鼠卵细胞细胞系,通过组织培养技术产生的重组IFN,它与天然的IFN结构相同,并有相同的药理学特性。这两种IFNβ-1a,avonex和rebif的用药方法及频率不同,avonex为30μg,每周1次,肌内注射;rebif可用22μg或44μg,每周3次,皮下注射。

23

2. 醋酸格列默(glatiramer acetate,GA)　又称为考帕松,是按照髓鞘素碱性蛋白(MBP)的组成,由L-丙氨酸、L-谷氨酸、L-赖氨酸和L-酪氨酸等四种氨基酸以6.0∶1.9∶4.7∶1.0mol/L的随机浓度合成的氨基酸肽段共聚物。临床已有许多研究证实,GA可有效地降低RRMS患者复发率,以及MRI病灶负荷。还有研究显示,GA可以有效地减少T_1WI脑内的"黑洞"即脑白质低信号病灶。一些IFNβ治疗失败的RRMS患者应用GA,疾病复发率和病灶活动性仍可持续减少,因此GA作为一种有效的DMDs也被列为一线治疗药物。

GA通常的用法是20mg,皮下注射,1次/天。GA的不良反应通常较轻微,包括注射局部反应、血管舒张、胸痛、无力、感染、疼痛、恶心、关节痛、焦虑、肌张力过高等。

3. 那他珠单抗(natalizumab)　是针对整合素的α_4亚单位的人源性McAb,而β亚单位均能与α_4亚单位结合,其作用机制是阻断$\alpha_4\beta_1$整合素或$\alpha_4\beta_7$整合素结合到位于内皮细胞上的相应受体,这些分子间的结合在淋巴细胞进入中枢神经($\alpha_4\beta_1$和VCAM-1)和肠道($\alpha_4\beta_7$和MAdCAM-1)的过程中是必须的。这样就有效地阻断了免疫细胞的迁徙,从而达到治疗疾病的作用。

Tysabri用法是:300mg加入0.9%NaCl溶液100ml,静脉滴注,约在1小时滴完,每4周1次。通常推荐应用6次,但须根据患者情况决定疗程。此药用法方便是明显的优越性。

常见的不良反应包括:头痛、疲乏、关节痛、尿路感染、下呼吸道感染、胃肠炎、阴道炎、抑郁、肢体疼痛、腹部不适、腹泻、皮疹等。若用药时出现PML表现、过敏反应、感染或感染风险增加以及肝功能严重受损,应立即停药。

4. 芬戈莫德(fingolimod,FTY-720)　是一种新型的免疫抑制剂,从蝉幼虫(冬虫夏草)的子囊菌培养液中提取的抗生素成分ISP-I经化学修饰后合成的新型免疫抑制剂,化学名为2-(4-正辛基苯乙基)-2-氨基丙二醇盐酸盐。芬戈莫德是鞘氨醇-1-磷酸(s1P)受体调节剂,在体内经磷酸化后与淋巴细胞表面的s1P受体结合,改变淋巴细胞的迁移,促使细胞进入淋巴组织,阻止其离开淋巴组织进入移植物,从而达到免疫抑制的效果。Ⅱ期及Ⅲ期临床试验的结果已经证实了两种剂量(1.25mg和0.5mg)FTY720治疗的有效性和安全性。

5. 特立氟胺　是嘧啶从头合成的一种抑制剂,具有抗炎和抗增生活性,是来氟米特的主要代谢产物。特立氟胺在一项为期36周的双盲研究中,入选179例RRMS患者,分别进入安慰剂组、7mg/d治疗组或14mg/d治疗组;结果显示与安慰剂组相比,7mg/d或14mg/d治疗组MRI病灶活动性均显著降低。

6. 其他可选择的药物

(1) 利妥昔单抗(rituximab):是基因工程产生的针对B淋巴细胞表面标志物$CD20^+$的嵌合型McAb,它通过联合的细胞免疫与补体依赖性细胞毒效应促发凋亡,从而消减B细胞。B细胞的消减影响抗体产生、细胞因子网络以及B细胞接受的抗原提呈和T细胞以及巨噬细胞激活,但具体的治疗MS机制尚不明确。

(2) 免疫抑制剂:特别是硫唑嘌呤、环磷酰胺等被用于MS的治疗,但仍无足够的证据证实其有效性,加之该类药物潜在的严重毒副反应,如致畸、致癌等,不推荐在RRMS患者中应用,特别是年轻的患者。

(3) 他汀类:是羟甲基戊二酰-辅酶A还原酶(HMG-CoA)抑制剂,可降低血清胆固醇水平,广泛用于防治心脑血管疾病。近年来HMG-CoA还原酶抑制剂具有的免疫调节作用备受关注。已有多项研究结果表明,他汀类的免疫调节作用可能有益于MS的治疗。

(三) 症状治疗　MS患者可以出现各种各样的临床症状,影响患者躯体功能和社会功能。症状治疗是MS治疗中相当重要的环节,对改善患者的生活质量,增加特异性治疗的耐受性有重要意义。对症治疗不仅是药物治疗,还包括物理治疗、心理治疗等。

第二节　视神经脊髓炎

李振新

视神经脊髓炎(neuromyelitis optica,NMO)也称为Devic病,是一种独特的CNS炎性脱髓鞘疾病。病变主要累及视神经和脊髓,引起严重的视力损害和肢体功能残疾,病程可以单相也可以反复发作,发作后多不能完全缓解,预

后不佳。长期以来，NMO 被认为是 MS 的一个变异类型。近年来，越来越多的临床和基础研究结果显示了 NMO 的独特性。

【病因病理】

NMO 的病因及发病机制还不清楚。在 CNS 脱髓鞘疾病中，西方常见的 MS 患者以大脑、脑干病损为主，而东方常见的 NMO 患者以视神经和脊髓损害为主，这提示疾病的发生与遗传素质及种族差异有关。临床、病理学以及免疫学的特征提示 NMO 的发病可能不同于 MS，抗体和补体介导的免疫损伤可能是导致 NMO 发病的主要因素。近年来发现针对 AQP-4 的抗体，在 NMO 中具有高度特异性，可能参与了 NMO 的发病和免疫病理过程。

【临床表现】

NMO 好发于青年，男女均可发病，女性多见（男：女为 1：3～1：9）。往往呈急性或亚急性起病，病情进展迅速，可有缓解-复发。急性严重的横贯性脊髓炎和双侧同时或相继出现的球后视神经炎是本病特征性的临床表现，可在短时间内连续出现，导致截瘫和失明。除此之外，还有视神经和脊髓以外的症状和体征。

1. 视觉症状　首发的视觉障碍常为眼球后疼痛，尤其在转动眼球时明显，随即出现视力减退、视觉模糊，严重者很快失明，双眼可同时发病，也可单眼发病后，再累及另一侧视神经。检查时可有中心暗点或中心视野缺损，还可伴有周边视野缺损。急性视神经乳头炎的眼底改变可见视乳头水肿，而急性球后视神经炎的眼底可无改变，后期出现视神经萎缩。对光反射不同程度减弱。眼外肌功能正常。

2. 脊髓症状　以横贯性脊髓病变首发的患者通常表现为双下肢无力、麻木，由远端开始，数日内逐渐上升至胸段甚至颈段脊髓水平而出现双下肢截瘫或四肢瘫，以胸段受累多见。双下肢瘫痪可为完全性，也可为不完全性。急性期为脊髓休克症状，表现为双下肢周期性瘫痪，伴尿潴留，病变水平以下各种感觉缺失。至恢复期则瘫痪肢体的肌张力增高，腱反射亢进，出现病理反射等痉挛性瘫痪的体征。此外，不少患者可伴有痛性痉挛和莱尔米特征。病变水平以下也可伴有自主神经损害的症状，如少汗、皮肤划痕征等。

3. 视神经脊髓以外症状　除了典型的视神经和脊髓受累的症状之外，很多 NMO 患者还会出现胃肠道症状，包括反复恶心、呕吐以及顽固性呃逆等；内分泌功能紊乱症状，如闭经、泌乳素增高并异常泌乳，个别甚至发生尿崩症，可有下丘脑功能障碍引起肥胖和贪食、嗜睡、低血钠和低体温等；脑病症状，如缄默、记忆力减退，以及幻觉和精神症状等。这些非视神经和脊髓症状与部分 NMO 患者存在的脑内病灶相关。

多数 NMO 患者为单相病程，70%的病例数日内出现截瘫，约半数患者受累眼发生全盲。少数患者为复发型病程，其中约 1/3 发生截瘫，约 1/4 视力受累，临床事件间隔时间为数月至半年，以后的 3 年内可多次复发孤立的视神经炎（ON）和脊髓炎。

【实验室检查】

1. 血清与脑脊液　大约 85%的 MS 患者脑脊液中可检测到寡克隆带，而在 NMO 患者中出现率仅 15%～35%。IgG 合成指数 NMO 也同样明显低于 MS。NMO 急性期脑脊液白细胞数可超过 $50/mm^3$，可有中性粒细胞，这种脑脊液改变在典型 MS 中非常少见。NMO-IgG 作为 NMO 特异性的生物学标志物，该抗体诊断 NMO 的敏感性达到 50%～80%，特异性是 85%～100%左右。

2. MRI　NMO 脊髓炎急性发作时脊髓 MRI 会出现明显异常。最显著的特征是脊髓病灶大多超过 3 个椎体长度，呈 T_1WI 低信号和 T_2WI 高信号改变，增强可见斑片状强化，病变主要位于脊髓中央，受累节段可见脊髓肿胀。随着时间推移，脊髓肿胀和强化变为持续髓内 T_2WI 异常信号和（或）脊髓萎缩。

3. VEP　多出现 P_{100} 波形正常，时程明显延长。

【诊断及鉴别诊断】

1. 诊断标准　目前应用改版 Wingerchuck（2006）NMO 诊断标准，如下：

（1）必要条件：①视神经炎；②急性脊髓炎。

（2）支持条件：①脊髓 MRI 异常病灶延伸 3 个椎体节段以上；②头颅 MRI 不符合 MS 诊断标准；③血清 NMO-IgG 阳性。

具备全部必要条件和支持条件中的两条，即可诊断 NMO。

2. 鉴别诊断

（1）MS：尽管“NMO 不再被看作是 MS 的亚型而是一个独立的疾病单元”的观点已经形成，但临床上 MS 与 NMO 的鉴别并非易事，需要综合考虑临床、影像学以及免疫学等指标。

（2）特发性视神经炎和脊髓炎：特发性视神经炎和脊髓炎可以作为 NMO 和 MS 发病的表现，但大部分（80%～90%）患者并不转化成 NMO 或 MS，需要综合评估头颅和脊髓 MRI、CSF 白细胞、OB、IgG Index、NMO-IgG 以及随访复发的情况进行鉴别诊断。

（3）其他：如 Leber 视神经病、横贯性脊髓炎、亚急性坏死性脊髓病、亚急性联合变性、脊髓硬脊膜动静脉瘘、脊髓小脑性共济失调、遗传性痉挛性截瘫、脊髓肿瘤、脊髓血管病、热带痉挛性瘫痪、肝性脊髓病等，也应与 NMO 相鉴别。

【治疗】

以往由于 NMO 被认为是 MS 的亚型，因此 NMO 的

治疗以 MS 作为参照，然而近年来研究发现 NMO 与 MS 存在不同的免疫致病途径，因此越来越多的临床试验开始针对 NMO 患者以求寻找更为有效的治疗。

（一）急性期治疗

1. 糖皮质激素　采用大剂量甲泼尼龙冲击疗法能加速病情缓解，是首选的急性期治疗方法。

2. 血浆置换　NMO 患者对甲泼尼龙冲击疗法反应不佳时，可以考虑用血浆置换疗法，可能会有意外的疗效。

3. IVIg　对甲泼尼龙冲击疗法反应差的患者，可选用 IVIg，从临床经验看，IVIg 治疗 NMO 较治疗 MS 效果好。免疫球蛋白用量是 0.4g/(kg・d)静滴，一般连续用 5 天为一个疗程。

4. 激素联合其他免疫抑制剂　在激素冲击治疗收效不佳时，尤其合并其他自身免疫疾病的患者，可选择激素联合其他免疫抑制剂治疗方案。有报道系统性红斑狼疮合并 NMO 女性患者，在口服和静脉使用大剂量激素、免疫球蛋白和麦考酚酯治疗无效后，采用环磷酰胺治疗，终止病情复发。

（二）缓解期治疗　缓解期治疗的目的为预防复发，对于急性发作后的 NMO、NMO 高危综合征且血清 NMO-IgG 阳性者应作早期预防治疗，对于孤立性横贯性脊髓炎合并 NMO-IgG 阳性的患者，高度预示有复发的可能，应预防治疗。与 MS 不同，没有证据说明干扰素-β能预防 NMO 复发。

1. 免疫抑制剂　硫唑嘌呤(2～3mg/(kg・d))单用或联合口服泼尼松治疗 NMO，有效期超过 18 个月，对于 NMO-IgG 血清阳性患者应长期应用免疫抑制剂，以防复发(B 级推荐)。其他免疫抑制剂还可选用来氟米特、环孢素、环磷酰胺、麦考酚酯、FK506 等。

2. 利妥昔单抗(rituximab)　利妥昔单抗是一种针对 B 细胞表面 CD20 的单克隆抗体，利妥昔单抗静脉滴注 375mg/m^2，每周 1 次(B 级推荐)。有报道用利妥昔单抗治疗 25 例 NMO 患者，观察 19 个月，复发率显著降低($P<0.001$)，80%功能障碍有改善或病情稳定，2 例在随访中死亡。用利妥昔单抗应注意预防感染。

3. 其他　部分 NMO 患者对糖皮质激素有一定依赖性，对于这部分患者激素减量要比 MS 慢，有报道小剂量泼尼松维持治疗能减少 NMO 复发，也有报道定期激素冲击，如每 3 个月冲击 1 次，能减少 NMO 复发，但尚无大样本多中心随机对照试验结果。

（三）对症治疗

1. 疼痛及痛性痉挛　可用卡马西平、加巴喷丁、阿米替林、度洛西汀等。

2. 精神症状　可按精神疾病治疗，特别有严重抑郁者应预防自杀，并选择氟西汀、盐酸帕罗西汀等抗抑郁药物治疗。

3. 疲劳症状　鼓励活动，康复训练。药物可用金刚烷胺每次 0.1g，3 次/天。

4. 膀胱直肠功能障碍　配合药物治疗，尿失禁可选用丙咪嗪、奥昔布宁、哌唑嗪等；尿潴留应导尿，便秘可用缓泻药，重者可灌肠。

5. 下肢痉挛　可用巴氯芬口服，重者可椎管内给药，也可用肉毒毒素 A。

第三节　急性播散性脑脊髓炎

李振新

急性播散性脑脊髓炎(acute disseminated encephalomyelitis，ADEM)是一种少见的与免疫相关的 CNS 炎性脱髓鞘疾病，主要见于儿童和青少年，病程多为单相性，迄今已经被认识 200 余年。近年来也有复发性播散性脑脊髓炎(RDEM)或多相性播散性脑脊髓炎的报道(MDEM)。ADEM 通常继发于发热感染或疫苗接种后等，又称为感染后脑炎或疫苗接种后脑炎，也可以继发于皮疹，甚至蜜蜂蛰后。目前对 ADEM 还没有一个统一的定义和诊断标准。在国内诊断的散发性脑炎、急性脱髓鞘性脑炎或急性脱髓鞘白质脑炎/脑病等名称与 ADEM 代表的临床疾病类似。

【病因及发病机制】

感染和自身免疫是导致 ADEM 的主要因素。两种动物模型酷似 ADEM 的临床和病理。首先，实验性自身免疫性脑脊髓炎(EAE)被广泛用于研究 ADEM 的发病机制。脑组织匀浆或髓鞘蛋白成分加弗氏完全佐剂免疫动物后，可以出现四肢瘫、体重下降、尿失禁等表现且病程单相，组织病理学上可以出现炎症、脱髓鞘病变，免疫动物的大脑和脊髓中检测到相应的抗体成分。其次，Theiler 小鼠脑脊髓炎，是 20 世纪 30 年代建立的动物模型，已被用于专门研究传染病和感染相关机制，可能有助于 ADEM 的发病机制的探讨。病毒感染产生炎症的级联反应，以及分子模拟学说是导致 ADEM 发病的主要免疫病理机制。

【临床表现】

大多数病例为儿童和青壮年，在感染或疫苗接种后 1～2周急性起病，多为散发，无季节性，病情严重，有些病例病情凶险，疹病后脑脊髓炎常见于皮疹后 2～4 日，患者常在疹斑正消退、症状改善时突然出现高热、痫性发作、昏睡和深昏迷等。根据疾病累及的部位、主要临床表现以及严重程度等，笔者推荐将 ADEM 划分为三型：

1. 类脑炎-脑病型　患者往往以弥漫性症状起病，首发症状为头痛、发热及意识模糊，严重者迅速昏迷和去脑强直发作，可有痫性发作，脑膜受累出现头痛、呕吐和脑膜刺激征等。

2. 类 MS-NMO 型　患者往往以局灶性神经功能缺失症状起病，常见部分或完全性弛缓性截瘫或四肢瘫、传导束

型感觉障碍、尿潴留等。可见单侧或双侧视力减退以及大脑半球、脑干或小脑受累的症状体征。多灶的症状和体征在短时间内(1～2周)出现,部分患者存在认知减退、淡漠、意识水平下降等弥漫性症状,临床上与急性MS难以鉴别。

3. 暴发性　急性坏死性出血性脑脊髓炎又称为急性出血性白质脑炎(acute hemorrhagic leukoencephalopathy, AHL),认为是ADEM暴发型。起病急骤,病情凶险,死亡率高。表现高热、意识模糊或昏迷进行性加深、烦躁不安、痫性发作、偏瘫或四肢瘫;CSF压力增高、细胞数增多,EEG弥漫慢活动,CT、MRI见大脑、脑干和小脑白质不规则的低密度区及伴出血的混杂信号。

【诊断与鉴别诊断】

1. 血和脑脊液检查　大多数患者最初出现非特异性症状,如头痛、发热、嗜睡等,腰椎穿刺CSF检查通常用于排除急性的病毒、细菌、真菌或寄生虫脑膜脑炎。CSF可能会出现非特异性淋巴细胞增多和蛋白升高。寡克隆区带(OCB)在儿童患者较低,约12%左右,成人较高,45%左右(37.5%～58%)。

2. MRI　应用最广泛的诊断工具是MRI检查。ADEM在脑部MRI上表现为广泛的、多灶性的脑白质病变,范围通常>50%总体积,病灶常常累及双侧丘脑、基底节,以及灰白质交界区域。目前还没有确定的MRI诊断标准,定期MRI随访有利于ADEM诊断以及与MS的鉴别,随访间隔至少6个月,如果MRI出现新的病灶,强烈提示MS的可能性。

3. 脑活检　怀疑CNS恶性肿瘤的病例需要脑活检检查。ADEM典型的病理特征:①血管周围巨噬细胞和T细胞的浸润,在非常早期的阶段,可观察到多形核粒细胞;②与MS相比,ADEM脱髓鞘病变限于血管周围区域,往往没有融合的脱髓鞘斑块;③疾病晚期阶段,存在星形胶质细胞增生和胶质瘢痕的形成。

4. 鉴别诊断

(1) CNS感染:病毒、细菌、真菌或寄生虫感染引起的脑膜脑炎,通常不具有ADEM典型的MRI表现。可以通过特异性抗体检测,微生物培养技术,或直接通过PCR病原体检测来帮助诊断。

(2) 抗磷脂抗体综合征:患者的临床表现和影像学变化与ADEM类似。经常性动脉或静脉血栓形成、流产和特定的抗心磷脂抗体以及出现多种其他自身抗体提示抗磷脂抗体综合征的诊断。

(3) 血管炎:CNS原发性血管炎患者可以急性发病,出现头痛、意识改变,以及多灶的神经系统损害表现,需要与ADEM鉴别。血管造影可能有助于鉴别,但阳性率不高,必要时需要做脑膜活检。风湿性疾病如系统性红斑狼疮继发的血管炎可能存在特异性血清抗体和多器官的累及,需要全面评估。

(4) CNS肿瘤:CNS肿瘤与ADEM相比起病隐匿,一些临床特点包括认知改变、头痛、局灶性神经系统体征与ADEM类似。此外,MRI可能类似于ADEM,它可能会显示占位效应及灶周水肿的迹象。脑脊液细胞学、血清肿瘤标志物和放射诊断检查、脑活检可以确定诊断。副肿瘤综合征,也可以出现认知的变化、口齿不清、步态不稳以及其他临床症状和体征。部分副肿瘤综合征如发生于卵巢癌、乳腺癌、小细胞肺癌和霍奇金病等的患者可检出神经元抗体。

(5) 神经结节病:也应与ADEM鉴别。结节病通常是一种慢性疾病常有复发-缓解临床表型。此外,有全身器官的累及,神经系统累及可以是CNS,也可以是PNS。化验检查血管紧张素转换酶、溶菌酶、血清IL-2受体、胸部CT检查和支气管肺泡灌洗,可以帮助鉴别。

(6) 人类免疫缺陷病毒相关脑病(HIV脑病):包括HIV脑炎及进行性多灶性白质脑病(PML),也需考虑鉴别,但临床发展速度比ADEM慢。HIV筛查可以帮助鉴别。

【治疗】

静脉滴注高剂量的皮质类固醇激素仍然是急性期的首选治疗。虽然目前尚没有临床对照研究的证据,且被广泛的认可并应用。通常的剂量对30kg以下儿童应用甲泼尼龙按10～30mg/(kg·d),30kg以上用1000mg/d,静脉滴注连续3～10天,然后根据病情逐渐减量,也可以用地塞米松替代1mg/(kg·d)。皮质激素反应不佳的患者,通常选择血浆置换和IVIg,0.4g/(kg·d)连续5～7天,仍无反应可以考虑使用免疫抑制剂,如环磷酰胺或米托蒽醌等。

随着各种感染早期控制以及大剂量皮质激素的早期应用,ADEM的发病率与死亡率已经显著降低。ADEM长期预后与疾病发病的快慢、症状的严重程度和认知功能受损的情况相关,通常突发、重症的患者预后不佳。

第四节　弥漫性硬化

李振新

弥漫性硬化,也被称为"希尔德病(Schilder disease)"或"弥散性硬化",以往被认为是MS的一种特殊亚型,很多教科书也应用过"MS Schilder型"的概念。最早由Schilder报道,但以后的病理检查发现,在报道的弥漫性硬化病例中有1例为肾上腺脑白质营养不良,1例为浸润性淋巴瘤。这限制了对弥漫性硬化或Schilder病的病理本质认识,以至于出现概念混淆,多年来Schilder病和弥漫性硬化的术语被不加区别地用于多种情况。Poser分析了105例最初定义为弥漫性硬化的患者,其中33例患者仅有位于中央半卵圆区的广泛脱髓鞘,这些患者多数是儿童,疾病呈亚急性进展。72例除大脑白质有较大的病灶外,在其他的CNS

部位也发现有孤立的髓鞘脱失斑，该组患者发病年龄和临床病程与 RRMS 相仿。由于病变本质不清，目前很多教科书已经不再应用弥漫性硬化或 Schilder 病的概念。

第五节　髓鞘发育不良性疾病

李振新

髓鞘发育不良性疾病（myelin dysplastic disease），也称为脑白质营养不良，是一组主要累及白质的遗传性疾病。100 多年前就有本病的记载，儿童和成人都有发病，患者常常有家族史，早期出现肌痉挛，疾病快速进展，往往导致严重的后果。临床常用的分类和命名主要根据病理形态学发现、染色特性，以及疾病累及的器官和部位等，如"球形细胞脑白质营养不良"、"异染性脑白质营养不良"、"肾上腺脑白质营养不良"。而本病的本质则是由于遗传缺陷导致生物化学异常，影响了髓鞘的形成，而以 MS 为代表的脱髓鞘疾病则是已经形成的髓鞘的破坏。随着 MRI 技术的进步，越来越多的患者被检出，脑白质营养不良并非罕见疾病，各种类型总发病率和患病率可能超过 MS。

（一）肾上腺脑白质营养不良　肾上腺脑白质营养不良（adrenoleukodystrophies，ALD）是一组病因不同的遗传性脂类代谢病，其生化本质是极长链脂肪酸（VLCFA）代谢紊乱导致血浆中 VLCFA 异常增高，病理上表现为 CNS 进行性脱髓鞘以及肾上腺皮质萎缩或发育不良，认为是细胞中过氧化物酶体有结构的或酶活性缺陷，故属于过氧化物酶体病的范围。

根据遗传方式不同，ALD 可分两种类型。一种是常见的 X 连锁遗传（X-linked adrenoleukodystrophy，X-ALD），另一种是常染色体隐性遗传，发生于新生儿，称为新生儿肾上腺脑白质营养不良（neonatal adrenoleukodystrophy，NALD）。

X-ALD 致病基因在 X 染色体上，位于 Xq28，是最常见的脑白质营养不良。本病起病的年龄不一，可见于儿童和成人；临床症状轻重不等，有的可能长期不出现症状。另外还有介于儿童型和成人型之间的过渡类型。

儿童起病的 X-连锁 ALD 最为多见，典型的多在 4～10 岁间的男孩起病。早期症状隐匿，临床上难以确定，常常仅表现为轻度的人格异常以及性情改变，以后神经症状和肾上腺症状可同时出现，或相继出现，也可能单独存在。神经系统症状可见多动、攻击性行为、智力低下、学习困难、记忆障碍、退缩等，运动障碍有步态不稳、痉挛性瘫痪。末梢神经受累不明显。此外，可见全身性或部分性癫痫发作，视、听障碍，视神经萎缩等。肾上腺皮质功能不全时，表现为轻重不等的皮肤和黏膜色素增加、变黑以及失盐征。病程为进行性，多在 15 岁以内死亡。除此之外，X-ALD 还存在着变异类型。首先是 X 连锁肾上腺脊髓神经病（AMN），常常起病年龄较晚，也可以成人起病，主要表现为进展性脊髓病，有痉挛性截瘫、括约肌功能障碍。末梢神经受累，下肢感觉异常。肾上腺皮质功能不全的症状较重，可出现于早期，并可有性腺功能减退，血中睾酮减低。晚期可有小脑性共济失调，精神行为异常，智力倒退等。第二是成人脑型 ALD（AC-ALD），可以隐匿起病也可以较快起病，大约 20%的 AMN 患者经历 5～10 年后转变为 AC-ALD，首先表现为神经心理的异常，继而出现痴呆、共济失调、癫痫、直到死亡，MRI 存在对称、融合的脑白质异常。第三是女性杂合子 ALD，一般无症状，但可能在 30 岁以后出现痉挛性轻瘫。

血浆和皮肤成纤维细胞中 VLCFA 增高，特别是 C_{26} 脂肪酸增高，C_{25}/C_{22} 比值增加，可以帮助诊断 ALD。在发生肾上腺皮质功能不全的艾迪生危象时，血中皮质醇减低，在不发生危象时，需用 ACTH 刺激试验才能发现肾上腺储备减少。血浆和成纤维细胞中 VLCFA 含量可用于杂合子筛检。产前诊断可测羊水细胞中 VLCFA 含量。对于男性艾迪生病，即使未见神经系统症状，也应检测 VLCFA，以免漏诊本病。

新生儿肾上腺脑白质营养不良（NALD）是常染色体隐性遗传病，基因位点尚不明。肝细胞过氧化物酶体的数目和体积减少。病理改变严重，脑白质广泛脱髓鞘，灰质亦有轻度变性。可见含脂类的巨噬细胞浸润。肾上腺皮质萎缩，胞质内有板层状包涵体。肝大，胆道发育不良。新生儿期首发症状为肌张力减低，惊厥，发育迟缓。有的为特殊面容，如内眦赘皮、颜面中部发育不良、上睑下垂等。可有肝大。常见白内障、眼震、色素性视网膜病。多数病儿在 1 岁内可有某些发育进步，但以后发育倒退，进行性痉挛性瘫痪，震颤，共济失调，听觉和视觉障碍。有的可见肾上腺功能不全的症状。多在 5 岁以内死亡。脑脊液常见蛋白增高。诊断依靠生化检查。血浆和成纤维细胞的 VLCFA 水平增高，血中植烷酸增高，血中六氢吡啶羧酸增多，缩醛磷酸（plasmalogen）减少。本病产前诊断可测羊水细胞的 VLCFA。NALD 在临床上应与脑肝肾综合征（zellweger 病）相鉴别，后者也是常染色体隐性遗传的过氧化物酶体病，但病情严重，颅面畸形更明显，神经系统发育不良，有肝硬化，肾有微小囊肿。多在一岁以内死亡。

ALD 这一组疾病的治疗困难。发生肾上腺皮质功能不全时，可用激素替代疗法，给予类固醇激素，但此激素对于神经系统症状的进展并无影响。治疗 X 连锁 ALD 时，可限制 C_{26}：0 脂肪酸的摄入，据认为可使 VLCFA 减少，但其临床效果尚需进一步证明。其他治疗如用肉碱、安妥明、血浆透析、免疫抑制剂等，皆无效果。骨髓移植尚处于试验阶段。

（二）异染性脑白质营养不良　异染性脑白质营养不良（metachromatic leukodystrophy，MLD）是一种神经鞘脂沉积病。1910 年首先报道，为常染色体隐性遗传。存活新生儿发生率约为 1/40 000。本病是由于染色体上 22q13.33 上的芳基硫酸酯酶 A（*ARSA*）基因缺乏，导致芳基硫酸酯酶 A（arylsulfatase A，ASA）不足，不能催化脑硫脂水解而在体内沉积。病理上用甲苯胺蓝染色可见颗粒状

的红黄色异染物质沉积在神经元、胶质细胞和巨噬细胞内，也散见于脑白质各处及末梢神经中。肝、肾组织也可见异染物沉积。临床上诊断 MLD 主要依据白细胞内 ASA 活性测定，15%的正常人群由于编码基因的多态性而出现低活性的 ASA，但缺乏临床症状。因此要正确的诊断还应该依据尿脑硫脂的检测以及 *ARSA* 基因分析的结果。

临床上根据起病年龄可以分为 3 个亚型：晚期婴儿型（1～2 岁起病）、少年型（4～15 岁起病）和成年型（16 岁以后起病），以晚期婴儿型最为常见。起病年龄不同，临床表现也存在差异，1～2 岁之间发病的婴儿最初发育正常，常常走路较晚，逐步出现运动减少、肌张力降低、维持姿势困难、不能独立站坐、甚至抬头困难。少年起病患者往往先出现步态蹒跚，继而出现共济失调，痉挛性四肢瘫痪，视神经萎缩，以及周围神经病表现，最终多数患者进展到去皮质状态。成年起病患者大概占 20%左右，最初多出现神经心理的症状，甚至被误诊为精神分裂症，运动症状以及进行性智能减退在临床过程中逐渐加重，少数患者也可以有周围神经病和肌病的表现，其他表现还有视神经萎缩和肌张力障碍等。

MLD 由 *ARSA* 基因突变所引致，基因位于 22q13.33，其突变种类较多；大致可分为两组：Ⅰ型突变的患者不能产生具有活力的 ASA，其培养细胞中无 ASA 活性；A 型突变的患者则可合成少量具有活力的 ASA。患者的表型取决于其基因突变的类型：Ⅰ型纯合突变或双重杂合突变者在临床上表现为晚期婴儿型；具有Ⅰ型和 A 型突变各一者为青、少年型；而两个突变均为 A 型时，则呈现为成年型。少数本病患者，特别是青少年型的发病不是由于编码 ASA 的基因突变所致，其 ASA 活力正常，这是由于患者缺少一种溶酶体蛋白，硫酸脑苷酯激活因子（SAP1）所造成的。这类患者亦称为“激活因子缺乏性异染性脑白质营养不良”。

本病临床症状与 Krabbe 病没有什么区别，诊断十分困难特别是成年型患者诊断更为困难。尿、血液白细胞中 ASA 活性降低为诊断本病的依据，患者皮肤成纤维细胞培养 ASA 活性降低更为敏感。周围神经活检、直肠黏膜活组织检查中发现异染色性类脂质颗粒可确诊本病。本病的确诊依据是 ASA 活力检测，但在少数有典型症状而 ASA 活力正常情况时，则应考虑激活因子缺乏性异染性脑白质营养不良的可能性。需与 Pick 病、AD 等鉴别。

目前本病无有效疗法，仍以支持和对症治疗为主。基因疗法用腺病毒等载体将 *ASA* 基因转染患者以延缓或终止病情发展；对神经系统已有广泛病变者尚无满意治疗方法。曾有人应用牛脑提取的 ASA 1000 万 U 静脉或鞘内注射，虽然在治疗以后肝脏组织中酶的活性恢复正常，但脑内酶活性和脱髓鞘病变仍无任何改善。另外，有用从人尿中提取的 ASA 进行治疗，取得了一定的疗效。本病主要是对症治疗。由于本病对小儿危害较大，死亡率高，且为遗传性疾病，所以对有家族史的孕妇应检测羊水细胞内 ASA 的活性，确诊后应终止妊娠。

参考文献

1. 李振新，吕传真. 关注颅内多发脱髓鞘病灶的诊断与鉴别诊断. 中华神经科杂志，2006，39(12)：796-798.

2. Noseworthy JH, Lucchinetti C, RodriguezM, et al. Multiple sclerosis. 2000, N Engl J Med, 343, 938-952.

3. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. Ann Neurol, 2011, 69: 292-302.

4. Saidha S, Eckstein C, Calabresi PA. New and emerging disease modifying therapies for multiple sclerosis. Ann N Y Acad Sci, 2012, 1247: 117-137.

第十章　先天、遗传、代谢性疾病

第一节　脑　积　水

丁正同

脑积水（hydrocephalus）是以脑脊液容量增多和脑室扩大为特征。根据病因的不同，脑积水可分为梗阻性、交通性和正常压力性三种类型。

【病因】

梗阻性脑积水可由先天畸形、炎症后或出血后纤维化和占位性病变引起。

先天性梗阻性脑积水发病率为（0.5～1.8）/1000 次分娩。其病因可能有：①早产儿脑室管膜出血；②胎儿和新生儿感染；③中脑导水管闭塞或狭窄；④Chiari 畸形Ⅱ型；

⑤Dandy-Walker 综合征。也可由遗传性因素引起，如 X 连锁的脑积水。这些患者大多数是导水管狭窄。Dandy-Walker 综合征有第四脑室扩大和后颅窝扩大（第四脑室正中孔或侧孔闭锁）。Arnold-Chiari 畸形可在出生时伴发脑积水或此后发生。后者的常见原因为宫内感染，也可继发于产伤或早产引起的颅内出血和脑膜炎。

颅底蛛网膜炎也可致脑积水，如细菌性、真菌性、病毒和螺旋体等感染或癌性蛛网膜炎。

脑出血后脑室系统内凝血块或基底部、脑穹隆面的闭塞性蛛网膜炎阻塞脑脊液回流可致脑积水。出生时低体重脑出血儿中梗阻性脑积水的发生率高达 26%～70%。小脑出血或梗死水肿压迫第四脑室、基底动脉扩张以及其他静脉畸形（如 Galen 静脉畸形）也可伴有脑积水。

松果体瘤或一侧脑组织的占位性病变导致中线结构的水平移位引起第三脑室受压或阻塞两侧的 Monro 孔等可致脑积水。

交通性脑积水可由于脑脊液生成过多或吸收减少或静脉引流功能不全引起。脉络丛乳头状瘤是唯一已知的由于脑脊液生成过多导致脑积水的原因。

耳源性脑积水见于慢性中耳炎或乳突炎后伴有横窦血栓形成，大脑大静脉引流受损（如皮静脉或颅内静脉窦的血栓形成）。

23

脑脊液蛋白含量与脑脊液的吸收相关。当蛋白含量升高，超过 5.0g/L 时，可以诱发脑积水，如多发性神经炎、脊髓肿瘤、脊髓室管膜瘤等伴发的脑积水。

正压性脑积水的病因不清。皮质蛛网膜下腔闭塞和关闭不全、蛛网膜颗粒的吸收障碍、单纯前者或两者伴随均可致正压性脑积水。另外，SAH、头部外伤、急慢性脑膜炎（如结核性、梅毒性等），颅底的 Paget 病也可导致正压性脑积水。

【临床表现】

脑积水的临床症状取决于脑积水发生的快慢和形成脑积水的原因。与病因分类不同，临床上通常根据其临床特征分为四种类型：①张力性脑积水：在出生后不久就发生的脑积水，并导致脑颅增大；②隐匿性脑积水：当颅缝已经融合头颅不能再扩大时，随着脑积水的增加则会产生相应的症状；③成年后期发生的代偿性脑积水（正常压力性脑积水）；④急性脑积水。

1. 张力性脑积水　为先天性脑积水，又称为婴儿型脑积水。多发生在 3 岁之前，可由于宫腔感染引起。婴儿在产后数周至数月头颅逐渐增大和前后囟门饱满隆起。患儿烦躁不安，喂养困难，频繁呕吐。随着病情进展，患儿逐渐出现反应迟钝，精神不振，对周围环境不感兴趣，直至不能维持活动。患儿额部前突，面部相对较小，颅缝分离，眼球下视，巩膜上部露出，形成所谓的“落日征”。头颅叩诊可有破壶音，即 Maceven 征。患儿虽没有视乳头水肿，但会逐渐出现视力减退，视神经萎缩。可有癫痫发作，智能障碍，锥体束损害等。部分患儿因头部太大无法竖起头而卧床，逐渐可出现上肢屈曲、下肢伸直姿势。严重者可有颅骨坏死、脑脊液鼻漏，并可继发颅内感染，甚至因此而死亡。

2. 隐匿性梗阻性脑积水　这类脑积水通常发生在颅缝闭合之后。其病因多种多样。部分病例为明确的先天性病变引起，但其可以直到青春期或成年早期，大部分病例要到更大的年龄才发病。某些情况下也可引起正压性脑积水。临床表现差异较大，病程长短不一。部分病例发病隐匿，生前可能未被发现，或因其他原因进行脑部影像检查或死后尸解时才被发现。患者可表现为两侧额叶或枕叶的疼痛。也可表现为额叶的症状和体征，如精神活动异常和步态障碍。意志缺失、注意力缺乏、注意力分散、退缩等为特征性改变。对词语或其他刺激的即刻反应正常，记忆力轻微受损。步态障碍出现较早，可先于其他症状体征出现。部分病例锥体束征阳性，可有尿失禁等。

3. 正常压力性脑积水　某些非进展性脑膜或脑实质病变也可产生脑积水并达到稳定状态，脑脊液的生成和吸收之间达到平衡，即形成正常压力性脑积水。主要临床特征为“三联征”：缓慢进展的步态障碍、智能损害、小便失禁。步态障碍可能是最早出现的特征性变化，主要表现为步态不稳、平衡障碍。腿部无力和疲乏，查体无瘫痪或共济失调。患者可出现小步态。躯干屈曲，行走前冲，但无震颤、肌强直、动作迟缓或震颤。继之出现进行性加重的精神异常，如痴呆等，小便失禁。可有足趾的抓握反射，容易跌倒。没有病理征。较少头痛，无视网膜水肿。

4. 成人急性梗阻性脑积水　最常见于动脉瘤破裂引起的 SAH，其次为血管畸形破裂出血或大脑半球深部出血破入脑室系统。也可见于第四脑室肿瘤或脑干出血导致脑脊液循环通路阻塞等。患者可因急性颅内压增高而表现为不同程度的头痛，视物模糊，共济失调，记忆力下降，定向障碍，继之出现嗜睡、昏睡，甚至发生昏迷等。两侧的病理征常阳性。两下肢的肌张力常升高。疾病早期，瞳孔正常，眼球可水平性移动。随着脑室的进一步扩大，瞳孔将缩小或两侧的展神经麻痹，眼球上视受限。视乳头是否水肿取决于脑积水形成的速度。如果未及时给予治疗，则两侧的瞳孔最终会对称性地散大，头眼反射消失，肢体松弛。罕见心脏骤停，常见于儿童，提示脑干中脑水平受压，可通过影像学检查而发现。

【诊断】

对急性或亚急性起病的意识障碍、头痛，但无明确局灶性定位体征的患者，应考虑脑积水的可能，需行头颅 CT 或 MRI 检查。对原因不明的脑积水者应作影像学检查、脑脊液分析等，逐步寻找病因。

【治疗】

（一）病因治疗　对于梗阻性脑积水，如能解除梗阻，

则应积极采取手术治疗，如行中脑导水管成形术、第四脑室正中孔切开术等。

蛛网膜粘连者可试用糖皮质激素口服或鞘内注射。

（二）对症治疗

1. 减少脑脊液的生成 药物可选用乙酰唑胺（醋氮酰胺），0.5g/次，2次/日。氨苯蝶啶，50～100mg/次，3次/日。螺内酯，40mg/次，3次/日。但药物疗效可能有限。也可考虑侧脑室脉络膜丛切除术以减少脑脊液的生成。

2. 促进脑脊液的排出 可选用适当的利尿药，增加脑脊液的排出。

3. 脑脊液分流 可根据患者的病情选用适当的分流方法。目前最常用的方法为脑室腹腔分流及脑室心房分流术，尤其是前者，被认为是脑积水分流术中的首选方法。正常压力性脑积水分流术后可改善约60%。早期手术疗效好，并发症也少。

第二节 脊柱裂和脊膜膨出

丁正同

脊柱裂（spinal bifida）是指椎管背侧先天性闭合不全。病因多样，包括染色体异常、单基因遗传及某些致畸因素的暴露等，大部分患者病因不明。临床上可分为完全性和部分性脊柱裂。前者常为死胎，是指广泛的、完全的神经管不能融合，也称为脊柱全裂。通常伴有严重的先天性颅骨裂。后者是指仅部分神经管未融合。临床上常分为隐性和显性脊柱裂。显性脊柱裂又分为脊膜膨出（spinal meningocele）和脊髓脊膜膨出。

【病理】

最常见于脊柱的腰骶段。隐性脊柱裂一般仅有一至几个椎体的椎板缺失，脊膜大多完整无损。少数患者，有异常的纤维组织自皮下伸入椎管，与脊膜或椎管内的神经组织粘连。部分患者表皮外胚层的发育异常，形成先天性皮瘘。脊柱裂畸形常合并有脊髓栓系、脊髓纵裂、脊髓积水（hydromyelia）和伴有Arnold-ChiariⅡ畸形等。隐性脊柱裂还可与外胚层和中胚层起源的其他畸形并存，如骨盆脊膜膨出、错构瘤、脂肪瘤和皮样囊肿。

脊膜膨出除局部椎板缺失外，脊膜还呈囊状由椎板裂口膨出，形成内含脑脊液的囊状肿物。囊内通常不含脊髓组织，有时有少数神经根。脊髓脊膜膨出则在膨出的脊膜囊内含有神经根和发育不全的脊髓。如脊膜囊表面的皮肤也闭合不全，则会有脑脊液外漏。

【临床表现】

（一）隐性脊柱裂 多数患者无临床症状，超过10%的患者是在常规脊柱摄片时被偶然发现。少数患者有局部酸胀不适。椎板缺失部位邻近或上下可有皮下色素沉着、皮下脂肪瘤、一丛毛发或一个内藏毛发的小凹。后者中可能存在管道通向深部——皮窦，常成为诱发椎管内或颅内感染的细菌的侵入口。在少数患者，终丝或马尾神经黏着于椎板缺失区，或有异常纤维组织伸入椎管内，随着年龄增长，脊髓上移，脊髓圆锥或马尾神经将受到牵拉和压迫，出现功能障碍。青春期生长发育最快，大多数患者在一阶段逐渐出现括约肌功能障碍（尿急、夜间遗尿等）、下肢远端的肌力减退和营养障碍。患者也可能在某次剧烈体力活动或意外撞击后出现急性马尾综合征：膀胱功能障碍、阳痿、下肢麻木、足下垂等。合并有先天性皮窦的患者，随时有发生各种急性或慢性椎管内感染和化脓性脑膜炎的可能，脑膜炎常反复发作。

（二）脊膜膨出 占显性脊柱裂的3%～4%。脊髓和神经根通常不受累。在啼哭和咳嗽时脊膜膨出处出现搏动。膨出的脊膜囊内如含有少数神经根，则患者会出现轻至中度的肢体瘫痪和括约肌功能障碍。部分患者由于脊髓下端被粘连固定，在身体生长、脊柱长度增加时，脊髓不能相对上移，出现圆锥-马尾神经功能障碍或原有症状的加重。也可能出现急性马尾神经功能障碍。

（三）脊髓脊膜膨出 占显性脊柱裂的90%以上。病变节段发生严重功能障碍，病变节段以下发生肢体瘫痪、感觉障碍和括约肌功能障碍。多数患儿伴有Arnold-ChiariⅡ畸形和脑积水。这是由于在胚胎发育过程中，脊柱长度增加时，脊髓下端被粘连固定于椎管下端，导致部分脊髓和小脑组织被向下拉出颅腔，穿过枕骨大孔疝入椎管内，阻碍脑脊液循环，发生脑积水。

【诊断】

随着医学的进展，不少患者已能在产前作出诊断。母亲血清甲胎蛋白的含量的测定和详细的超声检查有助于发现可能存在脊柱裂。羊水中甲胎蛋白和乙酰胆碱酯酶浓度可进一步证实脊柱裂的存在。

脊膜膨出和脊髓脊膜膨出在出生时即会引起家人注意。对诉述腰部酸痛或括约肌功能障碍等圆锥-马尾神经功能障碍的青少年，细菌性脑膜炎或椎管内化脓性感染的患者，均需考虑到隐性脊柱裂的可能。如发现腰骶椎表面有毛发增生、血管痣、色素沉着和脂肪肿块，则应考虑存在隐性脊柱裂的可能，需进一步脊柱X线摄片，以明确诊断。

【防治】

70%以上的患者可通过母亲妊娠期（受精前后）服用叶酸或含叶酸的维生素可显著减少其子女发生神经管闭合缺陷的几率。父母双方健康，其所生的另一个孩子发生神经管缺陷的几率仅为3%～5%。女性服用丙戊酸或卡马西平等药物治疗癫痫或其他疾病（如双相情感障碍、偏头痛或慢性疼痛等）时，怀孕后发生脊柱裂的风险增加。这些妇女同时服用叶酸能否降低脊柱裂发生的风险还不得而知。

隐性脊柱裂无神经功能障碍者不需要治疗。有尿急或

23

夜间遗尿等神经功能障碍且症状逐渐加重者可考虑手术治疗，切除伸入椎管内的纤维带和切断牵张的终丝，解除圆锥-马尾的压迫和牵张。先天性皮窦合并 CNS 感染时应行抗感染治疗，并手术切除包括始端在内的感染灶。

脊膜膨出或脊髓脊膜膨出在全身情况和局部情况许可下，宜尽早切除膨出的脊膜囊，并修复其中的畸形神经组织。有脑积水者应先行脑积水分流术，再手术治疗膨出的硬膜囊等。

第三节　遗传性共济失调

丁正同

遗传性共济失调（hereditary ataxia，HA）是一组进展缓慢、临床上以共济失调为主要表现，可同时伴有构音障碍和眼球震颤的神经系统变性病。病变主要累及脊髓、小脑、脑干及相关结构，其中小脑萎缩是遗传性共济失调最常见的特征。脊神经、脑神经、交感神经、基底核、丘脑、丘脑下部及大脑皮质均可累及，可伴有其他系统如眼、听力、前庭、心脏、内分泌及皮肤等异常。

【分类】

由于受累部位的组合不同，分类困难，文献报道有 60 多种分类方法。传统上，小脑性共济失调按病理标准分类。Holmes（1907）按主要的病理改变部位，将其分为脊髓小脑变性（spinocerebellar degeneration，SCA）、小脑皮质变性、橄榄-脑桥-小脑萎缩三类，但这种分类方法很不精确，使很多不同的共济失调相互混杂。Harding（1983）建议按发病年龄、遗传形式、特殊生化异常进行分类。近 10 多年来，许多常染色体遗传形式的基因定位明确后，分类更为清楚了。本节采用这种分类方法介绍如下。

（一）常染色体隐性遗传性共济失调　最常见的类型为 Friedreich 共济失调（Friedreich ataxia，FRDA），其他尚有很多类似于 FRDA 的常染色体隐性遗传性共济失调。常见的常染色体隐性遗传性共济失调及其基因定位见表 23-10-1。

表 23-10-1　常见的常染色体隐性遗传性共济失调及其基因定位

	基因/蛋白	基因	定位
类 Friedreich 共济失调			
Friedreich 共济失调	Frataxin	*FRDA*	9q13
共济失调伴维生素 E 缺乏	α-生育酚转运蛋白	*TTPA*	8q13. 1-13. 3
Aβ-脂蛋白血症	微粒体三酸甘油酯转运蛋白	*MTP*	4q22-24
Refsum 病	Phytanoyl-CoA 羟化酶	*PHYH*	10pter-11. 2
	Peroxin 7	*PEX7*	6q21-22. 2
伴有小脑萎缩的 Friedreich 样共济失调			
晚发性 Tay-sachs 病	β-氨基己糖酶 A	*HEXA*	15q23-24
脑腱黄瘤病	Sterol 27-羟化酶	*CYP27*	2q33-ter
DNA 多聚酶 γ 综合征（线粒体隐性遗传性共济失调）	DNA 多聚酶 γ	*POLG*	15q22-2
伴有轴索性神经病的脊髓小脑性共济失调	酪氨酰-DNA 磷酸二酯酶 1	*TDP1*	14q31-32
伴有小脑萎缩的早发性共济失调			
共济失调毛细血管扩张症	共济失调毛细血管扩张症突变基因	*ATM*	11q22-23
类共济失调毛细血管扩张症	减数分裂重组 11	*MRE11*	11q21
伴有眼肌失用的共济失调，Ⅰ型	Aprataxin	*APTX*	9p13
伴有眼肌失用的共济失调，Ⅱ型	Senataxin	*APTX*	9p13
Charlevoix-Saguenay 常染色体隐性遗传性共济失调	Sacsin	*SACS*	13q11
婴儿期发作的脊髓小脑性共济失调	Twinkle、twinky	*C10orf2*	10q24
Cayman 共济失调	Caytaxin	*ATCAY*	19p13. 3
Marinesco Sjogren 综合征	BiP associated protein	*SIL1*	5q31

（二）常染色体显性遗传性小脑性共济失调（ADCA）　按照 Harding 分类法，常染色体显性遗传性小脑性共济失调（autosomal dominant cerebellar ataxia，ADCA）可分为三型。目前按照基因的不同可将这组疾病分为 28 种类型，见表 23-10-2。

1. ADCA-Ⅰ型　除了小脑症状外，可伴有各种神经系统表现，如锥体束征、锥体外系表现、眼外肌麻痹、周围神经病变或痴呆，但不伴视网膜变性。该型分为 SCA1、SCA2、SCA3/MJD、SCA4、SCA8、SCA12 等亚型。

2. ADCA-Ⅱ型　伴视网膜变性，目前仅发现 SCA7 型。

3. ADCA-Ⅲ型　单纯型，一般不伴有其他症状。神经病理改变主要局限在小脑皮质，可分为以下亚型：SCA5、SCA6、SCA10、SCA14、SCA15等，见表23-10-2。

SCA13不能归于传统意义上的上述三种类型。

4. 齿状核-红核-苍白球-丘脑底核萎缩(dentatorubral-pallidoluysian atrophy，DRPLA)　该种类型的共济失调累及多种结构的损害，基因检查仅有一种类型。

5. 发作性共济失调(episodic ataxia，EA)　按照基因分类，目前发作性共济失调可分为6种类型。分别称为EA1～6。EA1为电压依赖性钾通道，EA2、EA5为电压依赖性钙通道基因突变引起的离子通道病。EA3的基因位点已明确，但EA4的基因突变位点尚未明了。EA1和EA2常可通过临床特征相鉴别，EA1为发作性共济失调伴有发作间期肌纤维颤动，EA2为发作性共济失调伴有发作间期眼球震颤。EA6常伴有癫痫发作。

【临床表现】

(一)常染色体隐性遗传性共济失调　Friedreich共济失调为最常见的常染色体隐性遗传性共济失调。患病率约为0.4～4.7/10万。近亲结婚是本病的主要危险因素。

本病发病年龄多在25岁之前，大多于8～15岁起病，也可见于婴儿和25岁之后。起病后症状常持续进展。共济失调和步态不稳，特别是晚间独自步行困难，常为本病之首发症状。数年后逐步出现躯干、手臂的不协调，跳跃步态或假性舞蹈指划动作。体格检查可见两下肢深感觉缺失，腱反射消失。10%患者可伴袜套样感觉缺失。2/3患者可引出巴宾斯基征。眼球运动异常，呈跳动式震颤，晚期患者中，25%的患者可有视神经萎缩。常伴括约肌功能障碍、神经症、痴呆、10%患者可伴神经性耳聋。常伴骨骼畸形、脊柱侧凸、驼背、弓形足。此外，85%患者可伴心肌受累。

实验室检查：脑脊液正常。心电图和超声心动图提示特征性的心肌肥厚。NCV正常，无明显的SEP异常。头颅MRI可见颈髓严重萎缩、无或轻度小脑萎缩。PET研究发现早期大脑代谢增强，但随着疾病的进展及大脑萎缩程度的加重，代谢率降低。

FRDA变异型包括：晚发型：约10%～25%患者发病年龄大于25岁，呈良性病程，骨骼畸形发生率低；腱反射保留型：常有家族史，下肢反射在发病10年后仍保留；Acadian型或Louisiana型：周围神经病变进展缓慢，心肌病发生率低，寿命更长。

根据下列可对本病作出诊断：①青春期起病；②进行性共济失调伴下肢腱反射消失；③巴宾斯基征阳性；④病程5年以上，并有家族史；⑤有明显骨骼畸形、脊柱侧凸、驼背、鸡胸、弓形足等。但临床上还需要与其他的可引起共济失调疾病相鉴别，见表23-10-3。也应与维生素B_{12}缺乏、维生素E缺乏、低或无脂蛋白血症等鉴别。

其他类型的常染色体隐性遗传性共济失调的临床特征见表23-10-3。

表23-10-2　常染色体显性遗传性脊髓小脑性共济失调各亚型临床特征

疾病名称	基因定位	基因产物	发病年龄(岁)	共济失调	构音障碍	眼肌麻痹	其他
SCA1	6p23	Ataxin-1	20～50岁	+	+	+	眼球震颤、视神经萎缩、锥体束征阳性，括约肌功能障碍、痴呆
SCA2	12q24.1	Ataxin-2	<60岁	+	+	+	肌肉抽搐、周围神经病、眼球扫视缓慢、肌阵挛
SCA3/MJD	14q24.3-31	Ataxin-3	10～70岁	+	+	+	锥体束及锥体外系体征或伴肌萎缩体征、眼快动扫视消失、水平性眼震、突眼
SCA4	16q22		40岁左右	+	−	−	显著的轴索性感觉性神经病、锥体束征
SCA5	11p11-q11		30岁～中年	+	+	−	感觉性轴索性神经病、眼震、面肌颤搐、水平注视麻痹
SCA6	19p13	CACNA 1A	20～40岁	+	+	−	眼震、轻度深感觉障碍、病情较轻、进展缓慢
SCA7	3p12-13 3p14-21.1	Ataxin-7	20岁～中年	+	+	+	进行性视网膜色素变性、视力下降、甚至失明，听力减退、肌张力降低
SCA8	13q21		40岁以上	+	+	−	眼震、肢体强直、振动觉减退
SCA9(DRPLA)	13p12.3-13.1	DRPLA蛋白	<20岁	+	−	−	进行性痴呆、肌张力障碍、肌阵挛、MRI提示脑白质营养不良

续表

疾病名称	基因定位	基因产物	发病年龄(岁)	共济失调	构音障碍	眼肌麻痹	其　他
SCA10	22q13qter	Ataxin-10	青少年～40岁	+	+	+	单纯小脑性共济失调，运动性痫性发作
SCA11	15q14-21		40岁左右	+	+	−	轻度反射亢进、部分患者有垂直性眼震、预后好
SCA12	5q31-33	PPP2R2B蛋白磷酸酯酶PP2A亚单位	40岁左右	+	+	+	上肢末端震颤、十余年后发展为头部震颤、反射亢进、运动减少、眼球运动异常、后期出现痴呆
SCA13	19q13.3-13.4		儿童	+	+	−	运动及认知发育迟缓、年龄超过50岁者出现吞咽困难、尿急、运动迟缓
SCA14	19q13.4-qter	蛋白激酶Cγ基因	30～55岁	+	+	−	头颈部震颤、肌阵挛
SCA15	3p24.2-3pter		儿童～成人	+	+	−	锥体束或锥体外系体征、书写困难等
SCA16	8q22.1-24.1		20～66岁	+	+	−	头部及手震颤，转身困难
SCA17	6q27	TATAbox-binding	30岁左右	+	+	−	帕金森综合征、反射亢进
SCA18	7q31						感觉性神经病伴肌肉萎缩
SCA19	1p21-q21		20～45岁	+	+	−	痴呆、肌阵挛、姿位性震颤
SCA20	11		19～64岁	+	+	−	软腭震颤
SCA21	7p21.3-15.1		6～30岁	+	+	−	运动不能、反射减退、震颤、认知功能下降
SCA22	1p21-23		10～46岁	+	+	−	腱反射减退
SCA23	20p13-12.3		43～56岁	+	+	+	下肢振动觉减退、反射亢进、锥体束征
SCA25	2p21-p13		1～39岁	+	+	−	感觉神经病
SCA26	19p13.3						
SCA27	13q34		11岁(7～20岁)	+	?	?	震颤、进行性小脑萎缩
SCA28	18p11.22-q11.2						

注：SCA：脊髓小脑性共济失调；CACNA 1A：钙通道蛋白1A；+：有；−：无；?：尚无定论；DRPLA(dentatorubral pallidoluysian atrophy)：齿状核-红核 苍白球-丘脑底核萎缩

表23-10-3　常染色体隐性遗传性共济失调的临床特征

	FRDA	AVED	ABL	RD	LOIS	CTX	MIRAS	SCAN1	AT	ATLD	AOA1	AOA2	ARS ACS	IOS CA	CA	MSS
发病年龄(岁)	2～18	2～52	<20	<20	<20	<20	2～15	<20	2～22	<20	2～16	10～22	<20	<2	<20	<20
成人发病变异型	+	−	−	[illegible]	+	[illegible]	[illegible]	−	+	−	+	+	+	−	−	−
步态肢体共济失调	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+

续表

	FRDA	AVED	ABL	RD	LOTS	CTX	MIRAS	SCAN1	AT	ATLD	AOA1	AOA2	ARSACS	IOSCA	CA	MSS
眼球震颤	+	−	+	−	+	−	+	−	+	+	+	+	+	−	+	+
感觉性神经病	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+
运动无力	+	−	−	−	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	−	+
肌萎缩	+	−	+	+	+	+	+	+	+	−	+	+	+	+	−	+
弓形足	+	+	+	+	−	+	+	+	−	−	+	+	+	+	−	−
眼球运动失用	−	−	−	−	−	−	−	−	+*	+*	+*	+*	−	−	−	−
眼肌麻痹	−	−	−	−	−	−	+*	−	−	−	+*	−	−	+*	−	−
眼球扫视	−	−	−	−	+*	−	+*	−	−	−	−	+*	+*	−	−	−
凝视注视不稳定	+*	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+*	−	−	−	−	−
斜视	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+*	−	−	−	+*
强直	−	−	−	−	+*	+*	−	−	−	−	−	−	+*	−	−	−
张力减退	−	−	−	−	+*	−	−	−	−	−	+*	−	−	+*	+*	+*
巴宾斯基征阳性	+*	+*	−	−	−	−	+*	−	+*	−	−	+*	+*	−	−	−
深部腱反射	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↑*	↓	−	↓
震颤	−	+*	−	−	+*	−	+*	−	+*	−	+*	+*	−	−	+*	+*
头部蹒跚	−	+*	−	−	−	−	+*	−	−	−	−	+*	−	−	−	−
肌阵挛	−	−	−	−	+*	+*	+*	−	+*	−	−	+*	−	−	−	−
肌张力障碍	−	−	−	−	+*	+*	−	−	+*	+*	+*	+*	−	−	−	−
舞蹈、舞蹈手足徐动症	−	−	−	−	+*	−	+*	−	+*	+*	+*	+*	−	+*	−	−
帕金森综合征	−	−	−	−	−	+*	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−
精神发育迟滞	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	−	+*	+*
认知损害	−	−	−	−	+*	+*	+*	−	−	−	+*	+*	+*	+*	−	+*
精神问题	−	−	−	−	+*	+*	+*	−	−	−	−	−	−	−	−	−

注：+=有；−=无、不常见或没有报道；↓=减少或无；↑=增加；*临床特征有助于鉴别诊断；FRDA=Friedreich共济失调；AVED=共济失调伴维生素E缺乏；ABL=Aβ脂蛋白血症；RD=Refsum病；LOTS=晚发性Tay-Sachs病；CTX=脑腱黄瘤病；MIRAS=线粒体隐性遗传性共济失调；SCAN1=伴有轴索性周围神经病的脊髓小脑性共济失调；AT=共济失调毛细血管扩张症；ATLD=共济失调性毛细血管扩张症样综合征；AOA1=Ⅰ型眼肌失用性共济失调；AOA2=Ⅱ型眼肌失用性共济失调；ARSACS=Charlevoix-Saguenay常染色体隐性遗传共济失调；IOSCA=婴儿期发作的脊髓小脑性共济失调；CA=Cayman共济失调

（二）常染色体显性遗传性小脑性共济失调　常染色体显性遗传性小脑性共济失调的临床表现多种多样，见表23-10-2。患病率约为1.8～20.2/10万，地区差别显著，可分为多种类型。其中脊髓小脑性共济失调（SCA3，Machado-Joseph病）是我国最常见的常染色体显性遗传性小脑性共济失调，约占1/3。本节着重介绍SCA3的临床表现。

SCA3临床上表现为进行性共济失调、周围神经病、眼外肌麻痹、PD样表现、面、舌肌纤颤、肌萎缩、肢体痉挛、肌张力障碍、自主神经功能障碍。SCA3可分为三型：Ⅰ型：早年发病，快速进展，除共济失调核眼外肌麻痹外，常伴有明显的锥体束征和锥体外系体征（肌张力障碍、肌强直）；Ⅱ型：最常见，呈良性病程，表现为小脑性共济失调，锥体束征和眼外肌麻痹；Ⅲ型：晚发型，进展缓慢，除Ⅱ型特征外，还有周围神经损害的表现。

实验室检查可见脑脊液正常或蛋白偏低。基因分析可见不同程度的三核苷酸复制和基因异常。部分患者可有NCV、BAEP异常。头颅MRI检查可见脑干、小脑或橄榄核萎缩，部分患者可见脑桥的"十"字征（cross sign）。

根据典型的临床表现有阳性家族史者诊断本病并不困难。不同的临床类型依赖于基因分析予以肯定。但在诊断过程中特别散发病例中应考虑与酒精中毒，药物（如苯妥英钠）中毒，多发性硬化，副癌综合征、多系统萎缩、多巴敏感性肌张力障碍等鉴别。

【治疗】

除由特异生化因子缺乏引起的共济失调外，本病尚无

有效治疗措施。维生素 B_{12}、维生素 E 缺乏、低或无脂蛋白者可予补充治疗，其他类型的共济失调可对症治疗和康复治疗。常见的方法有：①苯海索：1～2mg，2～3 次/天，注意有可能出现幻觉；②丁螺环酮：5～20mg，3 次/天；③巴氯芬：5～10mg，2～3 次/天，以上对降低肌张力有效；④18-氨基酸：250ml 静滴，每日 1 次，14 天一疗程，部分患者可缓解症状；⑤针灸、头皮针效果好；⑥体疗。

第四节　神经皮肤综合征

丁正同

神经皮肤综合征(neurocutaneous syndrome)过去称为斑痣性错构瘤病，指起源于外胚层的组织和器官发育异常的遗传性疾病。常导致神经系统、皮肤和眼同时受累，也可引起中胚层和内胚层的组织，如心、肺、肾、骨和胃肠等不同程度的损害，至今已报道 40 多种疾病，多数属于遗传性疾病。以结节性硬化、神经纤维瘤病、脑-面血管畸形、小脑视网膜血管瘤病最常见。

一、结节性硬化

结节性硬化(tuberous sclerosis)，多数属常染色体显性遗传性疾病，亦有散发。当累及神经系统时，又称 Bourneville 病。患病率为(2～10)/10 万。临床表现不尽相同，主要特征为面部皮脂腺瘤、癫痫和智能减退。

【病因和病理】

分子生物学研究证明，本病系由两个部位的基因异常所引起。1 个基因为 *TSC-1*，位于 9q34，基因产物为 hamarlin；另 1 个为 *TSC-2*，定位于 16p13.3 上，基因产物为 tuberin。

病理改变广泛，累及神经系统、皮肤、骨骼、视网膜、肺脏和其他内脏。神经系统中，可见大脑皮质表面散在黄白色的圆形或多边形的结节，质硬、大小不一，表面光滑。半球剖面上，在灰质、白质和基底核等处可见硬化的结节，额叶较多见，小脑少见，脑干和脊髓罕见。部分可有巨脑回或多发性小脑回等。脑室壁、室管膜下的小结节可以突入脑室，大则阻塞室间孔、第三脑室而引起脑积水。组织学上，结节由致密的细胶原纤维所组成，含有非典型的胶质细胞，常有钙化。其他特征包括血管增生(有时实际上是血管瘤性畸形)、皮质结构紊乱。少数可见室管膜下巨细胞性星形细胞瘤。

皮肤病变最具有特征性。呈多种形式，包括特征的皮脂腺瘤和皮肤纤维化斑块，或由皮肤的神经成分引起的小错构瘤合并有增生的结缔组织和血管的腺瘤。无色素或黑色素过少斑是最早的皮肤病变，在婴儿即可见到。青春期后出现指(趾)甲纤维瘤。

眼底血管、视网膜晶状体瘤、骨质硬化和囊性变、脊柱裂、多指(趾)畸形和髋关节先天性脱臼等；心、肾、肺、胃肠道、肝和甲状腺等部位发现错构瘤均为本病内脏和其他系统的并发症。

【临床表现】

面部皮脂腺瘤、癫痫发作和智能减退是典型的临床表现，但临床多见不典型病例，三组症状并非都出现，甚至可无症状，仅为 CT 或 MRI 或病理检查时发现。

皮肤损害最具特征意义。7%的患者有无色素斑(叶状白斑)，为最早的皮损，是婴幼儿诊断本病的重要证据。这些皮损在出生时即存在，持续终生。有时需要在紫外线下才能观察到。如果有三个以上长度超过 1cm 的斑，则提示诊断。88%～96%的患者有皮脂腺瘤，对称性分布于面部口鼻三角区，呈蝶形分布，也可分布于额部或两耳，为粉红色或淡棕色针头大小的蜡状丘疹，90%的患者在 4～5 岁时变得明显，随年龄长大而增多。青春期发展特别快，可融合成片，色泽加深。15%～20%患者有"鲤鱼皮"，分布于躯干、背部和腰骶部，呈灰褐色，皮肤粗糙略高出正常皮肤。少数患者甲沟处长出纤维瘤，称为甲下纤维瘤，又称 Koenen 肿瘤，以趾甲多见，见于 13%的患者。有时是本病的唯一皮损。极少数患者出现偶见牛奶咖啡斑和神经纤维瘤。

大部分患者有癫痫发作。智能正常者 70%，智能减退者 100%伴有癫痫发作。常在 5 岁前起病，初期为婴儿痉挛，以后转为全面性发作、复杂或单纯部分性发作。频繁发作后，出现行为异常并易冲动。其他神经症状还可有单瘫、偏瘫、截瘫等。也有锥体外系的症状和体征，如手足徐动、舞蹈样动作、帕金森综合征、共济失调等。少数患者由于梗阻性脑积水而出现颅高压等症状。

约 30%～60%患者有视网膜晶状体瘤，易误诊为视乳头水肿或视乳头炎，一般无症状，少数可突然失明；少数有突眼、白内障、色素性视网膜炎、视网膜出血和原发性视神经萎缩等。少数患者还可伴发内脏肿瘤，以肾肿瘤最多见，其次是心脏横纹肌瘤。此外，还可伴有骨骼病变，主要是骨质硬化和囊性变。

【实验室检查】

头颅 X 线片、CT 或 MRI 可见脑内，特别是脑室旁、室管膜下结节和结节性钙化和巨脑回压迹，脑室壁的结节性钙化常呈烛泪样改变。增强扫描结节更为清晰，普遍强化，还可发现平扫未能发现的结节。如脑室系统有阻塞，还可见梗阻性脑积水的表现。部分患者可见脑室内合并有肿瘤。腹部 CT 可示肾增大。脑电图可见各种痫样放电。以上发现有助于不典型病例的诊断。

【诊断】

婴儿有三个以上的直径大于 1cm 以上的特征性的失

色素皮肤病变提示该病的可能。如存在婴儿痉挛症，则更支持本病的诊断。在较大的儿童或成人，据典型临床表现：皮肤损害、癫痫发作和智力减退，诊断本病不困难。如有阳性家族史，更有利于本病的确诊。如遇不典型病例，应借助于X线检查、CT或MRI帮助诊断。癫痫发作的儿童伴进行性智能减退者，即使没有皮肤损害亦应考虑本病可能。

【治疗】

抗癫痫药物控制癫痫发作：对高幅失节律的婴儿痉挛症，可试用ACTH和氯硝西泮治疗；对药物治疗无效者，可手术切除脑内较大的结节以缓解癫痫发作。手术切除脑内胶质瘤性改变而产生症状的错构瘤。

二、神经纤维瘤病

神经纤维瘤病（neurofibromatosis）是起源于神经嵴细胞异常导致的多系统损害的常染色体显性遗传病。主要表现为皮肤着色过度斑（牛奶-咖啡斑）和多发的神经纤维瘤，亦可累及骨骼、CNS、周围神经系统和其他器官的病变。它可分为两种类型，神经纤维瘤病Ⅰ型（NF-1），亦称为von Recklinghausen病或周围神经瘤病和神经纤维瘤病Ⅱ型（NF-2），亦称为中枢性神经纤维瘤病或双侧听神经瘤综合征。

【病因和病理】

NF-1和NF-2都是常染色体显性遗传病。*NF-1*基因定位于17q11.2上，主要病理特征为分布在脊神经、脑神经、皮肤或皮下组织的多发性神经纤维瘤，以及表皮基底细胞层内黑色素沉积而致皮肤色素斑。*NF-2*基因定位在22q12，其病理改变属前庭神经鞘瘤，常合并有脑膜瘤、脊膜瘤、星形细胞瘤以及脊旁后根神经鞘瘤。皮肤肿瘤以神经鞘瘤为主。

【临床表现】

（一）NF-Ⅰ型　表现为：①皮肤色素沉着，呈牛奶咖啡斑样。几乎所有患者均存在，常在出生时就有，属最早的体征。常在躯干不暴露部位，斑块的数目、大小、形状各异，边缘规则。在青春期前有6个以上，直径大于5mm的牛奶咖啡斑和青春期后直径大于15mm的牛奶咖啡斑具有诊断价值。此外，全身皮肤可出现雀斑，往往累及腋窝和其他易摩擦部位。②复发性神经纤维瘤，这是诊断本病的重要体征。常在10～15岁后逐渐明显。可发展成为有蒂或无蒂的病变，分布在躯干和面部。脑神经、脊神经或神经根、自主神经均可累及。纤维瘤除压迫神经或神经根引起疼痛外很少引起症状。但在30～50岁期间累及周围神经终末分布区的神经纤维瘤可形成血管丛样神经纤维瘤，造成组织局限性生长过度或节段性肥大（神经瘤性橡皮病）。脊神经根或马尾神经纤维瘤，小的可以无症状，大的肿瘤可以压迫脊髓引起相应的体征。③视神经胶质瘤、星形细胞瘤、听神经瘤和脑膜瘤等，其发生率占所有神经纤维瘤病的5%～10%，症状随瘤的大小、部位而异。④眼部受累，在裂隙灯检查下可见色素性虹膜错构病（Lisch结），呈半透明状小的黄色或棕色隆凸，20岁以上的患者几乎都可见。随着年龄增长，数量也增加。少数患者可致视神经萎缩而失明。⑤骨骼改变（头颅、肢体和脊柱）。30%以上的患者有骨骼异常，表现为先天发育异常或由肿瘤直接压迫引起。前者有脊柱畸形；颅骨不对称、缺损、颅底凹陷以及肢体长骨畸形（皮质变薄、假关节、骨干骨曲、长骨增大等），一侧眼眶后上壁缺损，伴搏动性突眼。后者有听神经纤维瘤引起内听道扩大，脊神经纤维瘤引起椎间孔扩大、骨质破坏或缺损。脊髓附近的肿瘤引起的骨质侵蚀或囊性变等。⑥胸腔、腹腔或盆腔内的神经纤维瘤引起内脏症状和合并症。少数患者还可合并先天性心脏病、腓骨肌萎缩症等。

（二）NF-Ⅱ型　起病慢，病程长，大约到20岁时变得明显。主要症状有：①前庭及耳蜗症状，如眩晕、耳鸣，晚期耳聋；②邻近脑神经受损症状，如面部疼痛、痛觉减退、周围性面瘫等，晚期出现吞咽困难、呛咳等；③头痛、呕吐等颅内压增高症状；④小脑共济失调；⑤部分患者可有皮肤、皮下组织、周围神经及脊髓的多发性神经纤维瘤，皮肤牛奶咖啡斑和先天性骨骼畸形等。但此型的主要特征为一侧或两侧性听神经鞘瘤和伴发的神经症状。

神经纤维瘤病最常见的神经系统并发症是注意力缺陷和学习能力低下。大约5%的患者合并有智能低下或癫痫发作。

【辅助检查】

脑脊液检查正常或蛋白质增高，NF-Ⅰ型椎管内神经纤维瘤和NF-Ⅱ型患者，均有脑脊液蛋白增高。头颅、脊柱X线平片和MRI常可有阳性发现，可为诊断提供直接证据。

【诊断】

根据皮肤多发牛奶咖啡斑，腋窝或腹股沟处雀斑，视神经胶质瘤，Lisch结节，两个以上皮下结节，明显的骨骼改变及阳性家族史，结合CT或MRI结果，一般诊断不困难（表23-10-4）。但胸腹腔及盆腔的神经纤维瘤诊断较困难。

目前应用直接基因诊断技术——蛋白截断分析，结合基因连锁和突变分析可鉴定出许多NF-1的突变株，对NF-1的基因诊断和产前诊断有重要帮助。

【治疗】

皮肤色素斑和皮下小结者无须治疗。当纤维瘤生长迅速伴疼痛时应切除，以防恶变。CNS的神经纤维瘤应尽早切除。眶板缺损者给予修补。癫痫发作者，药物抗癫痫治疗。所有神经纤维瘤病的儿童，都应注意学习成绩低下和行为问题，应进行教育、行为改进、心理和药物治疗。

表 23-10-4　神经纤维瘤病的诊断标准

Ⅰ型神经纤维瘤病(任何两项或更多项)
六个以上的牛奶咖啡斑
青春期,前牛奶咖啡斑直径>5mm
青春期后,牛奶咖啡斑直径>15mm
腋窝或腹股沟处雀斑
两个或更多神经纤维瘤或一个丛状神经纤维瘤
一名 NF-Ⅰ的一级亲属
两个或更多 Lisch 结(虹膜错构瘤)
骨骼病变
蝶骨发育不良
长骨皮质变薄,伴或不伴假性关节病
Ⅱ型神经纤维瘤病
双侧听神经瘤(MRI、CT 或组织学证实)
一名 NF-Ⅱ的一级亲属一个单侧听神经瘤
一名 NF-Ⅱ的一级亲属和下列中的任何两项:
神经病、脑(脊)膜瘤、神经鞘瘤、胶质瘤或少年后囊下晶状体浑浊

本病为良性肿瘤,仅少数恶变为神经纤维肉瘤。极少数合并恶性肿瘤或先天性心脏病的患者预后差。

遗传学咨询也很重要。

三、脑-面血管畸形

又称脑三叉血管瘤病(encephalotrigeminal angiomatosis)或 Sturge-Weber-Dimitri 综合征,表现为面部皮肤血管痣,对侧局限性轻偏瘫、癫痫、智能减退、颅内钙化、青光眼等症状,是一种先天性疾病。

本病多数散发,部分病例可能为常染色体隐性遗传,基因位点尚未确定。病理改变主要是软脑膜血管瘤、静脉内皮细胞增生,最常累及枕叶,也可累及颞叶和顶叶或整个半球。脑萎缩位于面部痣同侧,有时可见到脑表面血管和颅骨皮质钙化。

【临床表现】

特征性表现是面痣和一组神经系统综合征,包括癫痫发作、偏瘫、智能减退和青光眼。根据面部血管瘤的范围和伴发颅内病变程度分为三种类型:Ⅰ型为两侧面部和软脑膜血管瘤,并伴青光眼,为典型 Sturge-Weber 综合征。颅内血管瘤必须有放射学和病理学证据。患者常有癫痫发作,但须经脑电图证实。面部血管瘤颜色常如红葡萄酒,严格沿三叉神经区分布。Ⅱ型为面部有按三叉神经分布的血管瘤,但无颅内病变证据,常伴有青光眼,此型较多见。Ⅲ型为无面部血管瘤,但有软脑膜血管瘤病和青光眼。90%的患者有癫痫发作,可为局限性、全身性或复杂部分性发作。30%～50%患者在血管痣对侧有中枢性瘫痪或偏侧肢体发育慢,可有智能障碍。当病变累及枕叶时,可出现同向偏盲。此外,还可有眼球突出、视神经萎缩、晶状体浑浊、变形、虹膜缺损和视网膜脱离等。

【辅助检查】

X 线片上可见高度特征性钙化,表现为成对(双轨样)的曲线,按大脑的凸面走行。头颅 CT 或 MRI 平扫可见一侧脑萎缩,CT 还可见脑内钙化。脑血管造影可见畸形血管,EEG 可见两侧半球波幅不对称,患侧弥散慢波活动或痫样活动。

【诊断和治疗】

根据典型的面部皮肤改变、癫痫发作、对侧轻偏瘫和偏侧萎缩,或伴有青光眼、智能减退不难诊断。颅骨 X 线检查或 CT 检查发现颅内钙化则支持此病的诊断。

本病以对症治疗为主。若癫痫难治或反复 SAH 者,如有血管畸形可手术切除。放射治疗可使颅内病变血管闭塞硬化,亦可考虑。如有反复发作短暂性脑缺血发作,可试用小剂量阿司匹林。如有青光眼,则需给予相应处理。

四、小脑视网膜血管瘤病

小脑视网膜血管瘤病(cerebelloretinal hemaoagio-blastomastosis)又称多发性血管网织细胞瘤或 von Hippl Liudau 病,是伴视网膜血管瘤及内脏发育异常的 CNS 血管网状细胞瘤,最常见于小脑。

【临床表现】

常染色体显性遗传,不少为散发病例。男∶女约2∶1。多在 20～40 岁后发病。主要症状随肿瘤所在部位而不同。起病症状常为阵发性头痛、眩晕、呕吐,以后逐渐出现视力减退,颅内压增高症状,小脑症状,强迫头位等。个别患者出现声音嘶哑、进食呛咳、咽下困难及咽反射消失等延髓症状。多数患者伴红细胞增多症,出现面颈部皮肤潮红、四肢疼痛和脾大等,这可能是肿瘤产生的红细胞生成素所致。肿瘤发生于脑干、脊髓或天幕上者将出现相应的症状。少数患者可有视网膜血管瘤或伴有其他先天性疾病,如多囊肾、胰腺囊肿、肾上腺癌及嗜铬细胞瘤等。

【诊断】

成年人有明显小脑症状及颅内压增高时应疑有本病可能,如有家族史、视网膜血管瘤、红细胞增多症或先天性内脏病变时,诊断可以肯定。

【治疗】

小脑血管母细胞瘤为良性肿瘤,可手术切除。多发的病例,应查明部位,分次手术切除。对小的视网膜血管瘤可行激光治疗。

参考文献

1. 史玉泉，周孝达. 实用神经病学. 第3版. 上海：上海科学技术出版社，2004.

2. Tsirikos AI，Smith G. Scoliosis in patients with Friedreich's ataxia. J Bone Joint Surg Br. 2012，94：684-689.

3. Akhlaghi H，Corben L，Georgiou-Karistianis N，et al. A functional MRI study of motor dysfunction in Friedreich's ataxia. Brain Res. 2012，1471：138-154.

4. Matilla-Duenas A，Corral-Juan M，Volpini V，et al. The spinocerebellar ataxias：clinical aspects and molecular genetics. Adv Exp Med Biol. 2012，724：351-374.

5. Frimberger D，Cheng E，Kropp BP. The current management of the neurogenic bladder in children with spina bifida. Pediatr Clin North Am. 2012，59：757-767.

第五节　肝豆状核变性

吴志英　章悦

【概述】

肝豆状核变性(hepatolenticular degeneration，HLD)亦称Wilson病(Wilson's disease，WD)，是一种常染色体隐性遗传性铜代谢病，因Wilson在1912年首次报道而得名。1993年，WD的致病基因*ATP7B*被克隆。通常认为WD的全球发病率约为1/30 000，大陆小范围地区进行的流行病学调查得出的发病率为0.6～1/10 000。

【病因和病理】

目前认为WD是*ATP7B*基因突变造成铜代谢异常的单基因遗传病。*ATP7B*基因位于13q14.3，编码一种铜转运P型ATP酶，能结合铜离子，此酶参与铜跨膜转运的代谢过程。变异的ATP7B蛋白无法将铜从细胞内转移到细胞外，造成体内过量铜沉积。体内铜过量时可产生氧自由基，破坏脂类、蛋白、核酸、线粒体和细胞膜。截至2011年底，已发现了500多种*ATP7B*基因突变形式，Arg778Leu突变是我国及其他东亚人群的热点突变，频率达到13%～40%。

WD神经系统的主要病理变化发生在豆状核与尾状核，其中以壳核最明显，大脑皮质、黑质、齿状核等处亦可累及。壳核最早发生变性，然后病变范围逐渐扩大到其他结构。镜下病理表现有神经元变性和数目减少，星形胶质细胞显著增生，局部发生软化甚至形成空洞。肝脏早期病理表现为脂肪增生和炎症，以后为肝硬化改变。肝脏通常缩小、质地坚硬、表面有结节，属大结节性肝硬化，红氨酸染色镜检可见黑褐色铜颗粒沉着。脾脏可肿大充血。角膜后弹力层切片镜检可见有细小的金黄色铜颗粒，由铜的沉积所引起。

【临床表现】

WD起病隐匿，渐进发展，临床表现复杂多样，主要表现为进行性加重的肝脏损害、神经症状、精神症状、肾脏损害及角膜色素环(Kayser-Fleicher环，K-F环)等，因此常易误诊。

1. 肝脏损害　常早于神经精神症状，如持续性或一过性血清转氨酶增高、急性或慢性肝炎、肝硬化(代偿或失代偿)和暴发性肝衰竭(伴或不伴溶血性贫血)，部分患者皮肤黝黑、并出现不明原因的牙龈出血或皮肤出血点。

2. 神经症状　最常见的首发症状是震颤，其次是口咽部症状，如流涎，构音障碍和吞咽困难等。整个病程中最多见、最突出的也是以上症状。其他常见症状还有肌张力障碍、书写困难、步态异常、共济失调、自主神经功能紊乱、记忆力下降、注意力障碍和敌对情绪等。癫痫的发生率不高，约为6%。舞蹈样动作少见。

3. 精神症状　早期可有性格改变，人格障碍多见，常见有精神亢奋、坐立不安、脾气暴躁、易怒，可因小事或甚至无故与人激烈争执甚至打人，有些患者表现出回避型人格障碍，自我隔绝。情感障碍相当多见，常无故哭笑，且不能自制。后期可发生幻觉等器质性精神病的症状。部分患者出现记忆认知功能减退、学习成绩下降以致退学等。

4. 角膜K-F环　角膜K-F环是角膜周围铜沉积所导致的铁锈色圆环，是WD的特征性表现。K-F环不明显者需要借助裂隙灯观察。K-F环很少在7岁前出现；95%以上有神经症状的患者都有K-F环；单纯肝型患者可以没有K-F环。角膜K-F环应该与老年环及高胆固醇血症的角膜环鉴别。极少数情况下，K-F环可见于胆汁淤积、原发性胆汁性肝硬化和隐源性肝硬化患者。

表23-10-5　肝豆状核变性损害的脏器及其相应的临床表现

脏器	临床表现
1. 脑	少动-强直症状、肌张力障碍症状、类似小脑性共济失调症状、脑桥中央髓鞘溶解症状，以及躁动、妄想等精神症状
2. 脊髓	痉挛性截瘫
3. 肝脏	肝硬化、急慢性肝炎、门静脉高压
4. 眼睛	角膜K-F环、白内障
5. 肾脏	肾结石、血尿、肾钙质沉积症、高尿钙症、氨基酸尿症
6. 骨骼	佝偻病、X形腿、O形腿、脊柱退行性变、骨折、关节畸形、关节酸痛、骨关节炎、复发性关节炎等
7. 造血系统	溶血性贫血、白细胞下降、血小板减少、脾大
8. 心脏	心肌病
9. 内分泌	甲状旁腺功能减退
10. 消化道	胰腺炎
11. 骨骼肌	横纹肌溶解症、肢带综合征

除肝脏损害和神经精神症状外，肾脏损害、骨关节肌肉损害也较常见。肾脏损害主要表现为血尿、蛋白尿和管型尿等；骨关节肌肉损害表现为关节酸痛、X形腿或O形腿等，关节酸痛发生率高达40%以上。现将上述临床表现归纳为表23-10-5。本病可以其中一个系统症状首发，也可表现为这些系统损害的症状重叠在一起。

【实验室检查及辅助检查】

实验室检查有下列特征性改变：①24小时尿排铜量增加，正常<100μg/24h，患者≥100μg/24h；②血清铜蓝蛋白（ceruloplasmin，CP）降低，正常为0.2～0.5g/L，WD患者<0.2g/L；但CP下降未必就是WD，根据国内学者已往的经验，WD患者CP一般小于0.08g/L；③肝穿刺证实肝组织铜含量异常增高，正常<40～55μg/g（肝干重），患者>250μg/g（肝干重）。此外，血清总铜量也可能降低。

肝脏B超常显示肝实质光点增粗甚至结节状改变；肝脏MRI主要表现为网格状改变，提示肝硬化。颅脑CT主要表现为基底节区低密度、脑萎缩和脑室扩大等。颅脑MRI比CT特异性高，主要表现为双侧对称性豆状核（尤其壳核）、尾状核T_1WI低信号和T_2WI高信号，常伴中脑、脑桥或丘脑受累，小脑和大脑皮质偶可累及，其他还有不同程度的脑沟增宽、脑室扩大等。

23

*ATP7B*基因的R778L、P992L和T935M突变占我国患者所有突变的60%左右，对临床疑诊WD患者可首先筛查以上突变。近年来，随着测序技术的普及和检测成本的降低，对临床疑诊WD患者进行*ATP7B*基因全长编码区测序已成为可能。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断标准

1. 有肝损害、肾损害、神经精神症状等临床表现。
2. 肉眼或裂隙灯下见到角膜K-F环。
3. 血清CP<0.2g/L及24小时尿铜>100μg。
4. *ATP7B*基因突变筛查检出纯合突变或两种杂合突变。

同时具备上述1+2+3点或1+4点均可确诊为WD患者，不需要进一步检查。

（二）鉴别诊断　主要与下列疾病相鉴别：

1. 急慢性肝炎和肝硬化　肝型WD易与这些疾病混淆，但肝型WD血清CP降低明显，24小时尿铜增高明显，有时需要进行*ATP7B*基因突变筛查才能鉴别。

2. 肌张力障碍和手足徐动症　儿童或少年时期起病的WD易与肌张力障碍或手足徐动症混淆，但后者以肌强直及舞蹈指划动作为特征，无肝脏损害，常为先天性，出生后不久即起病，症状有时可停止进展。血清CP和颅脑MRI一般正常。

3. PD和原发性震颤　假性硬化型和帕金森综合征型WD易与这些疾病混淆，但这类WD患者一般在裂隙灯下能见到角膜K-F环，颅脑MRI也有典型的WD样改变。

【治疗】

1. 饮食治疗　尽量避免食用含铜高的食物，如动物内脏及血制品、贝壳类及甲壳类海产品、菌菇类、坚果类、豆类、玉米和麦子等粗粮、巧克力和部分调味品（黑胡椒、咖喱粉和肉桂等）；烹煮食物的汤汁因含铜量较高，也应避免食用；避免使用铜制餐具；家用自来水应避免使用铜制水管。

2. 药物治疗

（1）螯合剂治疗：螯合剂能螯合游离的铜离子，有解毒作用。最常用的是D-青霉胺（D-penicillamine）和曲恩汀（trientine）。螯合剂不能与锌制剂同时服用。

青霉胺是FDA批准的一线用药，目前国内常用，因不良反应比较大，使用前应作青霉素皮试。成人用量一般为750～1000mg/d左右，儿童为600～800mg/d左右。青霉胺可螯合维生素B_6，因此服药期间应注意补充维生素B_6，但不宜同时服用。此外，神经型WD患者在服用青霉胺时，建议从小剂量（31.25～93.75mg/d）开始使用，逐渐增加剂量。

曲恩汀是FDA批准的另一种一线用药，与D-青霉胺相比，曲恩汀的副作用小，但对神经症状的改善作用略逊色。曲恩汀国内目前没有销售。

（2）锌制剂：锌制剂治疗WD的机制推测是诱导肠黏膜细胞内的金属硫蛋白酶合成。该酶对铜的亲和力大于锌，铜与金属硫蛋白结合后滞留在肠黏膜细胞内，随细胞的脱落经肠道排出体外。锌剂主要用于症状前患者、儿童不典型WD、妊娠患者、不能耐受青霉胺治疗者以及各型WD患者的维持治疗。锌剂对WD的疗效确切，主要副作用是胃肠道的刺激。锌剂缺点是起效较慢（4～6个月起效），严重病例不宜作为首选。锌制剂与螯合剂的服药时间需间隔2小时。

（3）对症治疗：①震颤：静止性且幅度较小的震颤，首选苯海索1mg/次，每日2次开始，渐加至2mg/次，每日3次。以意向性或姿势性震颤为主，尤其是粗大震颤者，首选氯硝西泮0.5mg/次，每日1次或每日2次，逐渐加量，不超过2mg/次，每日3次。②肌张力障碍：轻者可单用苯海索，帕金森综合征者可用复方多巴制剂，从小剂量起，渐加至有效量。也可单用或合用多巴胺受体激动剂，如吡贝地尔50mg/次，每日1～2次。以扭转痉挛、强直或痉挛性斜颈为主者，除上述药物外，还可选用氯硝西泮等，也可选用巴氯芬片5mg/次，每日2次开始，可逐渐加至10～20mg/次，每日3次；或乙哌立松50mg/次，每日3次，儿童酌减。③精神症状：可选用奋乃静或利培酮等，配用苯海索。对严

重躁狂者可选用氯氮平或奥氮平。对淡漠、抑郁的患者可用抗抑郁药物。

3. 手术治疗　脾大明显并出现白细胞明显下降无法用药物改善时，建议将脾切除。肝移植比较肯定的适应证是急性肝功能衰竭和用药无效的肝功能失代偿。据统计，肝移植后的一年生存期为79%～87%，能度过早期阶段的患者生存期较长。

4. 特殊情况的处理

（1）无症状患者：单独使用锌制剂或合并使用青霉胺可预防症状出现。小于3岁的症状前患儿推荐单独使用锌制剂。

（2）维持治疗：驱铜治疗1～5年后，如患者症状趋于稳定，24小时尿铜持续在200μg/d以下，此时可考虑螯合剂减量或单独使用锌剂。

（3）怀孕和哺乳妇女：怀孕期的妇女应坚持治疗，中断治疗可能导致急性肝功能衰竭。怀孕期间，锌剂的用量不必变化，但螯合剂用量应减至最低限度（平时用量的25%～50%）。特别是准备剖宫产的孕妇在产前3个月内应减药，防止伤口愈合不良。服用青霉胺的妇女不应哺乳。曲恩汀和锌剂对哺乳妇女的影响尚不明确。

（4）失代偿性肝硬化：对于失代偿性肝硬化，近年来认为应联合应用螯合剂和锌剂。两者间隔2小时给药，每天给药3～4次，3～6个月后，可改为单药治疗。如果用药无效应考虑肝移植。

（5）急性肝功能衰竭：WD患者急性肝功能衰竭十分凶险，应给予肝移植。在一时找不到肝源的情况下，应采用血浆置换、血液过滤等应急方案保护肾脏免遭损害。

参考文献

1. 徐启武，蒋雨平. 临床颅脑疾病学. 天津：天津科学技术出版社，2003：640-643.

2. 刘道宽，蒋雨萍，江澄川，等. 锥体外系疾病. 上海：上海科学技术出版社，2000：218-230.

3. 中华医学会神经病学分会帕金森与运动障碍学组和神经遗传病学组. 肝豆状核变性的诊断与治疗指南. 中华神经科杂志，2008，41(8)：566-569.

4. Wu ZY，Wang N，Lin MT，et al. Mutation analysis and the correlation between genotype and phenotype of Arg778Leu mutation in Chinese patients with Wilson disease. *Arch Neurol*，2001，58：971-976.

5. Wu ZY，Lin MT，Murong SX，et al. Molecular diagnosis and prophylactic therapy for presymptomatic Chinese patients with Wilson disease. Arch Neurol，2003，60：737-741.

6. Weiss KH，Stremmel W. Evolving perspectives in Wilson disease：diagnosis，treatment and monitoring. Curr Gastroenterol Rep，2012，14(1)：1-7.

第六节　维生素缺乏神经病

吴志英　章悦

一、Wernicke-Korsakoff 综合征

【概述】

Wernicke-Korsakoff syndrome，是Wernicke脑病和Korsakoff遗忘症的统称。

1881年，Wernicke首先报道了3例以眼球麻痹、共济失调和意识障碍三联征为主要表现的综合征。1887年至1891年，俄国心理学家Korsakoff发现长期饮酒患者可出现记忆力受损并进行了报道。1897年Murawieff认为两者是相同的病因（硫胺素缺乏）导致的不同结果，因此命名为Wernicke-Korsakoff综合征。

【发病机制】

硫胺素即维生素B_1，硫胺素的吸收部位在十二指肠，肝脏是硫胺素主要的储存库，其储存量可维持机体正常功能18天。焦磷酸硫胺素是硫胺素的活性形式，焦磷酸化主要发生于肝脏。长期大量饮酒是导致本病最常见的原因。酒精不仅影响硫胺素在肠道内的吸收，同时也影响肝脏对硫胺素的焦磷酸化以及硫胺素在肝脏内的储存。

硫胺素的主要功能是参与糖的有氧酵解。三羧酸循环（又称为Kreb循环）需要有丙酮酸脱氢酶、α-酮戊二酸脱氢酶等多种酶类的参与（图23-10-1），而焦磷酸硫胺素是这些酶的重要辅酶。在体内硫胺素耗尽后的2～3周，脑内硫胺素转运速度最快区域的三羧酸循环受阻，导致细胞ATP生成障碍，细胞膜上的钠泵无法维持细胞内外的渗透压平衡，结果导致细胞受损。

此外，硫胺素在神经系统中还参与脂类（特别是髓鞘）、氨基酸及神经递质的代谢，硫胺素缺乏导致髓鞘生成障碍和神经递质生成紊乱。

本病病理改变最显著的是乳头体的萎缩，另外可有丘脑、基底前脑和中缝核受累。眼球活动障碍是脑干展神经和侧视中枢破坏的结果，共济失调是小脑受损的症状，遗忘主要与间脑受损有关，包括丘脑内侧以及脑桥与颞叶内侧面及杏仁核联络纤维。

【流行病学】

本病尸检发现率为1%～3%，在流浪人员、独居老人及精神病患者中更为多见。男性略多见，发病年龄30～70岁。本病最常见的病因为长期饮酒，其他原因有营养不良、饥饿、缺乏维生素B_1的饮食、妊娠剧吐、胃肠道恶性肿瘤、

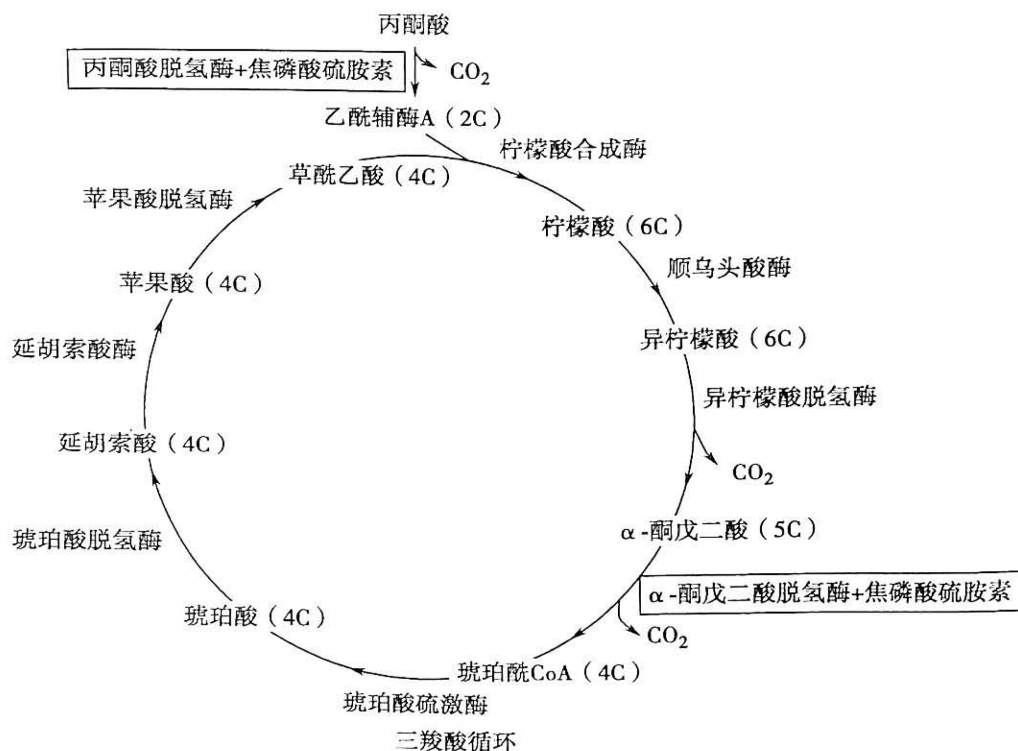


图 23-10-1　丙酮酸脱氢酶和α-酮戊二酸脱氢酶等参与三羧酸循环

肠梗阻、缩胃手术、系统性疾病。特别要注意预防医源性的诱因，如长期缺乏维生素 B_1 的静脉营养，长期饥饿后再次进食，长期血透等。对于亚临床的维生素 B_1 缺乏者，食用或者静脉滴注大量葡萄糖也会诱发 Wernicke 脑病发生。

【临床表现】

患者因长期酗酒给人的第一印象为仪容不整，衣着邋遢，有时有谵妄性震颤，临床三联征为意识障碍、共济失调和眼震，但具有这样典型表现的患者仅有 16%～38%。

1. 眼部体征　常见的为垂直和(或)水平眼震、双侧或单侧外直肌麻痹和眼球不共轭；严重者可出现瞳孔缩小和眼球固定。

2. 小脑体征　轻者可有双脚交替直线行走不稳，常见的体征为宽基步态和醉酒步态；重者需要搀扶下行走。

3. 意识和认知　90%患者可有轻重不一的意识障碍，患者可出现迟钝、淡漠和嗜睡。严重者可出现嗜睡或昏迷，但极少作为首发症状出现。意识障碍通常在眼肌麻痹和共济失调后发生，不过也能同时出现。觉醒的患者可存在注意力涣散以及记忆力下降的现象；急性期可出现定向力障碍和虚构。如患者意识状态、眼部体征和共济失调好转后，仍遗留有认知功能障碍，称为 Korsakoff 遗忘症。

4. Korsakoff 遗忘症　特点为顺行性遗忘和逆行性遗忘。顺行性遗忘一般不完全。逆行性遗忘表现为患者对发病前某段记忆的空白，为了填补这段空白，患者会进行虚构(fabrication)。

5. 其他体征或表现　低体温、周围神经病、心功能不全、体位性低血压、心动过速、晕厥等。

【辅助检查】

辅助检查对疾病的鉴别诊断及评估病情严重程度有一定帮助。

有一定提示价值的检查包括：

1. 血清硫胺素水平　诊断价值不大，但可作为治疗过程中的监测指标。

2. 头颅 MRI　急性期可发现背侧丘脑内侧份、第三脑室、导水管周围、乳头体的异常信号。

具有鉴别诊断价值的检查包括电解质、血常规、血尿的毒物检测、头颅 CT、腰椎穿刺等。

用于评估病情严重程度的检查有肝功能、凝血功能和动脉血气等。

【诊断与鉴别诊断】

Wernicke-Korsakoff 综合征的主要诊断依据为病史和临床表现，长期大量饮酒结合典型的临床表现，诊断并不困难。

本病应与各种导致意识障碍的疾病鉴别，包括低氧血症、高碳酸血症、CNS 感染、癫痫、颞叶脑梗死、脑震荡、Lewy 小体痴呆、短暂全面性遗忘、缺氧性脑病、AD、第三脑室肿瘤和单纯疱疹性脑炎等。

【治疗】

本病最关键的治疗措施是及时补充维生素 B_1。没有确切证据提示维生素 B_1 的最佳用量。常规用量为100mg/d，给

药途径可为肌内注射、静脉注射或口服。用药的时间需根据病情严重程度和病因来决定，比如消化道吸收障碍者应常年补充维生素 B_1，而对于饮酒者，当戒酒成功，膳食能提供足够维生素 B_1 时可以停止用药。对于 Korsakoff 综合征，抗胆碱酯酶抑制剂和美金刚可能有改善认知的作用。

二、亚急性脊髓联合变性

【概述】

早在 19 世纪，Combe、Addison 和 Fenwick 通过临床观察和尸检就发现了贫血、胃肠道疾病和神经系统疾病三者之间存在联系。1900 年 Russell 等正式命名该疾病为亚急性脊髓联合变性（subacute combined degeneration of the spinal cord）。1926 年 Minot 和 Murphy 给患者每天吃半磅牛肝使病情得到控制。1948 年有学者从肝脏中分离出氰基钴胺即维生素 B_{12}，认为亚急性脊髓联合变性是缺乏维生素 B_{12} 所致。

【发病机制】

1. 维生素 B_{12} 的转运机制　钴胺素的体内储备量为 2～5mg，其中一半的量储存在肝脏。由于钴胺素可通过肝肠循环重新回到体内，所以即使膳食中缺乏钴胺素，体内的储存量也需要 10～20 年才会耗尽。

食物进入胃以后，酸性胃液可将钴胺素从其他蛋白中分离出来，游离的钴胺素与唾液分泌的糖蛋白 R 结合体结合。复合体进入十二指肠和空肠后被胰蛋白酶降解，钴胺素再次成为游离状态，99%游离的钴胺素与胃壁细胞分泌的内因子结合，内因子复合体在回肠远端与黏膜上的特异性受体结合后进入体内，进入体内后，内因子与钴胺素解聚，钴胺素同其他转运蛋白结合，如钴胺传递蛋白Ⅱ，钴胺传递蛋白Ⅱ复合体能被肝脏和骨髓等器官组织摄取。在细胞质内，钴胺传递蛋白Ⅱ复合体被溶酶体降解，释放出游离的钴胺素。钴胺素在胞质内可甲基化成为甲钴胺，或在线粒体中腺苷酸化成为腺钴胺。两者都是钴胺素的活性形式。

2. 维生素 B_{12} 在神经系统中的作用　维生素 B_{12} 缺乏造成神经系统损害的原因还不明确，原因可能是中枢神经系统脱髓鞘。S-腺苷蛋氨酸理论可给予一定的解释。

S-腺苷蛋氨酸理论：在中枢神经系统，髓鞘蛋白的合成与稳定需要甲基化过程。S-腺苷蛋氨酸能为髓鞘蛋白提供甲基。S-腺苷蛋氨酸的前体是蛋氨酸，而缺乏维生素 B_{12} 时无法生成足够的蛋氨酸，因此也无法生成足够的 S-腺苷蛋氨酸，结果导致髓鞘蛋白甲基化异常。因异常甲基化的髓鞘蛋白结构不稳定，容易引起脱髓鞘改变。

3. N_2O 的致病机制　有研究发现长期接触 N_2O 可诱发本病。N_2O 又称笑气，是一种无色有甜味的气体，有一定麻醉作用，被用于牙科手术的麻醉。N_2O 可将维生素 B_{12} 中的钴原子从 1^+ 氧化为 3^+，氧化的维生素 B_{12} 没有活性，通过上述机制导致疾病。当维生素 B_{12} 储存量低时，这种氧化反应就会促使疾病发生。长期在手术室的工作人员是高危人群。

【病理表现】

大体病理表现为脊髓的前后径变短，脊髓后索及侧索呈灰白色；镜下见脊髓后索及侧索有多发空泡样和脱髓鞘病灶。早期髓鞘肿胀，而轴索正常；大纤维受累明显。脱髓鞘先从胸段脊髓后索开始发生，然后再向纵向发展，并横向累及脊髓侧索。典型表现为髓鞘降解，泡沫细胞浸润，以血管周围明显。随着病情加重，轴索也开始降解。周围神经系统与肌电图所提示的不同，病理发现脱髓鞘更明显，而肌电图更多提示为轴索损害。

【病因】

本病的常见病因如下：

1. 内因子缺乏　维生素 B_{12} 缺乏最常见原因是恶性贫血，占所有患者的 75%；青少年恶性贫血，内因子分泌障碍；胃肠道手术和幽门螺旋杆菌感染等。

2. 维生素 B_{12} 摄入不足　如素食者、嗜酒者和偏食者。

3. 末端回肠病变　如热带口疮、结肠病变、肠炎、渗出性肠病、小肠切除手术后、Whipple 病、回肠结核、内因子受体基因变异等。

4. 胃酸和消化液缺乏　如萎缩性胃炎、胰腺功能障碍、使用离子泵抑制剂、卓-艾综合征等。

5. 药物影响　如新霉素、秋水仙素、氨基水杨酸等。

6. 转运蛋白异常　钴胺转运蛋白Ⅱ缺乏症、R 结合体缺乏症等。

7. 钴胺素代谢异常　如高同型半胱氨酸血症，甲基丙二酸血症，钴胺素合成缺陷 A～G 型等。

8. 维生素 B_{12} 需求增加　如甲状腺功能亢进和 α 珠蛋白血症等。

【临床表现】

本病起病亚急性或慢性，少数为急性。典型表现为大细胞性贫血和神经系统症状。大细胞性贫血表现详见血液病章节。神经系统首发症状常常是手指和足趾远端麻木、寒冷或紧绷感，极少有撕裂样疼痛。随着病情发展，上述周围神经症状更明显，并出现视神经、脊髓后索、脊髓侧索和大脑的症状。感觉异常以震动觉的消失最为普遍，可伴痛温触觉异常，感觉症状往近心端发展，偶可累及躯干。未经治疗的患者可出现瘫痪和共济失调。瘫痪多为上运动神经元性，表现为近端肌无力、痉挛和病理征阳性等，腱反射可消失或亢进，原因是周围神经和脊髓侧索可同时累及，但通常脊髓成分更多一点。精神障碍包括激惹、淡漠、昏睡、多疑、情绪不稳等，重者可有认知功能下降，意识混乱。值得注意的是，血液系统的严重程度与神经系统的严重程度并不吻合。

23

【实验室检查】

1. 血清钴胺素水平　有两种检测方法。一是放射性检测法，正常范围为170～900pg/ml；另一种为化学发光免疫分析，正常范围为250～1100pg/ml。

2. 壁细胞抗体与内因子抗体　对于恶性贫血者应检测相应的抗体。

【辅助检查】

1. 因恶性贫血合并胃部恶性肿瘤的可能较大，故应先行消化道CT。

2. 伴有脊髓病的患者，MRI提示胸段脊髓后索T_2WI和FLAIR高信号，有时病变可累及脑干，慢性患者可出现脊髓萎缩。

3. 脑MRI示脑白质和第四脑室周围T_2WI和FLAIR高信号。

4. 诱发电位异常可能是最早的电生理改变，提示传导路径异常。SEP提示L_3-P_{27}潜伏期延长，VEP提示P_{100}波形延长。

5. 肌电图检查　65%未经治疗的患者有异常，其中80%为轴索损害，感觉神经受累程度较运动神经严重，远端比近端严重。

【诊断与鉴别诊断】

根据中年发病，亚急性或慢性病程，有典型脊髓后索损害的症状和体征伴有精神症状，智能减退，周围神经及视神经损害，血清维生素B_{12}水平降低，胃吸收不良及贫血的改变，结合Schilling试验及其他辅助检查，一般不难作出诊断。但疾病早期尤其是神经症状早于贫血出现时，诊断有一定困难。

本病需与以下疾病鉴别：HIV相关的脊髓病、Lyme病、MS、神经梅毒、中毒性周围神经病和热带痉挛性截瘫等。

【治疗】

严重者不经治疗神经系统症状会持续加重，甚至死亡。经治疗后，贫血症状一般在数周内明显改善，而神经系统功能的改善较为缓慢，一般2个月可见改善。治疗时采用维生素B_{12} 1000μg每天肌内注射1次，连续5天，以后改为1000μg每周肌内注射1次，1个月后小剂量维持，部分患者须终身用药。不能耐受肌注者，可口服用药。此外，需加强营养补充维生素B_1、维生素C及其他神经营养药。

除药物治疗外，对受累肢体应加强功能锻炼，进行理疗和康复治疗，对易患病者应及时消除易患因素或进行预防性治疗。

参考文献

Ropper A, Samuels M. Principles of Neurology. 8th ed. New York: McGraw-Hill Professional, 2005: 984-988, 992, 994, 1078.

第十一章　骨骼肌肉疾病

第一节　肌营养不良症

赵重波

肌营养不良症（muscular dystrophy, MD）是一组与遗传有关的肌纤维变性和坏死疾病的总称，主要临床特征为进行性肌肉无力和萎缩。随着新的疾病家系不断发现和致病基因的克隆定位，本类疾病的内涵日趋丰富。

【病因】

近年的研究发现，肌细胞膜的骨架蛋白对维系细胞膜的稳定和保护肌收缩表面膜应力起重要作用，它包括位于胞外的层黏蛋白（laminin）和肌萎缩糖蛋白（dystroglycan）复合体，一些跨膜的肌聚多糖（sarcoglycans）复合体，以及位于肌膜胞质侧的肌萎缩蛋白（dystrophin）、Syntrophin复合体和Utrophin等。这些蛋白以dystrophin为核心形成一个轴，称为dystrophin-糖蛋白复合体（DAP），发挥稳定肌膜的作用。如果这些糖蛋白缺乏，肌膜在收缩和松弛时变得不稳定，会造成过多Ca^{2+}内流，导致肌细胞变性坏死。多数肌营养不良症的发病正是基于这些蛋白功能缺陷所致。

假肥大型的Duchenne型肌营养不良（Duchenne muscular dystrophy, DMD）和Becker型肌营养不良（Becker

muscular dystrophy，BMD）均为 Xp21 上 *dystrophin* 基因缺陷所致，属 X 性连锁隐性遗传。肢带型肌营养不良（limb-girdle muscular dystrophy，LGMD）是一组异质性常染色体显、隐性遗传疾病，大多与编码细胞骨架蛋白（如 sarcoglycans 复合体、laminin 等）的基因缺陷有关，但也有例外，如 15 号染色体上的肌肉特异性 Ca^{2+} 活化中性蛋白酶（calpain-3）编码基因突变也可致病，临床上表现为肢带 2A 型，也称为 calpainopathy。

面-肩-肱型肌营养不良（facioscapulohumeral muscular dystrophy，FSHD）为常染色体显性遗传，已证明与 4 号染色体长臂末端 3.3kb 串联重复序列拷贝数的缺失有关。Emery-Dreifuss 1 型肌营养不良（Emery-Dreifuss muscular dystrophy type 1，EDMD1）属 X 性连锁隐性遗传，为 Xq28 上编码 emerin 蛋白基因缺陷所致，emerin 是一种位于核膜上的骨架蛋白，Emery-Dreifuss 2 型肌营养不良（Emery-Dreifuss muscular dystrophy type 2，EDMD2）为常染色体显、隐性遗传，为 1q21.2-q21.3 上编码 lamin A/C 基因（*LMNA*）缺陷所致。眼咽型肌营养不良（oculopharyngeal muscular dystrophy）为常染色体显性遗传，与 14q11.2-13 上编码多聚腺苷结合蛋白 2（*PAB2*）基因的 GCG 过度重复有关。远端型肌营养不良（distal muscular dystrophy）中的 Miyoshi 型和 Nonaka 型均为常染色体隐性遗传，前者为 2p12-14 上编码 dysferlin 蛋白的基因缺陷所致，与肢带 2B 型属于等位基因病；后者与 9p 染色体上的 *GNE* 基因缺陷有关，也被称为伴镶边空泡远端肌病。先天性肌营养不良（congenital muscular dystrophy，CMD）为一组异质性常染色体隐性遗传病，分别与编码下述蛋白的基因缺陷有关：6q 上的 laminin α_2（merosin 缺陷型）、12q 上的 laminin 受体（Ullrich 型）、9q 上的 Fukutin（Fukuyama 型）以及 1p 上的糖基转移酶（肌-眼-脑病）等。

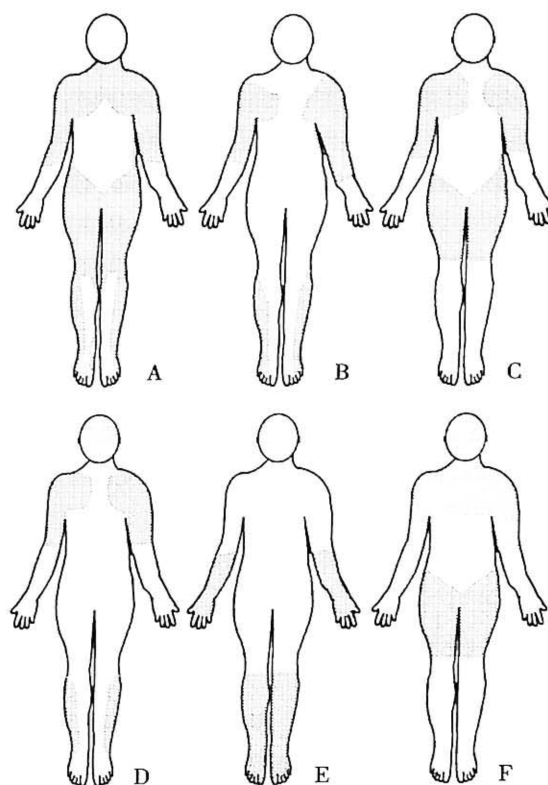


图 23-11-1　肌营养不良症受累肌群分布

A. Duchenne 型和 Becker 型　B. Emery-Dreifuss 型　C. 肢带型　D. 面-肩-肱型　E. 远端型　F. 眼咽肌型

【病理】

显微镜下可见肌纤维灶性变性、坏死、再生，肌纤维大小不均；纤维内横纹消失，空泡形成或有淀粉样颗粒沉积；肌膜核成串排列、内移。电镜下可见肌细胞膜锯齿状变，线粒体肿胀、变性，肌质网内有散在淀粉颗粒。晚期肌纤维普遍消失、坏死，在残留的肌纤维间充填大量脂肪细胞和结缔组织。

【临床表现】

根据受累肌群的分布，临床上分为 7 型（受累肌群分布见图 23-11-1），其中先天性肌营养不良症累及肌群较广，较难一概而论。

（一）假肥大型（Duchenne 型和 Becker 型）　呈 X-性连锁隐性遗传，男性患病，女性携带。约 5%～10% 的女性携带者有不同程度的肌无力，常不对称，并有腓肠肌肥大。Duchenne 型病情较重，通常在幼儿期起病，表现为学步困难、易跌、跌倒后不易爬起。臀中肌受累而致骨盆左右上下摇动，跟腱挛缩而足跟不能着地，腰大肌受累而腹部前凸，头后仰，呈“鸭步”。从平卧位起来，务必先翻身，然后呈跪姿，两手撑起，并靠两手撑着自己身体而逐步从小腿、大腿上移，然后挺起身子，称为“Gowers 现象”。继骨盆带肌受累之后，逐步出现肩胛带肌萎缩、无力，双臂上举不能，肩胛骨可呈翼状耸起，称“翼状肩”。多数患者有腓肠肌肥大，病初肥大肌肌力可相对较强。病程逐步发展，少数儿童由于本身生长发育的影响，可能出现病程相对稳定或好转。多数病孩到 10 岁已丧失行走能力，依靠轮椅或坐卧不起，出现脊柱和肢体畸形。晚期四肢挛缩，活动完全不能。常因伴发肺部感染、褥疮等于 20 岁之前夭折。约 20% 的患者有不同程度智商减退。多数患者可有心肌损害，早期可无症状，晚期可出现心功能衰竭。

Becker 型的病程相对良性，常于 12 岁左右起病，受累肌群的分布、假肥大和心电图异常与 Duchenne 型相似，但程度较轻。部分患者即使在晚年也没有明显症状，预期寿命略低于正常人。

（二）Emery-Dreifuss 型　1 型为 X 性连锁隐性遗传，2 型为常染色体显、隐性遗传，虽然基因缺陷各异，但临床表现却极为相似，以早期肘、踝、颈部关节挛缩，肱-腓肌群无力和萎缩，心肌病三联征为主要特点，心脏疾病多于 30 岁左右明显。

（三）面-肩-肱型　属常染色体显性遗传，亦有散发。两性罹病几率相等，自婴儿至中年均可起病。婴儿期的闭眼不全可能不被家长注意，青春期后由于面部表情缺乏，颈

部肌肉萎缩和举臂困难等就医而明确诊断。主要临床表现为：眼睑闭合无力、皱额、鼓腮、吹哨和露齿不能或无力，重者呈面具状脸。嘴唇肥厚而微翘。颈部胸锁乳突肌明显萎缩或变细，两臂平举起时可见颈肌悬吊肩胛而呈特殊的“蝠翼状”。肩胛带肌肉明显萎缩；胸大肌萎缩内陷，锁骨水平支撑，肩胛部呈现“衣架肩”。两上臂肌肉萎缩而呈竹棒状，但前臂无明显萎缩，远端肌力正常。两下肢受累较轻，可有轻度腓肠肌肥大。部分患者腹部 Beevorr 征阳性。本病发展缓慢，常有顿挫或停止发展。

（四）肢带型　为一组性质不同的常染色体显、隐性遗传疾病。可于儿童、青春期或成年起病，两性发病机会相等。临床上以肩胛带和骨盆带肌不同程度的无力或萎缩为特点，根据遗传方式分为 1 型（常染色体显性）和 2 型（常染色体隐性），每一型根据不同基因缺陷又分为许多亚型，目前已确认 24 个亚型，1 型有 8 个（1A～1H），2 型有 16 个（2A～2P）。随着新家系的发现和致病基因的定位克隆，肢带型的亚型将会越来越多。

（五）眼咽型　少见，30 岁左右起病，主要表现为睑下垂和眼外肌无力，早期可不对称，最终发展至双侧睑下垂和眼球固定，部分患者出现头面部、咽喉部、颈部和肢体近端无力、萎缩。晚期出现消瘦，吸入性肺炎是其严重并发症，但患者的寿命较少受到影响。

23

（六）远端型　目前倾向于从肌营养不良症中分出而单独归为远端型肌病，其疾病谱也日趋增多，目前主要包括常染色体显性遗传的 Welander 型，常染色体隐性遗传的 Miyoshi 型、Nonaka 型、Laing 型、Markesbery-Griggs 型和胫骨前型等，临床上均以四肢远端肌无力和肌萎缩为主要表现。

（七）先天型　婴幼儿起病，临床上表现各异，多以肌无力、肌张力低下和关节挛缩等为主要表现。merosin 缺陷型特点为头颅 MRI 的 T_2WI 可见白质异常信号；Ullrich 型特点为远端关节过度松弛；Fukuyama 型特点为脑结构发育异常。

【辅助检查】

CK、ALT、AST 和 LDH 等大多明显增高。肌肉萎缩明显的晚期患者肌酶水平可能正常，儿童和早期的 DMD 患者肌酶增高最为明显，可大于正常人的数百倍。

各型肌营养不良症的肌电图改变均为运动单位电位（MUP）降低，时程缩短和多相波等肌源性改变肌电图，偶可见到纤颤电位和正尖波等神经源性肌电图改变。病理可见不同程度的肌纤维变性和坏死；面肩肱型和肢带 2B 型常可见单核细胞浸润，易与肌炎相混淆；眼咽型可见典型镶边空泡和核包涵体；Nonaka 型亦可见典型镶边空泡。免疫组化可通过标记的特异性抗体确认部分肌细胞膜缺乏的骨架蛋白。

【诊断】

根据起病隐匿、受累骨骼肌萎缩、无力的特殊分布和典型体征，临床上可拟诊此类疾病。遗传特征、血清肌酶测定、肌电图、肌肉活检可为诊断与鉴别诊断提供佐证。某些类型的 MD 仍需与多发性肌炎、MND 或重症肌无力作鉴别。对于各型 MD 的确诊，需依赖免疫组化和基因分析。

【防治】

做好遗传咨询是防治本病的根本措施。宫内羊水细胞基因分析有助于产前诊断。大量的临床探索尚未解决本病的治疗问题。皮质类固醇激素可以暂时改善 Duchenne 肌营养不良病患者的症状；某些氨基糖苷类抗菌素和药物可以改善 *Dystrophin* 基因的表达；肌母细胞移植与免疫抑制剂的联合应用可以改善肌营养不良症者的症状，但均不能改善该病的最终预后；基因治疗和干细胞治疗有一定前景，目前应用反义寡核苷酸介导的外显子“跳跃”法治疗 DMD 在动物实验中已有较好疗效。

参考文献

1. Nigro V, Aurino S, Piluso G. Limb girdle muscular dystrophies: update on genetic diagnosis and therapeutic approaches. Curr Opin Neurol, 2011, 24(5): 429-436.

2. Emery AE. The muscular dystrophies. Lancet, 2002, 359 (9307): 687-695.

第二节　强直性肌病

赵重波

肌强直（myotonia）是肌肉高度兴奋的一个症状，特征为骨骼肌肉收缩后不能立即放松，重复收缩后肌肉松弛、症状消失，受冷加重、温暖后减轻。强直性肌病（myotonic myopathy）主要包括强直性肌营养不良症、先天性肌强直、先天性副肌强直和钾恶化性肌强直。

【病因】

强直性肌营养不良症（myotonic muscular dystrophy, DM）为常染色体显性遗传，病因尚未完全明确，分为 2 型：DM1 型与 19 q13.3 上 *DMPK* 基因的 CTG 三核苷酸过度重复有关，DM2 则与 3q21 号染色体上 *ZNF9* 基因的 CCTG 四核苷酸过度重复有关。先天性肌强直（myotonic congenita）与 Cl^- 通道的异常有关，致病基因定位于 7q35 上。Cl^- 通道异常使 K^+ 在肌细胞横管的浓度增高，导致过度去极化而再度激活 Na^+ 通道，引起肌细胞重复放电，产生了临床和电生理上的肌强直。先天性副肌强直（paramyotonia congenita）为常染色体显性遗传，与 17q23 染色体上编码骨骼肌 Na^+ 通道 α 亚单位基因（*SCN4A*）的突变有关。钾恶化性肌强直也为 *SCN4A* 的突变所致。

【临床表现】

（一）强直性肌营养不良症　是一组以肌强直、进行性

肌萎缩、白内障、心脏传导阻滞、性腺萎缩以及智能低下为主要特点的多系统疾病。DM1最常见，约10%的患者自出生后即出现喂饲和呼吸困难，成人后可出现精神发育迟缓，多有"反V字形"嘴唇，称为先天性婴儿DM1。成人型DM1常在青春后期，20～25岁起病，主要特征为受累骨骼肌肉萎缩、无力和强直，以前两种症状为突出。随着肌萎缩的进展，肌强直可消失。患者常有日间多睡。体格检查可见唇微翘，颧骨隆起、颈肌萎缩而呈斧头状；颈细长，胸锁乳突肌萎缩而头部前倾伸长，称鹅颈；腭弓升高，构音不清或伴吞咽困难；握拳后不能立即放开，手指不能伸直。叩诊锤叩击被检肌肉时出现肌球或肌肉内陷。

DM2既往称为近端强直性肌病，20～40岁起病，遗传方式和临床特点与DM1相似，常见白内障和男性性腺萎缩，主要累及近端肌肉和颈部屈肌，心脏传导阻滞少见，预后相对较好。

（二）先天性肌强直　分为常染色体显性遗传的Thomsen病和隐性遗传的Becker病，后者较前者常见。肌强直可于出生时或青春早期发现，表现为肢体活动僵硬，动作笨拙，静止休息后或寒冷环境中症状加重。患者常因吃饭时第一口咀嚼后张口不能，久坐后立即站起不能，握手后不能立即放松，发笑后表情不能立即终止而引起旁人惊异。严重者跌倒时不能用手去支撑，酷似门板倒地。上述症状均在重复运动后减轻或消失，休息或寒冷刺激后加重。体格检查可见全身骨骼肌肉肥大，酷似运动员体魄。叩击肌肉可出现持久凹陷或肌球。

（三）先天性副肌强直　表现为周期性瘫痪伴肌强直，常在运动中发病，持续运动可使病情加重。症状可由寒冷诱发，持续数小时，进入温暖环境可改善。患者将双手浸入冷水约30分钟可诱发肌无力和强直，叩击舌和鱼际肌可出现肌球。

（四）钾恶化性肌强直　包括波动性肌强直、持续性肌强直、乙酰唑胺反应性肌强直等。于儿童或青少年期起病，症状为严重而持久的肌强直或波动性肌肉僵硬，多见于运动后20分钟发作，食用含钾丰富的食物能诱发肌强直，但从不产生肌无力的症状。

【诊断与鉴别诊断】

根据用力收缩后不易放松、叩击肌肉出现肌球和肌电图检查见到大动作电位和摩托车样轰鸣等表现，诊断肌强直综合征并不困难。根据是否伴随肌肉萎缩、是否有系统性损害、有否诱发因素以及基因分析等来区分是何种类型的强直性肌病。

周期性瘫痪、多发性肌炎、甲减性肌病、Issac综合征以及某些脊髓和周围神经病变亦可见到肌强直症状，称为症状性肌强直，应与本综合征相鉴别。

【治疗】

目前尚无特效治疗，钾恶化性肌强直适宜低钾饮食。可用于改善肌强直症状的药物有：美西律75～150mg，每日3次；苯妥英钠0.1g，每日3～4次；卡马西平0.1～0.2g，每日3～4次；醋甲唑胺25mg，每日2～3次；氢氯噻嗪25mg，每日2次。DM1的日间多睡可通过莫达非尼200mg，每日1次获得改善。

参考文献

1. 吕传真. 神经病学. 上海：上海科学技术出版社，2003，288-289.

2. Trip J，Drost G，Ginjaar HB，et al. Redefining the clinical phenotypes of non-dystrophic myotonic syndromes. J Neurol Neurosurg Psychiatry，2009，80(6)：647-652.

第三节　重症肌无力与肌无力综合征

赵重波

一、重症肌无力

重症肌无力(myasthenia gravis，MG)是一种神经-肌肉接头传递障碍的自身免疫性疾病。主要临床特征为受累骨骼肌极易疲劳，短期收缩后肌力减退明显，休息和使用抗胆碱酯酶药物后肌无力可部分和暂时恢复。

【病因和发病机制】

1. 自身免疫　MG被认为是一种体液介导、细胞调节和补体参与的自身免疫病。体液免疫的可能机制为：①抗体与乙酰胆碱受体(AchR)结合后加速受体的降解和内胞饮作用；②阻断乙酰胆碱(Ach)与受体的结合；③通过补体激活而破坏AchR，最终导致神经肌肉接头的兴奋传递障碍。在AchR抗体阴性的患者中，部分可在血清中检测到肌肉特异性激酶(MuSK)抗体。MuSK具有促进神经肌肉接头突触后膜处AchR聚集的功能。有些抗体阴性的患者同样可以出现严重的肌无力。由于对抗体阴性的重症肌无力的认识，细胞免疫和补体机制在重症肌无力发病中的意义逐步受到重视。

2. 胸腺异常　75%～85%的MG患者有胸腺异常，其中60%～70%为胸腺增生，10%为胸腺瘤。胸腺肌样上皮细胞表面存在AchR，在病毒感染和特定的遗传素质影响下，自身免疫耐受机制受到损害，产生自身AchR抗体，并经分子模拟和交叉免疫反应，引起神经肌肉-接头损害，导致MG的发生。

3. 遗传因素　并不明显，极少数有家族史。组织相容抗原(HLA)研究发现，欧美高加索人种的发病总体与HLA-DR3、B8有关，女性患者与HLA-A1、B8和DR3有关，男性与HLA-A3、B7和DR2有关。日本和我国的发病与HLA-DR9有关。

【病理】

受累骨骼肌纤维间小静脉周围有淋巴细胞浸润，称为淋巴漏现象。急性期患者肌纤维间和神经肌肉接头处有巨噬细胞浸润，肌纤维间有散在灶性坏死。晚期患者可见骨骼肌萎缩、细胞内脂肪变性。胸腺异常多为组织增生，胸腺生发中心增多；胸腺瘤按病理形态可有以淋巴细胞为主，上皮细胞为主或混合型。

【临床表现】

任何年龄均可罹患，女性略多于男性。儿童型 MG 在不同人种的发病率有很大差异，高加索人 10 岁以下起病者占所有 MG 病例的 10%，日本人 15 岁以前起病者为 29.2%，中国香港人 15 岁以下起病者为 38.4%，内地 14 岁以下起病者为 47.8%。成年人重症肌无力有两个发病高峰，第一个高峰为 20～30 岁，以女性多见，常伴胸腺增生；第二个高峰为 40～50 岁，男性较为多见，常伴胸腺瘤和其他自身免疫性疾病。近年来随着整个人群的年龄老化，55 岁以上人群中的发病率和患病并不少见，以眼肌型多见。

全身骨骼肌，包括眼外肌、面肌、咽喉肌、颈肌和肢带肌均可受累，但以脑神经支配的肌肉（眼外肌、面肌、咽喉舌肌）受累更为多见。受累骨骼肌的无力症状总有波动，晨轻暮重，疲劳后加重。疾病早期常有自发缓解与复发。晚期患者运动障碍严重，虽经休息后，其症状仍不能恢复。成年患者常从一组肌肉无力开始，在一至数年内逐步累及其他肌群。严重患者可因呼吸肌受累而致呼吸困难。为了便于观察和描述，可分为下列数种临床类型。

（一）成人重症肌无力

1. 眼肌型　表现为一侧或双侧，或左右交替出现睑下垂，晨间眼裂较大，午后或傍晚时睑下垂明显，也可有复视、斜视，晚期则眼球固定。部分患者可演化为其他类型。

2. 延髓肌型　表现为咀嚼、吞咽困难、构音不清、说话多鼻音、连续说话后声音越来越轻。严重者完全不能进食，需鼻饲喂食。此型肌无力患者感染后常可加重症状，极易发生呼吸困难而危及生命。

3. 脊髓肌无力型　仅有脊神经支配区的肌肉无力，表现为抬头、屈颈无力。常有头下垂、举臂困难和步行易跌，上下楼梯时尤为明显。此型患者多数起病隐匿，易被误诊为肢带型肌营养不良或功能性疾病。部分可发展为全身型肌无力，多数患者预后良好。

4. 全身肌无力型　表现为眼外肌、延髓肌、表情肌、颈肌和四肢肌都无力。从其他肌无力起始的全身肌无力者常在首发症状后，数周至数月内迅速进展，并发生呼吸危象。

5. 肌萎缩型　各型肌无力患者均可伴发肌肉萎缩，但很罕见。肌肉萎缩以颞肌、口周、颈、肢带和小腿肌较多见。

（二）儿童重症肌无力　我国儿童重症肌无力较为多见，除个别病例之外，绝大多数病例仅表现单纯眼外肌麻痹，如眼睑下垂、复视等。上呼吸道感染、发热等可能为诱发因素。约有 1/4 病儿可自发缓解，但也常复发。

（三）新生儿重症肌无力　新生儿表现喂食困难、哭声低弱、吸吮无力、动作减少等，常由患病母亲血清中的抗 AChR 抗体经胎盘输入胎儿体内引起。患儿症状为一过性，可自限缓解痊愈。

（四）危象　危象系指由于疾病的发展，药物应用不当、感染、分娩、手术等诸多因素所致的呼吸肌无力而不能维持正常通气功能的危急状态。

【辅助检查】

80%以上的成年患者血清抗 AChR 抗体阳性，我国儿童型肌 MG 患者大多阴性。部分抗体阴性患者中可测到 MuSK 抗体。伴胸腺瘤患者可测到 Titin、Raynodin 抗体。胸腺 CT 检查常可见到胸腺增生或胸腺瘤。合并甲状腺功能亢进者可有 T_3、T_4 增高。

肌电图低频重复刺激（3Hz）后，CMAP 波幅衰减 10%以上，单纤维肌电图表现为 Jitter 增宽和阻滞。

【诊断与鉴别诊断】

临床怀疑者可作疲劳试验，即令患者受累骨骼肌群作重复或持续收缩动作，如持续上视（提上睑肌）、重复闭眼睁眼（眼轮匝肌）、咀嚼（咀嚼肌）、举臂（三角肌）等，连续数十次或持续数十秒钟后即可见到被测肌肉肌无力明显加重，即疲劳试验阳性。亦可作药物试验，方法为：记录患者肌无力程度，肌注新斯的明 0.5～1mg（同时加用阿托品 0.5mg 以减轻新斯的明副作用）30 分钟后比较肌注前后肌力改变，有明显改善者可确诊（图 23-11-2）。若仍不能确诊可作重复电刺激或单纤维肌电图。

眼肌型 MG 应与慢性进行性眼外肌麻痹（CPEO）、先天性睑下垂、Horner 综合征和眼睑痉挛相鉴别。延髓肌无力者应与 GBS、MND 等区别。50 岁以后起病的 MG 者，若临床表现为口干、泪少，晨重夜轻，或活动后感觉症状减轻，受累范围以下肢为重，应行进一步检查鉴别 Lambert-Eaton 综合征的可能。

【治疗】

本病为慢性疾病，让患者了解疾病性质，避免过度疲劳、注意劳逸结合是本病防治的首要措施。此外，处理与本病相关的疾病也至关重要。

（一）药物治疗

1. 抗胆碱酯酶药物　为一线对症用药，常用溴化吡啶斯的明，每日剂量为 180～540mg/d，分 3～4 次服用。剂量因人而异，以不良反应最小、改善肌力效果最好为原则标准。抗胆碱酯酶药物的共同副作用为腹痛、腹泻、肌肉跳动和分泌物增加等。不良反应明显者可加服阿托品 0.3～0.6mg/d，以减少不良反应，但不宜持续应用，以免掩盖胆



图 23-11-2　重症肌无力的新斯的明试验

A. 新斯的明肌注前　B. 新斯的明肌注后 20 分钟

碱能危象的先兆症状。

2. 免疫抑制剂

（1）肾上腺糖皮质激素：为一线用药，既抑制细胞免疫又抑制体液免疫。有效率可高达 72%～96%，当激素在用到中等到大剂量后，MG 症状通常在 2～3 周内出现改善。约有 50%的患者在激素应用早期(7～10 天内)可有短暂症状加重，一般持续 1 周左右，其中约 10%的患者需要机械通气，医师和患者均需充分估计和准备，以免危象发生。常用方法为：

1）递增法：泼尼松 10～20mg/d 顿服开始，1～2 周后增加 10mg，在达到目标剂量 0.75～1mg/(kg・d)或 60～100mg 隔天后，持续 8～12 周，然后逐渐减量。对于症状较轻的患者，尤其是单纯眼肌型者，初始剂量可给予 20mg/d，根据情况可加至 0.75～1mg/(kg・d)或 60～100mg 隔天，待病情改善后持续 8～12 周后逐步减药。起初可每月减 20mg，至 30mg 隔天后改为每月减 5mg，至 20mg 隔天后改为每 3 个月减 2.5mg，至 5～10mg 隔天后维持应用，过早过快减少剂量常引起病情波动。若在减量过程中病情加重可恢复先前用量。

2）递减法：递减法是指先用大剂量甲泼尼龙静脉冲击治疗，按一定梯度递减，而后减至目标剂量维持治疗，递减法常可使患者获得充分激素治疗，倘若患者有发生危象倾向，冲击治疗后病情的变化容易提前估计，使医师做好充分准备，但鉴于激素冲击后部分患者病情明显加重，此法仅适用于难治性眼肌型患者和经良好医患沟通并已有辅助呼吸安排的重症全身型患者。递减法常以甲泼尼龙 500～1000mg/d 静脉注射，每个剂量连续 3～5 天后减半，直至改为泼尼松目标剂量 0.75～1mg/(kg・d)或 60～100mg 隔天口服，以后逐步减量。

（2）硫唑嘌呤：为一线用药，抑制细胞免疫反应，常与皮质固醇类激素合用，常用剂量为 50mg，2 次/天。服药期间需要随访白细胞和肝功能。

（3）环磷酰胺：为二线用药，体液免疫抑制剂。在皮质固醇类激素治疗效果不满意或有禁忌时，可用环磷酰胺 200mg 静脉滴注，每 2～3 天 1 次，连续数周，或静脉团注 0.5～1.0g/m^2体表面积，每月 1 次，总量以 6～8g 为一疗程。用药期间应注意白细胞减少，肝功能损害和皮疹的发生。

（4）环孢素：为三线用药，亲免素结合剂，50～100mg，2 次/天。

（5）他克莫司(FK-506)：为三线用药，亲免素结合剂，建议剂量为 3mg/d。

3. 辅助药物　钙尔奇 D、螺内酯、辅酶 Q_{10} 和氯化钾等均为本病的辅助药物。

（二）胸腺切除　全身型 MG 伴 AchR-ab(＋)胸腺增生者 B 级推荐，胸腺瘤者 A 级推荐，眼肌型 MG 伴或不伴胸腺增生者手术需谨慎。一般 60 岁以上患者不建议手术，除非是胸腺瘤。手术近期疗效可能并不明显，最大疗效可能在 2～5 年后。有研究指出起病 1～2 年内手术者，1/3 可获缓解，1/2 可有不同程度减轻，以年轻女性伴发胸腺增生者效果最佳，病程 10 年以上的慢性病患者原则上不推荐手术治疗。胸腺增生患者疗效较胸腺瘤者佳。

（三）血浆交换　适用于对抗胆碱酯酶药物、胸腺切除、激素疗效不满意或胸腺切除术前患者。需在有经验的单位进行。

（四）免疫球蛋白　重症患者可以选用。剂量为 0.4g/(kg・d)，隔日一次，5 次为一疗程。多数患者没有明显不良反应，可迅速改善患者症状。但价格昂贵，疗效能维持 3～4 周，要获长期疗效仍需使用激素或免疫抑制剂。

（五）危象处理　不管何种类型危象，首要救治措施为保证呼吸道通畅。应当及时气管插管和人工辅助呼吸，监测血氧饱和度，应用足量和适当的抗菌药物控制呼吸道感染。在抗生素选择时，应当避用氨基糖苷类药物，如链霉素、黏菌素、卡那霉素、新霉素、万古霉素等抑制神经兴奋传递的药物。多数危象患者应暂时停用抗胆碱酯酶药物。

（六）甲亢合并 MG　甲亢与 MG 伴存的患者应当同时进行甲亢治疗，少数病例在甲亢治疗后缓解。亦有少数在甲亢治疗后发生 MG，若无内科禁忌证者可应用糖皮质激素治疗，亦可进行胸腺摘除。甲状腺功能减退者常伴肌无力症状加重。

（七）妊娠与 MG　妊娠时约有 1/3 患者肌无力症状加重，而 1/3 症状减轻，还有 1/3 无明显变化。分娩和产后常使症状加重，严重者发生肌无力危象。育龄妇女的肌无力患者应注意计划生育，若症状无波动或改善时方可妊娠。

二、肌无力综合征

肌无力综合征(myasthenic syndrome)又称为

Lambert-Eaton 综合征（Lambert-Eaton myasthenic syndrome，LEMS），是一种突触前膜 Ach 释放异常导致类似重症肌无力临床表现的综合征，多与恶性肿瘤，尤其是小细胞肺癌有关，亦可为某种自身免疫病。

【病因和发病机制】

本病主要发病机制为自身免疫性，作用于突触前膜电压依赖性钙通道（VGCCs）的抗体导致乙酰胆碱释放减少，当肌肉短时间内持续收缩，可使递质累积，从而造成肌肉收缩先无力后有力的现象。约 1/2 本病患者伴有恶性肿瘤，其中 80％为小细胞肺癌，有研究表明小细胞肺癌诱导了自身抗体的产生并与突触前膜发生了交叉免疫反应。肿瘤可于本病之前或之后被检出。不伴恶性肿瘤患者的诱因尚不明确，但与 HLA-B8 和 DR3 显著相关，血清中常可检出器官特异性抗体。

【临床表现】

本病可发生于任何年龄，与肿瘤相关者多于 40 岁以后起病，而非肿瘤相关者则多于 20～40 岁之间起病，发病无明显性别偏倚。临床表现以近端肌受累为主，下肢重于上肢，短暂收缩后肌力可获改善，但持续时间较久后却出现病态疲劳。脑神经支配肌肉也可受累，但症状轻且短暂，较少出现呼吸肌无力。部分患者伴有肌痛。静止状态下腱反射减弱或消失，但重复收缩后可出现反射加强。可伴有口干、眼干、阳痿以及体位性低血压等自主神经功能障碍。新斯的明试验可阳性，但改善程度远不及重症肌无力。

23

【诊断】

本病确诊依赖于重复电刺激的特征性表现，高频（30～50Hz）重复电刺激、病肌持续收缩 15 秒以及寒冷状态下动作电位波幅明显增高，增幅可达 200％以上，而低频重复电刺激时电位波幅明显降低。约 90％的患者血清中可检测到 P/Q 型 VGCCs 抗体。伴有肿瘤者可在肺、乳腺、胃等相关检查中发现肿瘤依据。

电生理检查确诊本病后应积极寻找可能的肿瘤依据，必要时可行全身 PET 检查排查肿瘤可能。

【治疗】

LEMS 的治疗需首先针对可能伴发的恶性肿瘤，同时采用促进 Ach 释放的药物改善肌无力，可联合应用溴吡啶斯的明和 3，4 二氨基吡啶或盐酸胍。糖皮质激素、免疫抑制剂、血浆置换和丙种球蛋白等也可用于本病，但疗效不及重症肌无力。

参考文献

1. 赵重波，史朗峰，卢家红，等. 儿童型重症肌无力 44 例临床分析. 中国实用儿科杂志，2005，1：46-47.

2. Skeie GO，Apostolski S，Evoli A，et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. Eur J Neurol，2010，17(7)：893-902.

3. Meriggioli MN，Sanders DB. Autoimmune myasthenia gravis：emerging clinical and biological heterogeneity. Lancet Neurol，2009，8(5)：475-490.

4. Newsom-Davis J. Therapy in myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. Semin Neurol，2003，23(2)：191-198.

第四节　炎症性肌病

赵重波

炎症性肌病（inflammatory muscle disease，IMD）是由免疫系统异常或病原直接感染而引起的一组骨骼肌疾病，前者以多发性肌炎、皮肌炎和包涵体肌炎最为常见，后者常见于病毒、细菌和寄生虫的感染。本节着重介绍多发性肌炎和包涵体肌炎。

一、多发性肌炎

多发性肌炎（polymyositis，PM）与皮肌炎是最常见的特发性炎症性肌病，PM 不伴有皮肤损害，其临床特点以肢体近端肌无力为主要表现。严格意义上的 PM 不伴有其他自身免疫病或肿瘤，否则应列为重叠性肌炎或肿瘤相关性肌炎。

【病因病理】

确切病因和发病机制尚不清楚，可能与免疫异常、病毒感染和遗传因素有关。免疫学研究发现本病主要由抗原特异性细胞毒性（$CD8^{+}$）T 细胞直接攻击表达 MHC-Ⅰ类分子的自身肌纤维所致。许多学者通过电镜在患者的肌细胞、血管内皮细胞和血管周围的组织细胞的胞质和核内，观察到柯萨奇病毒等多种类型的病毒样颗粒。发病人群中欧美白人的 HLA-DR3、B8 频度增高，而黑人的 HLA-B7 频度增高。

肌肉活检可见肌纤维间有淋巴细胞浸润，以 T 细胞和巨噬细胞为主，分布在与肌纤维坏死有关的肌膜内，或包绕侵入非坏死的肌纤维。根据病情严重程度不同，肌纤维坏死程度轻重不一。

【临床表现】

以 30～60 岁发病者多见，女性多于男性，儿童发病罕见。临床上多呈亚急性起病，病前可有或无感染性诱因。常表现为进行性四肢无力或双上肢无力，以近端明显，表现为举臂、提物吃力。逐步发展至不能走路、站立，甚至抬头困难，讲话无力、口齿不清、吞咽困难等症状，偶可累及呼吸肌。四肢腱反射减弱但不消失。一般不累及眼外肌和面部肌肉，偶有心肌受累。5％～10％的患者伴有肌肉疼痛。

【辅助检查】

实验室检查可见血沉增快，血清 CK、肌红蛋白、

LDH、GOT 和 GPT 水平增高，其中 CK 常高于正常水平 5～50 倍；有时可见肌红蛋白尿；1/3～1/2 的患者类风湿因子、抗核抗体阳性；约 20%的患者可检测到组氨酰-tRNA 合成酶(Jo-1)抗体。肌电图检查可见肌源性损害，有时可见神经源性损害。肌肉活检可见明显的炎性细胞浸润并有 CD8/MHC-1 复合体。MRI 检查可见受累肌肉以炎症水肿样病变为主，即 T_1WI 为低或等信号，T_2WI 为高信号。

【诊断】

确诊的多发性肌炎：①亚急性或急性起病的四肢近端无力；②肌电图呈肌源性损害；③CK 明显升高，可达 50 倍以上；④肌肉病理呈明显的炎性细胞浸润并有 CD8/MHC-1复合体，无空泡；⑤无皮疹。可能的多发性肌炎：①、②、③、⑤项与上述相同，④肌肉病理提示广泛的 MHC-1 表达，但无 $CD8^+$ 细胞浸润，无空泡。

本病需与某些肌营养不良症、重症肌无力以及包涵体肌炎相鉴别。

【治疗】

选择免疫抑制剂治疗，常用方法有：

1. 肾上腺糖皮质激素　为多发性肌炎的首选药物，常用方法为：轻、中度无力者直接给予目标剂量泼尼松0.75～1mg/(kg·d)或 60～100mg 隔天，早上顿服；病情较重者可给予甲强龙 500mg 静滴，每日 1 次，每个剂量连续 3～5 天后减半，直至改为泼尼松目标剂量 0.75～1mg/(kg·d)或 60～100mg 隔天口服。一般在激素治疗 6 周左右开始见效，然后持续维持 8～12 周后逐步减量，减量方案同重症肌无力。激素剂量不足时症状不易控制，减量太快则症状容易波动，应特别注意。整个疗程约为 1～2 年。

2. 硫唑嘌呤　100～200mg/d，分 2～3 次服用，用药期间应注意白细胞、肝功能。

3. 环孢素　50～100mg，2 次/天。

4. 环磷酰胺　200mg 静脉滴注，每 2～3 天 1 次，连续数周，或静脉团注 0.5～1.0g/m^2 体表面积，每月 1 次，总量以 6～8g 为一疗程，用药期间应注意肝肾功能损害。

5. 氨甲蝶呤　起始剂量为每周 7.5mg 口服，逐渐每周增加 2.5mg 直至每周 15mg。主要副作用为骨髓抑制、肝肾毒性、间质性肺炎、溃疡性口腔炎等。

6. 其他　中药雷公藤多甙 10mg，3 次/天，需注意肝肾功能损害和不孕、不育等不良反应。血浆交换和 IVIg 可改善肌无力和临床症状，但价格较昂贵。

【预后】

若能早期积极治疗，预后良好，不及时合理治疗者预后差。

二、包涵体肌炎

包涵体肌炎(inclusion body myositis，IBM)是一种散发性的以肌细胞中有包涵体为主要病理特征的慢性炎性肌病，若与遗传性包涵体肌病的概念对应，前者称为 s-IBM，后者为 h-IBM，本节主要讨论 s-IBM。

【病因病理】

s-IBM 可能为自身免疫性疾病，其病理可见非坏死肌纤维有单核细胞(多数为 $CD8^+$ T 细胞)浸润等炎性肌病的特点。特征性改变为肌纤维有边缘空泡(包涵体)，受累肌纤维内有淀粉样物质和磷酸化 Tau 蛋白的积聚，类似于 Alzheimer 病。

【临床表现】

s-IBM 在男女均可发病，但多见于中老年男性，男女之比为 3∶1。常隐匿性起病，慢性进展，主要表现为无痛性肌无力，近端或远端肌群均可受累。约有 20%的患者以单侧或双侧局部肌无力起病，如股四头肌、手指屈肌、腕屈肌或下肢肌，随后在数月或数年内扩展至其他肌群，拇长屈肌的选择性肌无力最具特征性。腱反射最初正常，但半数患者在疾病晚期消失。许多患者有面肌无力和吞咽困难。病情逐渐进展，可导致严重残疾。少数患者可合并有心血管疾病。

CK 正常或轻度增高。EMG 提示肌源性损害，但少数患者的下肢远端肌表现为神经源性损害。肌肉 MRI 可见腓肠肌内侧头有脂肪浸润。

【诊断与鉴别诊断】

Cox 提出的诊断标准有 7 项：①肌无力；②前臂无力，屈肌>伸肌；③慢性进展病程；④散发病例；⑤非坏死肌纤维有单核细胞浸润；⑥肌纤维内镶边空泡；⑦电镜下可看到管状细丝。符合①、②、③、④、⑤、⑥或①、③、④、⑤、⑥、⑦为确诊 s-IBM，符合①、②、③、④、⑤为可能 s-IBM。

本病主要需与 h-IBM 相鉴别，h-IBM 有家族史，病理上无炎性细胞浸润。

【治疗】

目前尚无特效治疗，糖皮质激素和其他免疫抑制剂疗效欠佳。近来有研究报道 IVIg 有一定疗效，但还需进一步研究确证。

参考文献

1. DalakasMC，Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. Lancet，2003，362(9388)：971-982.

2. Hohlfeld R. Update on sporadic inclusion body myositis.

23

Brain,2011,134(Pt 11):3141-3145.

第五节　周期性瘫痪

赵重波

周期性瘫痪(periodic paralysis)为一组与钾离子代谢有关的肌肉疾病,临床上以反复发作的弛缓性瘫痪伴血清钾水平改变为主要特点。遗传性周期性瘫痪是由编码肌细胞膜离子通道基因变异所致的一组疾病。而继发性周期性瘫痪则可继发于甲状腺功能亢进、醛固酮增多症、肾小管酸中毒等疾病。

一、低钾性周期性瘫痪

低钾性同期性瘫痪(hypokalemic periodic paralysis,HypoPP)是周期性瘫痪中最常见的一种类型,国外病例常有家族史,为常染色体显性遗传,我国则以散发者多见。

【病因和发病机制】

遗传性低钾性周期性瘫痪的致病基因可能呈多元性,位于染色体1q31-q32上编码骨骼肌细胞膜 Ca^{2+} 通道 α_1 亚单位的 *CACNA1S* 突变、11q13上编码 K^+ 通道的 *KCNE3* 以及17q上编码 Na^+ 通道的 *SCN4A* 突变均与本病有关。现代研究表明,几种离子通道基因突变均能使 Na^+ 电流幅度的下降,这一共性提示 Na^+ 电流的下降是导致低钾性周期性瘫痪的重要病理生理改变。

【临床表现】

我国所见的周期性瘫痪多为散发,一年四季均可发病。以20～40岁男性最为好发。受冷、过度疲劳、饱餐、酗酒以及月经前期等均为本病发生的诱因。常于清晨起床时发现肢体无力,不能活动,伴肌肉酸痛。无力以下肢为重,极少累及脑神经支配肌肉和呼吸肌。偶有眼睑下垂、复视和呼吸肌麻痹而危及生命。肌无力或瘫痪持续数小时至数日后逐步恢复,最后累及的肌肉最先恢复。继发于甲亢者一般每次发作仅为数小时。发作间歇期完全正常,间歇期为数周至数年,甚至终身仅发1次。神经系统检查可见瘫痪肢体近端较重,肌张力降低,跟腱反射降低或消失。

【辅助检查】

患者血清 K^+ 浓度降低,严重者可低至2mmol/L以下。血清 K^+ 浓度的高低与肌肉瘫痪程度不成比例。血清CK可轻度增高。心电图检查可见典型的低钾性心电图改变,如U波出现等。严重瘫痪时电刺激瘫痪肌肉无动作电位发生,膜电位低于正常。肌电图长时程运动电位检查可发现间歇期患者的CMAP波异常,对诊断本病具有重大意义。部分患者肌肉活检可见肌纤维中空泡形成,严重者伴肌纤维坏死、溶解和变性。

【诊断与鉴别诊断】

根据家族史、典型发作史和神经系统检查所见,血清钾降低,心电图中的低钾性改变等,一般诊断并不困难。但在首次发作时,仍需与GBS、急性脊髓炎和癔症等相鉴别。借助于近端肌力减退、末梢型感觉障碍、腓肠肌压痛,脑脊液细胞蛋白分离和血清钾正常等可与GBS鉴别。借助起病急,无传导束型感觉障碍和排尿障碍等与急性脊髓炎相鉴别。

继发性低钾性周期性瘫痪可继发于甲状腺功能亢进、醛固酮增多症、肾小管酸中毒等疾病,应作相应检查予以鉴别。

【防治】

发作时口服氯化钾5～15g/d或10%氯化钾30～40ml加入生理盐水或复方氯化钠溶液1000ml静脉滴注,每日1次。不完全性瘫痪可鼓励患者自己活动以加速恢复。发作间歇期忌高糖饮食,限制钠的摄入。避免过度疲劳、受寒和酗酒等激发因素。平时多食榨菜、芹菜、橘子等含钾蔬菜水果。亦可口服氯化钾0.5g,3次/天。乙酰唑胺250mg,2次/天。二氯磺胺25mg,2次/天。螺内酯20～40mg,3次/天。伴甲状腺功能亢进者,应行相应治疗。

二、高钾性周期性瘫痪

高钾性周期性瘫痪(hyperkalemic periodic paralysis,HyperPP)为常染色体显性遗传,男女两性有较完全的外显率,目前认为该病与17q23染色体上 *SCN4A* 的突变有关。

本病常于婴儿和儿童期起病,有三种变异类型:①伴肌强直;②不伴肌强直;③伴副肌强直,临床发作基本相似。多在日间运动后休息20～30分钟后发作。肌无力从小腿、大腿以及后背开始,渐发展到手、前臂和肩。只有在较严重时才累及颈部和脑神经支配肌肉,极少影响呼吸肌。发作常持续15～60分钟,偶有持续1～2天以上者,轻微活动可加快恢复。发作时腱反射可减弱或消失,一些反复发作的患者可遗有永久肌无力。发作期间血清 K^+ 升高,可至5～6mmol/L,Na^+ 可降低。心电图显示T波高耸。随着尿中 K^+ 的排出增加,血清 K^+ 下降,发作也逐渐停止。发作间歇期血清 K^+ 正常。肌强直的存在通常由肌电图发现,副肌强直可出现异相肌强直现象——即运动和寒冷均可诱发肌强直。

许多发作因过程短暂和症状轻微并不需要特殊治疗,当症状较严重时可静注葡萄糖酸钙或葡萄糖、胰岛素改善肌无力。可予氢氯噻嗪、乙酰唑胺、二氯磺胺等预防发作。

参考文献

Davies NP, Hanna MG. The skeletal muscle channelopathies:

distinct entities and overlapping syndromes. Curr Opin Neurol, 2003,16(5):559-568.

第六节　代谢性肌病

赵重波

一、Pompe 病

也称糖原累积病Ⅱ型(glycogen storage disease type Ⅱ,GSDⅡ),为常染色体隐性遗传病,由染色体17q25.2-q25.3上的酸性麦芽糖酶编码基因缺陷所致,其缺乏时不能分解糖原,致使糖原堆积在溶酶体内并引起肌肉病变。

临床上根据起病年龄和病情程度分为婴儿型和迟发型(包括儿童型和成人型)。婴儿型病情严重,在出生后数周或数月出现全身肌张力低下、无力,呈"布洋娃娃"样表现,常伴有巨舌、心脏扩大和肝脏肿大,常于1岁之内死于心功能和肺功能衰竭。儿童型以骨骼肌、心肌、肝脏受累多见。患儿学步晚,步态蹒跚,奔跑困难,易摔倒,部分有腓肠肌肥大,酷似肢带型肌营养不良。呼吸肌早期受累,呼吸衰竭是20~30岁时的常见致死原因。成人型起病于30~40岁,也有更晚发病者,以慢性进展性肌病为主要表现。主要累积躯干和近端肌,呼吸肌也可选择性受累。容易被误诊为肢带型肌营养不良症或多发性肌炎。本型不伴脏器肿大,但脑血管的糖原堆积可导致颅内动脉瘤的形成。

实验室检查可见CK不同程度升高,肌电图示肌源性损害,前臂缺血试验乳酸正常升高,提示磷酸化糖原分解和糖酵解正常。主要病理改变为肌纤维呈空泡样改变,无典型的肌纤维坏死和再生,制片过程中糖原未流出部分肌纤维PAS呈红染。

目前本病可通过注射用阿葡糖苷酶α(alglucosidase alpha)替代治疗,但价格昂贵且需终身治疗。因此,做好遗传咨询,做好携带者的检测和基因治疗为防治本病的根本。

二、McArdle 肌病

也称糖原累积病Ⅴ型(glycogen storage disease type Ⅴ,GSDⅤ),为常染色体隐性遗传病,也可见显性遗传,由染色体11q13上的磷酸化酶编码基因突变所致,磷酸化酶水平下降引起糖原代谢异常,从而导致肌肉能量代谢障碍。

常于15岁前起病,男性多见,5倍于女性。表现为运动耐受性下降,尤其是短暂剧烈运动后出现肌肉痉挛性疼痛、无力,但在运动一段时间后(约8分钟)却会出现运动耐受性增加,心跳减慢,这称为"继减"(second wind)现象,其原因为继续运动时血流增加,运动肌肉从中摄取更多的葡萄糖,从而使糖酵解增加,弥补糖原有氧代谢的障碍。临床表现为近端肌无力,腓肠肌肥大,对称或不对称,以起病年龄较大的患者多见。50%的患者有肌红蛋白尿,部分患者可因横纹肌溶解而出现肾衰竭。

实验室检查可见CK增高、高尿酸血症、运动时血钾升高;肌电图示肌源性损害;乳酸缺血试验提示乳酸水平下降,肌活检可见肌纤维膜下PAS染色阳性的空泡、Ⅰ型纤维萎缩以及NADH染色肌纤维内部结构线性化。

目前尚无特效治疗,可试用维生素B_6、肌酸、血管紧张素转换酶抑制剂,并结合高蛋白饮食,运动前饮糖水会有一定帮助。

三、脂质沉积性肌病

脂质沉积性肌病(lipid storage myopathy,LSM)为一组较为复杂的由脂质代谢异常所致的肌病,种类多样。从国内报道来看,中国人以多种酯酰CoA脱氢酶缺陷病(MADD)即戊二酸尿症Ⅱ型最为常见,到目前为止已明确的致病基因有*ETFA*、*ETFB*和*ETFDH*三个,基因突变造成编码电子转运黄素蛋白A/B或电子转运黄素蛋白脱氢酶的缺陷,导致多种脂肪酸和支链氨基酸代谢障碍,从而引起肌肉病变。本病多见于青少年及儿童,临床特点为逐渐进展的肌肉无力,以四肢肌为主,近端重于远端。极易误诊为"肌炎"或"肌营养不良"。病程有时会突然加重或呈波动性。有时可有疲劳和运动相关疼痛,但不是患者的主要主诉。肌红蛋白尿罕见。肝脏不受累,部分患者有心动过速现象。

发作期血清CK、SGOT、LDH明显升高,肌电图提示为肌源性损害。发作期肌肉病理油红染色可见肌质内大量脂滴空泡,以Ⅰ型肌纤维受累为主,可有肌纤维破坏现象。电镜可见无界膜的脂质空泡呈平行或簇样排列,肌纤维结构破坏,线粒体外型异常。

本病确诊依赖于肌肉病理和*ETFA*、*ETFB*和*ETFDH*的基因检测。治疗主要用核黄素(维生素B_2)100mg/d,添加左卡尼汀和辅酶Q_{10}治疗也可有一定帮助。

四、线粒体肌病

线粒体肌病(mitochondrial myopathy)是由线粒体呼吸链氧化代谢障碍所引起的一组累及肌肉和脑的遗传性疾病,肌肉的共同病理特征为破碎红纤维,可因线粒体基因变异方式(点突变、缺失、重复、丢失)和临床表现分为许多临床类型。

(一)线粒体肌病　主要累及骨骼肌,各年龄群均有发病,以青少年多见,性别无差异。主要表现为骨骼肌易疲劳,例如行走数百米或上楼时感到极度困难,必须休息片刻才能继续活动,但无晨轻暮重现象。劳累、呼吸道感染和妊娠可能为其诱因。40%有肌肉酸痛。肌电图正常或呈肌源性损害。本病易误诊为重症肌无力,但可借新斯的明试验

阴性、低频重复电刺激阴性等予以鉴别。

（二）线粒体脑肌病　本型主要累及脑和肌肉，常见以下类型：

1. 线粒体脑肌病伴高乳酸血症和卒中样发作（mitochondrial encephalo myopathy with lactic acidosis and stroke like episodes，MELAS）　母系遗传多见，80％的患者为A3243G突变，常于儿童期起病，临床特征为线粒体肌病、高乳酸血症和卒中样发作，部分患者尚有身材矮小、智能减退、神经性耳聋等。患者的头颅CT可见基底节对称性钙化，MRI多提示后循环跨不同血管分布区的病灶，肌肉病理可见COX和SDH染色阳性的破碎红纤维。

2. 伴破碎红纤维的肌阵挛癫痫（myoclonic epilepsy with ragged red fiber，MERRF）　母系遗传多见，线粒体DNA多处突变，青年期起病，主要表现为肌阵挛性癫痫，可合并线粒体肌病、多发性周围神经病和小脑性共济失调等，病理特征为破碎红纤维，COX染色阴性。

3. Kearns-Sayre综合征（KSS）　多为散发，常于20岁前起病，临床上表现为进行性外眼肌麻痹、视网膜色素性变性、肌病、智能降低和心脏传导阻滞等。

约1/3的患者血清CK、LDH水平增高；多数患者血乳酸、丙酮酸水平增高，运动诱发试验阳性；肌电图提示肌源性损害，少数可合并神经源性损害；肌活检光镜下可见破碎红纤维，电镜下可见肌膜下和肌纤维间大量异常线粒体堆积；线粒体DNA检测可发现基因变异。

急性期患者可经验性应用糖皮质激素，短期中等量可有显著效果。补充缺乏酶，CoQ_{10}、细胞色素C、ATP、CoA、B族维生素等均可应用。合并癫痫者须慎用丙戊酸盐。

参考文献

1. 奚剑英，卢家红，赵重波，等. 脂质沉积性肌病35例的临床特点及电子转移黄素蛋白脱氢酶基因突变分析. 中华神经科杂志，2011，44(5)：314-321.

2. 陈清棠，李晓东. 原发性线粒体肌病和脑肌病. 临床神经病学杂志，2003，16(4)：249-250.

3. Di Rocco M，Buzzi D，Taro M. Glycogen storage disease type Ⅱ：clinical overview. Acta Myol，2007，26(1)：42-44.

第七节　其他肌病

赵重波

一、甲状腺功能减退性肌病

甲状腺功能减退性肌病（hypothyroid myopathy）是甲状腺功能减退引起的骨骼肌疾病，它继发于甲状腺功能减退状态，如原发甲状腺功能减退、继发垂体功能减退性甲减、慢性淋巴性甲状腺炎（HT）、甲状腺切除术后、服抗甲状腺药等。通常根据发病年龄及临床表现分为两型：儿童的Kocker-Debre-Semelaignie综合征、成人的霍夫曼综合征。

发病机制尚不完全清楚。有人认为与甲状腺功能减退代谢异常和自身免疫有关。甲状腺素缺乏影响蛋白质、糖的代谢，使线粒体内呼吸酶和葡萄糖的利用减少，从而影响肌肉功能。此外，肌细管囊泡对钙吸收缓慢，影响肌动蛋白和肌凝蛋白的活动，使肌肉功能受影响。有研究发现部分患者的发病与细胞和体液免疫有关。

受累肌群以肩带、骨盆带、肢体近端骨骼肌为主，表现为肌肉无力、酸痛，肌肉收缩与松弛均迟缓，有时肌肉僵硬，出现假性肌强直。患者肢体肌肉增粗肥大，呈假性运动员体魄，临床表现类似多发性肌炎或肌营养不良。偶见甲状腺功能减退伴发横纹肌溶解症或呼吸肌无力，长期甲状腺功能减退可引起慢性进行性近端肌病。

血清甲状腺素（T_4）、三碘甲状腺原氨酸（T_3）水平低，促甲状腺素（TSH）可升高或降低，肌酶谱有不同程度的升高。与自身免疫有关者血沉升高，还可检测到一些器官特异性自身抗体。肌电图类似肌病表现，可有动作电位时间缩短、波幅降低、多相波增多，但一般不伴有强直电位，偶见NCV减慢。

诊断依赖于甲状腺功能减退的病史和肌病表现。临床上需与多发性肌炎、肌营养不良症和风湿性多肌痛等鉴别。口服甲状腺素片替代治疗可明显改善症状，与自身免疫有关者需联合激素或免疫抑制治疗。本病预后良好，大多数患者在治疗后平均6个月恢复正常，25％的患者在1年后仍有轻度症状。

二、类固醇肌病

类固醇肌病（steroid myopathy）是一种与内源性或外源性糖皮质激素水平增加有关的肌肉疾病，临床上以慢性或急性起病的四肢近端无力为主要表现，一般以慢性起病者最为常见。几乎所有的合成类糖皮质激素均可引起本病，但以含氟者最为多见。

类固醇肌病确切的发病机制尚不清楚，可能与糖皮质激素影响了肌细胞代谢和功能活动的若干环节有关，其中有抑制肌纤维蛋白质合成、影响肌细胞兴奋收缩耦联以及破坏线粒体结构和功能等假说，也有学者认为与激素增加肌纤维的谷氨酰胺合成酶活性有关。

按照起病方式，临床上可分为急性和慢性两类。慢性者最为多见，常发生于应用糖皮质激素数周之后的患者。急性者相对少见，主要见于静脉注射大剂量激素5～7天之后，但也有口服激素后可引起急性类固醇肌病的报道。类固醇肌病的肌无力和肌萎缩可逐渐进展，多累及近端肌。下肢重于上肢，尤以股四头肌受累最为显著。延髓肌一般不受影响。肌肉疼痛少见。一般腱反射正常，肌无力严重时可有减弱。患者血清CK水平大多正常，但LDH水平可

轻度升高。肌电图可正常或见 MUP 呈多相，时限缩短，波幅变小，正尖纤颤波等活动性肌源性损害表现少见。

肌肉病理可见肌纤维大小不一，部分肌纤维有肌核内移，肌周核增多，没有明显的肌纤维坏死和再生。特征性的病理改变是Ⅱ型纤维选择性萎缩，以ⅡB 型纤维萎缩最为突出，部分纤维呈"小角化"改变。

本病无特殊治疗，防治类固醇肌病可采取的措施为将激素减至可能的最低剂量、避免含氟激素、隔日方案以及联合体疗。完全性恢复常需数周或数月，但将剂量减至一半时常可在 2 周内改善肌力。

三、中毒性肌病

中毒性肌病（toxic myopathy）包括酒精中毒和药物中毒性肌病两种，以前者最为常见。

急性酒精中毒性肌病包括急性横纹肌溶解症、急性中毒性肌病伴低钾血症；亚急性酒精中毒性肌病除肌力有所减退外无其他临床症状；慢性酒精中毒性肌病是酒精中毒性肌病中最常见的一种类型，主要表现为逐渐进展的肌萎缩和肌无力。饮酒史者有肌病的临床症状，结合相应的组织病理变化及其他辅助检查发现，排除其他性质的肌病即可作出诊断。亚临床肌病的诊断较为困难，临床常常漏诊，应引起重视。

许多药物均可引起中毒性肌病，它们可直接作用于局部或广泛的肌细胞。同时，肌肉损害也可继发于药物引起的电解质紊乱（低钾性肌病）、肾功能不全、能量需求过度（药物诱发的恶性高热）或营养和氧供不足（药物诱发的肌肉缺血缺氧性损害）等。氯贝特、吉非诺齐、6-氨基己酸、他汀类降血脂药、过量维生素 E 等可致横纹肌溶解，表现为急性或亚急性起病的近端肌无力伴肌痛，血清 CK 中度升高，伴或不伴肌红蛋白尿；大剂量或长期使用糖皮质激素可致类固醇肌病，表现为明显的四肢无力，CK 正常或轻度升高；利尿药、缓泻剂及甘草等可致低钾性肌病，表现为周期性低钾性麻痹，可伴 CK 中度升高；长春新碱和秋水仙碱可致抗微管肌病，表现为近端肌无力伴周围神经病，CK 多正常；许多药物可致肌红蛋白尿症，表现为严重的肌痛、肢体呈周期性瘫痪，股四头肌受累较明显，CK 明显升高并伴肌红蛋白尿。此外，局部肌内注射奎宁、氯霉素、氯丙嗪、油剂青霉素等药物可引起局部肌肉纤维化、肿胀和挛缩。

药物中毒性肌病的病理改变各异，不具有特异性，诊断本病除具有相关药物应用病史外，还需具有以下特点：用药前没有肌病症状；停用相关药物后症状部分或完全改善；排除其他原因。

参考文献

周磊，赵重波，朱雯华，等. 类固醇肌病的临床和病理特点分析（附 10 例报道）. 中国临床神经科学，2011，19(6)：583-587，605.

第十二章　自主神经疾病

第一节　红斑性肢痛症

王　亮

红斑性肢痛症（erythromelalgia）是少见的累及肢体末梢微循环的疾病，表现为足趾、足底或手部的烧灼样疼痛，伴皮肤的发红、发白和发热。

【病因】

本病可分为原发性和继发性。原发性者多见，少数为家族性。原发性家族性红斑性肢痛症呈显性遗传，是因编码钠离子通道 $Na_v1.7$ 的 *SCN9A* 基因突变所致，$Na_v1.7$ 可选择性地表达在背根神经节和交感神经节内感受痛觉的神经元上。

继发性者较少见，可见于真性红细胞增多症和原发性血小板增多症等骨髓增生性疾病，据报道，原发性血小板增多症中有高达 1/4 的患者是以红斑性肢痛症为首发表现的。其他还可见于血栓性血小板减少性紫癜、红斑性狼疮、各种类型血管炎、高血压、痛风、糖尿病、MS、病毒感染等，亦可见于药物（如尼卡地平、硝苯地平、维拉帕米等钙离子拮抗剂，溴隐亭和已撤出市场的培高利特等多巴胺受体激动剂）。

我国报道的红斑性肢痛症暴发，多在冬季寒流突袭，在青少年中流行，与痘病毒感染有关。

【临床表现】

本病女性较男性多发，青年多发。其特征性表现为四肢末梢发红、烧灼样疼痛，皮肤温度升高，足部，尤其是足底和足趾比手更易累及。在温暖的环境下、运动、长时间站立及肢端下垂可诱发，发作时多以刺痛开始，加重为烧灼样疼痛，疼痛非常剧烈，甚至无法行走，必须将手足放在冰水中或在冰冷的地上行走才能缓解。夜间须将手足放于被子外，以防因盖被引起疼痛加剧。发作多为数分钟至数小时，严重时可长达数天。屡次发作或发作时间长，可出现肢端皮肤变黑、变厚或破溃。外周血管搏动正常，一般无感觉和运动障碍。温度测试仪可发现局部温度增高。有报道在红斑性肢痛症出现平均2.5年后，骨髓增生性疾病的临床表现才出现，故对大于30岁的红斑性肢痛症患者需定期检查血常规。

对原发性患者，皮肤活检发现血管周围轻度单核细胞聚集、水肿，血管基底膜增厚，内皮细胞水肿。继发性患者尚可见平滑肌细胞增生致管腔狭窄、血管壁增厚，管腔内还可见小血栓和血栓纤维化。

【诊断】

23

根据患者有肢体末梢的发红、烧灼样疼痛、皮肤温度升高，在温暖环境下加重，遇冷减轻，典型者易作诊断。对于年龄超过30岁患者，应注意查找继发性因素，尤其是红细胞增多症等骨髓增生性疾病以及结缔组织病。本病可伴发雷诺现象，但雷诺病多伴肢端皮肤发白或发绀，皮肤温度降低，寒冷诱发可作鉴别。闭塞性脉管炎多有肢体皮肤温度降低，苍白。对于痛性神经病，多有感觉障碍，维生素缺乏、中毒史、用药史，可作鉴别。

【治疗】

（一）一般治疗　平时注意营养，避免剧烈运动。发作时可抬高患肢，冷敷，避免受热。

（二）药物治疗　目前尚无可作循证治疗依据的随机临床试验，多为经验治疗。

1. 阿司匹林　对伴骨髓增生性疾病（如真性红细胞增多症）的红斑性肢痛症发作有较好效果，对部分原发性者也有效果，0.3g，每天1～2次可起效，必要时可用到4g/d。

2. 其他　尚可应用二甲基麦角新碱、舍曲林、苯噻啶、肾上腺素、麻黄碱、异丙肾上腺素、硝普钠、加巴喷丁、普萘洛尔、硝酸甘油等，可能有效。原发性血小板增多的二线治疗药物阿那格雷也可能有效。最近报道钠通道阻断剂XEN402可减少伴*SCN9A*突变的遗传性红斑肢痛症患者的疼痛发作，提供了新的药物研究途径。

（三）外科治疗　对疼痛剧烈者，可采取腰交感神经切除术和外周神经阻滞术，但效果不肯定。对真性红细胞增多症，可考虑脾切除，部分有缓解。

第二节　直立性低血压与全自主神经病

王　亮

直立性低血压（orthostatic hypotension，OH）是以自主神经功能障碍为主要表现的一类综合征，可大致分为原发性直立性低血压和继发性直立性低血压。后者常为周围神经病变的一部分表现，尤其多见于糖尿病、淀粉样周围神经病、GBS、副癌综合征、卟啉病；也可见于后颅窝及第三脑室和丘脑的肿瘤等。既往，原发性直立性低血压至少可分为Shy-Drager综合征（Shy-Drager syndrome，SDS）和单纯性自主神经功能障碍（pure autonomic failure，PAF），SDS以直立性低血压为突出表现，随着疾病的进展，帕金森综合征或小脑症状也会出现，现已被证实为MSA的表现之一，具体参见本篇第七章第一节“帕金森病及帕金森综合征”章节。本节主要描述PAF、急性全自主神经病（acute panautonomic neuropathy）。

直立性低血压是PAF的主要临床表现，即站立3分钟内收缩压至少下降20mmHg或舒张压至少下降10mmHg，而心率不增加。患者主诉头晕、眼花、注意力不集中、晕厥，严重者只能长期卧床。多伴大小便障碍，小便障碍多为小便费力、尿潴留（残余尿可超过100ml）。大便失禁，且可有腹泻、便秘、恶心和胃轻瘫。男性性功能障碍多见，以勃起和射精障碍为主。女性性功能障碍表现不明确。可见无汗症，皮肤很干或很热，甚至无法耐受运动或高温。尚可出现睑下垂、瞳孔不等大或强直性瞳孔、Horner征等。PAF在组织病理学上多表现为脊髓内侧柱细胞受累，交感神经节后神经元的丧失，平卧时去甲肾上腺素降低，输注本品时血压增高，符合失神经支配后的超敏感性。PAF应主要与MSA鉴别，随病程进展，后者出现共济失调等小脑功能障碍、行动缓慢和强直等帕金森综合征表现，头部MRI显示小脑脑干萎缩等，而PAF局限在周围的交感和副交感神经。PAF总体进展缓慢，预后较好。

急性全自主神经病，亦称为自身免疫性自主神经病（autoimmune autonomic neuropathy）、急性全自主神经功能障碍（acute pandysautonomia）。少见，自1975年Young等报道后有较多病例报道。主要表现为急性或亚急性起病，广泛的周围交感和副交感神经功能障碍。患者可在一周或几周内进展，出现直立性低血压、位置性晕厥；胃肠道症状（胃肠道功能障碍、腹胀、恶心便秘，甚至肠梗阻）；尿潴留；视物模糊（瞳孔扩大，光反应明显减弱或消失）；汗液、泪液和唾液分泌减少，可至无汗症，并有皮肤温度异常和不耐受热。多有阳痿等性功能障碍。大多数患者有严重疲劳感，或以腹痛和呕吐为主要表现，少数患者可出现睡眠呼吸暂停或低钠血症（抗利尿激素分泌过多综合征）。患者多有四肢末梢深、浅感觉障碍，腱反射消失。大多数患者几个月

内可完全恢复或基本恢复，也有遗留胃肠道功能障碍和性功能障碍。目前本病病因不明，可能与自身免疫障碍有关，或继发病毒感染，腓神经活检提示有髓鞘和无髓鞘纤维均减少，单核细胞或淋巴细胞浸润。部分病例腰椎穿刺发现脑脊液蛋白增高，细胞正常。约1/3至2/3的病例发现神经节乙酰胆碱自身抗体。鉴别诊断主要包括其他急性或亚急性起病的周围神经病，如GBS、副癌性自主神经病、卟啉病、肉毒中毒、药物性或中毒性周围神经病。另有约1/4的急性全自主神经患者不伴有直立性低血压，但有直立性心动过速，称为体位性直立性心动过速综合征（postural orthostatic tachycardia syndrome，POTS），在直立位时心率增加30次而血压无下降，可出现头晕、视物模糊、心悸或晕厥，出汗障碍等，现有证据表明POTS主要累及交感神经，有一个家系研究表明有去甲肾上腺素转运体缺陷。

直立性低血压的治疗可采取对症性治疗。有多种药物可治疗直立性低血压，但没有一种是理想的。

1. 口服类固醇皮质激素　氟氢可的松，0.1～0.4mg/d，增加水钠潴留，升高血容量和血压，但应避免过度，防心力衰竭。对平卧位高血压，要慎用。

2. 米多君　是选择性α-受体激动剂，2.5mg，2次/日开始；逐步增加至10mg，2～3次/日。

3. 促红细胞生成素　25～50U/kg体重，皮下注射，3次/周，防治贫血，增加红细胞容积，使收缩压升高。

4. 其他　如去氨加压素、麻黄素、吲哚美辛等，效果有限。

一般治疗包括体位改变要慢，切忌突然坐起或站立。避免诱发血压降低，慎用影响血压药物。多采用交叉双腿、蹲位、压迫腹部、前倾可能会预防直立性低血压。穿束腹紧身裤和弹力袜能增加回心血量。在床上头部和躯干较腿部抬高15°～20°，这种体位促进肾素释放和刺激压力感受器。增加水和盐分摄入。在进食后低血压者，可少食多餐，饭前喝水或咖啡。

对于急性全自主神经病，可静脉注射丙种球蛋白（可高达2g/kg体重）、泼尼松、血浆置换等自身免疫调节治疗，但多为病例报道和经验治疗。

第三节　间脑综合征

王　亮

间脑位于脑干的吻部，中脑的前上方，由大脑半球覆盖其上，第三脑室将间脑分为左右两半。间脑由许多不规则灰质团块组成，包括丘脑、后丘脑、底丘脑、上丘脑和下丘脑等，是大脑皮质与各低级部位联系的主要结构。丘脑内部结构复杂，可分为前核群、内侧核群、外侧核群，与皮质、脑干、脊髓等有丰富的纤维联系。内外侧膝状体属后丘脑，分别接受听神经和视神经的传入纤维。除嗅觉外，人体一切感觉均在丘脑（包括后丘脑）中继，到达皮质，同时丘脑还接受大脑皮质发出的下行抑制纤维，据此认为丘脑是非常复杂的感觉性整合中枢。底丘脑核与皮质、苍白球和黑质有较多纤维联系，其受损可产生偏身投掷。上丘脑包括髓纹、缰三角和松果体。松果体细胞分泌多种激素，调节昼夜节律、抑制生殖腺功能和延缓性早熟。下丘脑是运动、自主神经反应和控制腺垂体和神经垂体内分泌功能的最重要整合结构，与体温调节、水电解质平衡、摄食与代谢、睡眠与觉醒、情绪、生殖与性行为等密切相关，并作为边缘系统的一部分，与杏仁体、扣带回、岛叶等共同对体内外环境保持平衡有关。

间脑综合征（diencephalic syndrome）包括一组非常复杂的神经内分泌、自主神经症状，主要表现为体温调节障碍、水电解质紊乱、睡眠障碍、性功能障碍、情绪障碍等。

【病因和发病机制】

间脑的结构和功能均较为复杂，随着影像技术和神经内分泌检测技术的进步，能发现间脑综合征的更多病因。急性起病者，以外伤、脑血管病、炎症、中毒为多见。慢性起病者多为累及该部位的肿瘤（如垂体瘤、胶质瘤、生殖细胞瘤、颅咽管瘤等）和结节病等。但有相当多的病例，病因不明。

【临床表现】

表现极为复杂，因累及部位的不同、大小、病变性质均会出现不同临床组合。

（一）体温调节障碍　下丘脑前区和视前区内侧是中枢温度感受器所在部位，调节自主神经、内分泌和躯体感觉运动反应，使体温保持在37℃左右。体温调节同时与第三脑室前腹侧端的神经元有关，还与血压、血容量和电解质的调节等有密切关系。临床的主要表现形式有：

1. 体温过高　系指由中枢病变或全身因素通过影响下丘脑的体温调节中枢而出现的体温升高。动物实验中证实下丘脑前部和脑桥尾部切开可引起持续的体温升高，亦证明脑室内或下丘脑区注射IL-1β可引起体温升高。因此，人们认为人体的中枢性发热系由全身免疫反应分泌炎性因子直接作用于下丘脑所致。

临床上，除感染性发热之外，还可见由骨骼肌溶解症和精神镇静药引起的恶性综合征，高热是其表现之一。骨骼肌溶解症常见于药物过敏反应，特别是应用麻醉药氟烷和琥珀胆碱后，偶见于非甾体类消炎药。精神镇静药是治疗精神分裂症、锥体外系疾病的常用药物，长期应用的不良反应有迟发性肌张力障碍，重症者少见，可表现为剧烈抽搐、全身盗汗和恶性高热的恶性综合征，机制不明。

2. 变温障碍（poikilothermia）　常由下丘脑后部或中脑上部病变引起体温调节障碍，表现为体温随外界环境温度变化而改变，气温升高时体温升高，气温下降时体温下降，温差波动在2℃以上。此类体温升高时往往不伴皮肤出

汗。本病多见于脑炎后、脑外伤后，偶见于低血糖、甲状腺功能减退、镇静剂和正常老年人。

3. 阵发性体温过低　系由下丘脑视前区病变引起，可见于颅咽管瘤或垂体瘤等手术后，或由肿瘤直接侵犯，亦有原因不明的。主要表现为发作时体温持续低温，可达32℃，常伴有嗜睡、意识不清、血压下降、水电解质紊乱、心律失常。较轻者可有扑翼样震颤、低血钠、共济失调。发作可自动缓解。此类患者应用非甾体药物，如吲哚美辛等可以改善症状，但用抗癫痫药物多无效，而应用氯丙嗪等药物极其危险。

（二）睡眠障碍　解剖学上，下丘脑前部、漏斗部和隔部与睡眠有关，这些部位的损害均可发生嗜睡、昏睡等睡眠过多综合征。丘脑后部结构常与觉醒有关。睡眠障碍临床表现十分复杂，详见本篇睡眠障碍。现仅就与间脑功能密切相关的常见睡眠障碍介绍于下。

1. 易睡症（parasomnia）　表现为异常嗜睡，呼之能醒，醒后能吃，能洗漱，吃完后又睡，如此症状常可持续数天至数十日。发作期不伴体温升高、血压波动和水电解质紊乱。患者多肥胖。多数病因不清。头颅外伤、病毒感染可能有关。

2. 发作性睡病　典型者可有发作性睡病、猝倒、睡瘫、睡前幻觉四联症。可在进食、开车等各种场合睡眠，白天睡眠过多，易被唤醒，很少超过15分钟（除非躺着）。且有快速眼动期的睡眠障碍，多在20～40岁起病。85%发作性睡病-猝倒患者伴有HLA DQB1和HLA DR2。

3. Kleine-Levin综合征　多见于青少年，男性多，犹太裔多见。表现为发作性嗜睡，每日可睡20小时，觉醒时有认知障碍，多伴暴饮暴食，男性多有性欲亢进，女性多抑郁状态。发作多在2周内，可反复发作。男性病程更长。病变位置不明确，脑炎有时累及下丘脑可有类似表现。

（三）摄食障碍　解剖学证实下丘脑腹内侧核存在饱食中枢，下丘脑外侧区存在摄食中枢，这些部位受累可出现不知饥饱和摄食。下丘脑存在较多的瘦素（leptin）受体，瘦素为饱食信号，可降低摄食。瘦素基因或受体缺陷，可致贪吃和肥胖。丘脑前部低级别星形细胞瘤的患儿摄食基本正常，但却极度消瘦，过度警觉和兴奋，甚至致命。

Prader-Willi综合征是由于15q11-13基因缺失，多认为是下丘脑病变所致，出生时肌张力低下，喂养困难；1～6岁可因食欲旺盛而致肥胖。性腺功能减退和精神发育迟滞，可有特异的面部表现，如双额直径窄小，鼻梁窄、下垂卷曲的嘴巴。多身材矮小，有睡眠呼吸窘迫表现，可有生长激素缺乏。已开始用注射生长激素治疗本病。另外，有肥胖性生殖无能症（Froehlick综合征）可与Prader-Willi综合征相似，多有肥胖和性腺功能下降。尚有视力丧失、攻击行为，其常见原因是颅咽管瘤、胶质瘤、垂体瘤、血管肉瘤等。

（四）水、电解质平衡紊乱　多数是由于病变影响下丘脑视上核、室旁核致抗利尿激素分泌减少，而出现烦渴、低渗性尿量增多、血容量减少，睡眠规律紊乱。常继发于脑肿瘤、肉芽肿、头部外伤、颅脑手术，以及脑肿瘤全脑放疗后数年出现下丘脑功能障碍。少数为特发性，可因视上核、室旁核发育不良、神经垂体变小，这是由于抗利尿激素运载蛋白-糖肽基因突变所致，其症状终身存在。极少见的患者表现为原发性剧渴，无血容量不足、渗透压过高，亦可无抗利尿激素分泌减少，仍饮水过多，见于累及下丘脑的脑炎后遗症。

【诊断】

本综合征临床表现极为复杂，病因多样，往往定位困难而不能及时诊断。若能综合神经症状的规律、体征特点等可作出临床诊断。继而根据头颅CT、MRI和神经内分泌的多项检查发现，可为本综合征作出病因诊断。但在临床实践中，仍需与颞叶癫痫、边缘脑病变等相鉴别。

【治疗】

（一）病因治疗　根据病因给予不同处理。肿瘤可予以手术、放疗或化疗、伽马刀等。肉芽肿可给予激素等免疫抑制剂治疗。其他炎症应尽量明确性质后再作相应处理。损伤和血管病变亦应给予相应处理。

（二）对症处理　临床表现为功能不足者，予以替代治疗。如尿崩症者补充抗利尿激素，生长激素不足者也可相应补充。嗜睡者可给予苯丙胺、哌醋甲酯或溴隐亭，效果均欠佳。若为发作性者，可试用抗癫痫药物治疗。

参考文献

1. Michiels JJ, Te Morsche RH, Jansen JB, et al. Autosomal dominant erythermalgia associated with a novel mutation in the voltage-gated sodium channel alpha subunit Nav1. 7. Arch Neurol, 2005, 62: 1587-1590.

2. Davis MD, O'Fallon WM, Rogers RS, et al. Natural history of erythromelalgia: presentation and outcome in 168 patients. Arch Dermatol, 2000, 136: 330-336.

3. Goldberg YP, Price N, Namdari R, et al. Treatment of Na(v)1. 7-mediated pain in inherited erythromelalgia using a novel sodium channel blocker. Pain, 2012, 153: 80-85.

4. Trojanowski JQ, Revesz T. Neuropathology Working Group on MSA. Proposed neuropathological criteria for the post mortem diagnosis of multiple system atrophy. Neuropathol Appl Neurobiol, 2007, 33: 615-620.

5. Klein CM, Vernino S, Lennon VA, et al. The spectrum of autoimmune autonomic neuropathies. Ann Neurol, 2003, 53: 752-758.

6. Holm VA, Cassidy SB, Butler MG, et al. Prader-Willi syndrome: consensus diagnostic criteria. Pediatrics, 1993, 91: 398-402.

7. Ropper AH, Brown RH. Adams and Victor's Principles of Neurology. 8th ed. New York: McGraw-Hill, 2005: 480-490.

第二十四篇 精神障碍

第一章 概 论

季建林 顾牛范

世界卫生组织(WHO)提出,21世纪的健康问题是“没有精神健康就没有健康”,即神经精神疾病负担位列全球非感染性疾病负担之首(占28%,心血管疾病为22%,癌症为11%),其中抑郁障碍所致疾病负担达10%。根据近年来的国内流行病学资料显示,精神障碍社区人群患病率达17.5%,其中最常见的为:情感障碍(6.1%)和焦虑障碍(5.6%),占所有精神障碍的约2/3。因此,关注患者的精神卫生问题是临床实践中不容忽视的内容之一。

精神障碍(mental disorder)或精神疾病(mental illness),是指在各种因素的作用下大脑功能失调,导致认知、思维、情感、意志行为等精神活动不同程度障碍的疾病。

20世纪后期,国内外广泛应用“精神卫生”(mental health)这个术语替代精神病学,并拓展了精神病学的范畴,它不仅研究各类精神障碍的病因、发病机制、临床表现及防治,同时还探索如何保障普通人群的心理健康,以减少和预防各种心理和行为问题的发生。

【病因】

精神障碍并非单一病因所致,是生物、心理和社会因素共同作用的结果,近年来特别强调基因与环境的相互作用在精神障碍的发生与发展中具有同等重要的作用。

20世纪中叶以来,随着分子遗传、神经递质、神经内分泌、神经免疫、神经发育和神经病理等多学科的研究进展,揭示了精神障碍存在一定的生物学基础。也发现心理社会因素与精神障碍的发生密切相关,事业成败、人际纠纷、生活窘迫、竞争压力等生活事件和不良环境因素,均可增加心理应激负荷,如果再遇上心理素质不佳和社会支持缺乏等情况,就容易发生精神障碍。此外,不同的民族、文化、社会风气、宗教信仰、生活习惯也影响着精神障碍的发生。

【诊断】

至今,精神障碍的生物学检查依据仍然不够充分,也缺乏特定的病理形态学改变证据,临床上通常依据病史和临床表现进行诊断。诊断方法一般包括病史采集、精神检查、体格检查和必要的实验室检查等,通过综合分析作出诊断。

精神障碍患者的病史应从患者及其亲属多方面采集,以相互印证,保证客观、全面。在了解临床表现的同时,还要了解病前性格、生活经历、家族疾病史以及病前的心理社会背景等资料。精神检查则是医师通过与患者进行医学面谈、观察,以及应用必要的心理测验量表进行检查,以探知精神活动的状态和异常表现。体格检查,特别是神经系统的检查和必要的实验室检查也不能忽视,这些检查有助于诊断和鉴别诊断,也有利于发现躯体疾病。分析病史和检查结果时,应将患者目前的精神活动与其一贯的行为方式和人格特征进行“纵向比较”,并与其所处环境和文化背景中被社会认可的行为进行“横向比较”,结合起病形式、病情表现、病程、病前性格、社会功能等全面考虑,综合分析,依据诊断标准作出诊断。

【分类】

为了提高精神障碍分类和诊断标准的效度与信度,各国精神卫生工作者长期致力于编制精神障碍的分类与诊断标准。我国学者结合中国国情与传统经验,参考《国际疾病分类(第10次修订版)》(ICD-10)和美国《精神疾病诊断和统计手册(第4版)》(DSM-Ⅳ),制订了《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(CCMD-3)(表24-1-1),该分类和诊断的基本原则与ICD-10一致,但更适合我国国情。

表 24-1-1 精神障碍的分类《中国精神障碍分类与诊断标准(第3版)》(CCMD-3)

分类	名 称
(0)	器质性精神障碍
(1)	精神活性物质或非成瘾物质所致精神障碍
(2)	精神分裂症和其他精神病性障碍
(3)	心境障碍(情感性精神障碍)
(4)	癔症、应激相关障碍、神经症
(5)	心理因素相关生理障碍
(6)	人格障碍、习惯与冲动控制障碍和性心理障碍
(7)	精神发育迟滞与童年和少年期心理发育障碍
(8)	童年和少年期多动障碍、品行障碍、情绪障碍
(9)	其他精神障碍和心理卫生情况

【防治】

目前,我国正处于社会转型期,由于社会变革,竞争加剧,生活节奏加快、人口和家庭结构变化,各种心理应激因素急剧增加,精神障碍也呈明显增多趋势。据费立鹏等人的报道,全国精神障碍患者高达1亿多人,但除了精神分裂症等个别严重精神障碍的治疗率较高外,绝大多数精神障碍的治疗率低于10%,因此,防治工作任重道远。与此同时,儿童和青少年心理行为问题、老年痴呆、抑郁、药物滥用、自杀和重大灾害后受灾人群心理危机也日益突出。

2012年10月,全国人大通过了《精神卫生法》,将对今后的我国精神障碍的规范化诊治、减少对精神障碍患者的歧视,以及尊重患者权利等具有重要意义。事实上,为了做好精神卫生工作,21世纪初我国就提出并坚持“预防为主,防治结合,重点干预,广泛覆盖,依法管理”的工作原则,建立以政府为主导,有关部门各尽其责,社会各界广泛参与的精神卫生工作组织管理体系和以医疗机构为骨干、社区为基础、家庭为依托的精神障碍防治康复工作体系,确定每年10月10日为精神卫生宣传日,普及精神卫生知识,为精神障碍患者提供参与社会生活和开放管理条件下的治疗康复服务,促进患者回归社会。

参考文献

1. 季建林,吴文源. 精神医学. 第2版. 上海:复旦大学出版社,2009.

2. 中华医学会精神科分会. CCMD-3 中国精神障碍分类与诊断标准. 第3版. 济南:山东科学技术出版社,2001.

3. World Health Organization. International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems. Tenth Revision (ICD-10). Volume 1. 1992. 311-387.

4. Phillips MR, Zhang JX, Shi QC, et al. Prevalence, associated disability and treatment of mental disorders in four provinces in China during 2001-2005: an epidemiological survey. Lancet, 2009, 373(9680):2041-2053.

5. Prince M, Patel V, Saxena S, et al. No health without mental health. Lancet. 2007, 370(9590):859-877.

第二章 心境障碍(情感性障碍)

施慎逊

心境障碍(mood disorders)又称情感障碍(affective disorders),是以明显而持久的心境高涨或低落为主,伴有相应的思维和行为改变的一组症状群。病情严重者发作时可有精神病性症状,如幻觉、妄想。多数患者有反复发作的倾向,每次发作后,多数患者可以缓解,部分患者有残留症状或转为慢性。心境障碍的临床表现形式有抑郁发作、躁狂发作,或躁狂抑郁混合发作。根据发作的严重程度和持续时间,目前心境障碍分为抑郁障碍(major depressive disorder, MDD)、双相障碍(bipolar disorder, BP)、心境恶劣(dysthymia)和环性障碍(cyclothymia)四种。

【流行病学】

(一) 患病率 根据费立鹏等报道,我国心境障碍的月患病率为6.1%,其中包括抑郁障碍、双相障碍、心境恶劣和未特定心境障碍。美国国家共病研究再调查(NCS-R)结果显示,心境障碍的年患病率为6.6%、终身患病率为

20.8%，其中包括抑郁障碍、双相障碍、心境恶劣(表 24-2-1)。2010 年世界卫生组织(WHO)发表了由 10 个发达国家(51 771 人)和 8 个发展中国家(37 265 人)参加的世界精神卫生调查研究(WMHS)，资料显示，发达国家抑郁障碍的年患病率为 5.5%，发展中国家 5.9%。国外资料显示大约 72%的抑郁障碍会有第二次发作。约 20%～30%的抑郁障碍或双相障碍患者成为慢性难治性患者，约 15%的患者最终自杀死亡。

(二) 性别　各国研究资料一致显示，心境障碍的患病率有性别差异，主要见于抑郁障碍和心境恶劣，通常女性患病率是男性的 1.5～2 倍。

(三) 年龄　心境障碍可以发生在各个年龄阶段，绝大多数研究资料显示抑郁障碍的起病年龄为 20～35 岁，双相障碍的起病年龄早于抑郁障碍。

(四) 城乡区别　我国四省资料显示，农村心境障碍月患病率高于城市，其中抑郁障碍、心境恶劣和未特定心境障碍差异有统计学意义。

(五) 婚姻状况　离婚、分居和丧偶者抑郁障碍患病率高，未婚人群中心境障碍的患病率高。

(六) 家庭　研究证实抑郁障碍家族史明显增加了患抑郁障碍的危险性，也与抑郁症的严重性有关。不过这些结果主要来自临床样本的研究。双相障碍的家族史已在临床病例中证实。

(七) 早年不良生活经历　研究发现早年创伤和不良生活事件与成年抑郁障碍的起病危险性和严重程度明显相关。尤其是儿童期躯体和性虐待、忽视，增加了成年期抑郁障碍的危险。长期随访研究显示丧失性事件，尤其因分居或死亡造成的双亲丧失，增加了成年期抑郁障碍危险。

(八) 负性生活事件　应激性生活事件是社区成人抑郁障碍资料中记录最多的危险因素。Kessler(1997)报告人际关系、家庭、健康、工作和经济状况的负性或应激性事件始终如一地与抑郁障碍的发病相关，并且跨越了年龄和性别的因素。最近，Gheyara 等(2011)通过 1230 例 10～20 岁青少年研究发现，暴露特殊的负性生活事件可以激活青少年抑郁障碍的遗传危险。

(九) 社会经济状况　社会经济地位低、收入少、失业是抑郁障碍的危险因素。研究发现，对于既往没有抑郁障碍病史的女性，更年期进入早者发生抑郁障碍的危险高。

(十) 共病　共病是抑郁障碍的一个常见现象，大约 3/4 的抑郁障碍在一生中至少共病一种其他精神障碍或物质滥用。共病增加了抑郁障碍发病的危险性和抑郁障碍的持续时间、严重程度以及复发的可能性。交叉和长期研究证实，焦虑障碍发病早于抑郁障碍，且预示抑郁障碍的发病。美国资料显示 92%的双相障碍患者有符合标准的一项焦虑障碍，70%有物质滥用，59%患者报告共病障碍早于双相障碍。焦虑障碍是心境障碍最常见的共病，其次为物质滥用。

表 24-2-1　中国和美国心境障碍患病率比较

项目	中国(2009 年)	项目	美国(2005 年)
月患病率	6.1%(5.7%～6.6%)	终身患病率	20.8%
抑郁障碍	2.0%(1.8%～2.3%)	抑郁障碍	16.6%
心境恶劣	2.0%(1.7%～2.3%)	心境恶劣	2.5%
双相障碍	0.2%(0.1%～0.3%)	双相障碍	3.9%
未特定心境障碍	2.0%(1.7%～2.3%)	抑郁障碍的年患病率	6.6%

【病因与发病机制】

心境障碍的病因未明，下列因素与其发病有关：

(一) 遗传因素　心境障碍患者有家族集聚现象，患者的双亲、同胞、子女中患心境障碍的人数明显高于普通人群(10%～20%比 1%～2%)。双生儿研究显示单卵双生儿心境障碍的同病率为双卵双生儿的 4 倍(65：14)。寄养儿研究结果进一步证实遗传因素在心境障碍发病中的作用。家族史、双生子、寄养儿的资料均显示双相障碍的遗传倾向比单相更明显。

遗传学连锁分析发现，部分患者的易患基因与 X 染色体有关。近期研究显示 4、8、12、13、16、18、21 和 22 号染色体某些基因位点与双相障碍关联，2、12 和 15 号染色体与单相障碍相关。研究发现 3p12.3-q12.3 和 18q21.33-q22.2 与焦虑和抑郁有关联，支持抑郁与焦虑在遗传病因上有重叠的假说。进一步研究发现还有 4q 和 15q 两个位点。提示共病诊断有利于抑郁障碍的遗传同源性。目前几个候选基因研究比较热门，它们是 13q32 上的 G72，脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor，BDNF)、单胺氧化酶-A(monoamine oxidase-A，MAO-A)等位基因和 5-羟色胺转运体(serotonin transporter，5-HTT)基因。BDNF 的研究发现主要在功能性 Val66Met 多态型与双相障碍和其他精神障碍的发病风险有关。具有环境和遗传双重危险的患者对应激相关的海马改变较为敏感。应激所致的脑结构改变代表了部分机制，疾病危险和结果可能是遗传调节的。但是，迄今为止不清楚心境障碍的遗传模式是显性遗传，还是隐性遗传？基因定位在 X 染色体，还是常染色体？目前正在寻找与遗传相关的特殊基因组区域。

（二）神经生物学因素

1. 神经递质　根据药物治疗提出的去甲肾上腺素（NE）、5-羟色胺（5-HT）神经递质紊乱仍是心境障碍发病机制的主要假说。认为抑郁障碍主要与5-HT和NE递质缺乏有关，躁狂发作与NE增多有关。抗抑郁药物通过抑制神经递质的再吸收，增加了突触间隙神经递质的浓度，从而改善了临床症状。近来，根据多巴胺（DA）激动剂诱发躁狂，拮抗剂治疗躁狂和多巴胺作用药物治疗抑郁，有研究者提出心境障碍DA神经转运功能失调假说，认为DA参与抑郁和躁狂，尤其是躁狂发作。其他与心境障碍相关的递质或多肽包括：γ氨基丁酸（GABA），阿片类物质，生长激素释放因子（somatostatin），神经多肽Y（NPY），BDNF，神经元的可塑性，受体敏感性和第二信使系统（如突触后β肾上腺素能受体敏感性、突触后5-HT和CAMP活性）。

2. 神经内分泌　早期研究发现抑郁障碍患者有肾上腺皮质激素的异常，具体表现为肾上腺皮质激素或其代谢产物的血浓度升高，临床上大约30%～70%的重度患者出现地塞米松抑制试验（dexamethasone suppression test，DST）阳性。因此，研究者认为抑郁障碍患者有下丘脑-垂体-肾上腺轴（hypothalamic-pituitary-adrenal axis，HPA）的功能异常。近期发现患者的促皮质释放激素调节异常（corticotropin-releasing hormone，CRH）。以后，发现大约1/4患者有甲状腺功能异常，合并小剂量甲状腺素能提高抗抑郁药物疗效。抗抑郁药物、锂盐、睡眠剥夺、电抽搐治疗时血清T_4浓度下降，给予促甲状腺素释放激素（TRH）可诱发正常人和患者感觉良好、放松感增加，故认为抑郁障碍患者有下丘脑-垂体-甲状腺轴（hypothalamic-pituitary-thyroid-axis，HPT）功能异常。但是，DST阳性、TSH反应迟钝，肾上腺皮质激素水平的改变也见于其他精神障碍，故非抑郁障碍特异。另外，有研究发现患者的生长激素（GH）分泌反应减弱、催乳素（PRL）激发反应迟钝，老年男性抑郁、心境恶劣与睾酮水平下降有关，雌激素、孕激素与经前期紧张综合征、更年期综合征相关，提出了下丘脑-垂体-性腺轴（hypothalamic-pituitary-gonadal axis，HPG）异常。

3. 神经电生理　部分抑郁障碍患者有脑诱发电位和认知电位的异常，如潜伏期延长、波幅增大或降低等。特别是睡眠脑电图，抑郁症患者有广泛的异常，如慢波睡眠缩短、快速眼动睡眠潜伏期缩短、频度增加及时相变化等。

4. 脑影像学　心境障碍的脑影像学研究近几年发展较快，包括脑结构影像和脑功能影像两个部分。

（1）脑结构影像：包括计算计断层扫描（CT）和磁共振成像（MRI），比较一致的发现是心境障碍的脑体积与健康对照没有显著差异，局部脑区不足包括额叶、前扣带回和眶额回皮质。抑郁障碍患者前额叶、脑室旁、基底节、丘脑部位密度增强；杏仁核和海马体积改变。

（2）脑功能影像：包括功能磁共振成像（fMRI）、正电子发射计算机断层显像（PET）和单光子发射计算机断层显像（SPECT）。

1）fMRI：①抑郁障碍的表现：fMRI研究发现额叶、扣带回异常是抑郁障碍报告最多的两个脑区，其他脑区有边缘-旁边缘系统（杏仁核、脑岛、前颞叶）和皮质下区（基底节、丘脑），比较一致的发现是左侧杏仁核、海马、海马旁回激活。首发抑郁障碍静息态fMRI研究显示边缘-皮质网络异常。②双相障碍的表现：fMRI研究发现双相障碍患者左前额叶皮质和双侧杏仁核激活降低。但Go/No-go工作fMRI研究没有发现双相Ⅱ型有背侧前扣带回皮质（dACC）激活降低。认知功能研究发现，记忆工作期间双相障碍患者和一级亲属不能抑制左前岛叶的激活，一级亲属也不能抑制眶额回（OFC）和顶叶皮质的激活。双相障碍患者和一级亲属在岛叶和额叶皮质显示激活改变。双相障碍患者有皮质-皮质下环路（FSC）功能异常。

2）PET：研究发现抑郁障碍患者前额叶皮质、扣带回、岛叶、丘脑和海马的谷氨酸促代谢受体5（metabotropic glutamate receptor 5，mGluR5）水平低下，死后前额叶（Brodmann's区10）mGluR5蛋白表达水平也低，提示兴奋性神经传递的基础或代偿改变在抑郁障碍的病理生理机制中扮演作用。另一个加利福尼亚语词学习测验（the California Verbal Learning Test）研究发现，抑郁障碍患者右侧前扣带回、左侧腹外侧前额叶、双侧海马和左眶额叶皮质激活，在语义组织时患者的右前扣带回激活更高，而策略启动时右腹外侧前额叶激活更高。

（三）心理社会因素　几乎所有的心境障碍患者在首次发病时都可以找到明确的心理社会因素，如不愉快事件，特别是非常严重的生活事件、接踵而来的事件或持续很久的事件。如果当事人有易感素质，则更容易引起抑郁或躁狂发作。

【临床表现】

心境障碍的临床表现为抑郁发作、躁狂发作和混合发作三种形式。根据不同的发作形式分为以下几个亚型：双相障碍、单相障碍、恶劣心境、环性心境障碍及其他心境障碍。

（一）躁狂发作　躁狂发作的特点是发病较急，主要核心症状是情感高涨，伴思维敏捷和言语动作增多。有些患者以易激惹或活动增多为主。

1. 情感高涨　表现为自我感觉良好，精力充沛，终日喜气洋洋、谈笑风生。讲话声音高亢，自觉能力强，做事轻率、任性，盲目乐观，不计后果，非常自负。病情轻者，言语动作常有“感染力”，即把自己愉快的情绪传给别人，旁人常不认为是病态。部分患者主要表现为情绪易激惹，但往往片刻即逝，化怒为笑，若无其事。

2. 思维敏捷　表现为患者的注意力容易随境转移，联想加快。具有聪明感、思维云集、观念飘忽、反应敏捷，可出现音联、意联。叙述问题或事件时常有始无终，一件事情未讲完，又进入下一个事件。患者常伴有记忆增强，夸大观念，言语词藻华丽，但缺乏深思熟虑，往往流于肤浅。轻躁狂时可落笔成文，出口成章。

3. 言语动作增多　是躁狂发作的外在表现。患者讲话滔滔不绝、不易中断，有的患者即使声音嘶哑仍喋喋不休。常爱管闲事、打抱不平。整日忙碌、不知疲倦；常伴有爱打扮、乱花钱、社交活动增加、性欲亢进。患者因"忙碌"而吃饭不能安心，睡眠明显减少，却精力充沛。食欲增加，但体重下降（因活动过多、能量消耗过多所致）。

4. 幻觉和妄想　躁狂发作严重者可出现幻觉、妄想等精神病性症状。通常，幻觉、妄想持续时间短暂，这些症状常随情感症状的消失而消失。妄想多为夸大妄想或被害妄想。

（二）抑郁发作　抑郁发作的核心症状为情绪低落，伴思维迟钝和言语动作减少，与躁狂发作相反。发病一般较缓慢，数周至数月不等。心理社会因素诱发者则发病较急。抑郁发作开始常表现失眠、食欲缺乏、精神萎靡、工作效率下降等，以后情绪低落、悲观失望，甚至消极自杀等逐渐突出。

1. 情绪低落、兴趣缺乏和愉快感缺乏　是抑郁发作的核心症状。情绪低落具有昼重夜轻的特点。情绪低落的程度可轻重不一，从心情不佳到悲观绝望。患者对往日的爱好和活动缺乏兴趣和愉快感，回避交往、隔离自己。患者的表情常具特征性的表现，即双眉紧锁、愁容满面、低头前倾。整日沉默少言、唉声叹气。多数患者伴有焦虑或易激惹，表现为担忧、烦躁、坐立不安、胸闷、心悸等。

2. 思维迟缓表现　患者自觉脑子迟钝、联想困难，常伴有记忆力减退、注意力不能集中。患者称"记不住东西、脑子变笨"。悲观思维表现为患者对过去、现在和未来采取悲观、消极的态度，回忆过去，把一些不值一提的小事夸大，认为是不可原谅的罪过；考虑当前，自觉记忆力差、注意力不集中、能力降低、效率差，常有今不如昔感，悲观消极，缺乏自信；思考未来，感到前途渺茫、自己是家人的累赘，生不如死，严重者出现自杀行为。患者常有自责自罪的观念，度日如年感。

3. 言语动作减少　是情绪低落的外在表现。患者表现沉默寡言、被动，不能胜任日常的工作、学习和家务，动作缓慢、活动减少。严重者卧床不起，不吃不喝，懒于梳洗，生活需要别人催促或照顾，或者处于木僵状态。

4. 幻觉与妄想　抑郁发作严重者可伴有幻觉、妄想。妄想多为罪恶妄想、疑病妄想、虚无妄想、贫穷妄想，也可出现被迫害妄想。幻觉、妄想的内容常一致，如听到声音诉述她/他的"罪恶"，提示要对她/他进行"惩罚"，"应该去死"等。

5. 躯体症状　抑郁发作时患者常常有躯体症状。睡眠困难、食欲下降、体重下降。睡眠困难以早醒为特点（至少比平时少睡2小时以上），也有入睡困难、睡眠浅，甚至彻夜不眠。少数患者表现为睡眠过多、食欲增加、体重增加。通常把睡眠、食欲和体重变化认为是抑郁发作的生物性症状。便秘、性欲减退、闭经、腰酸背痛、肌肉疼痛、头痛也是常见症状。有时这些躯体症状非常突出，情绪抑郁的症状反而被掩盖，多见于中年患者。其他伴随的症状包括强迫症状、恐惧、人格解体等。

【诊断与鉴别诊断】

临床上如果患者有典型的三联征表现，诊断不难。心境障碍的诊断根据症状标准、病程标准、严重程度标准和排除标准作出。临床上常用量表进行严重程度评估，以辅助诊断。常用的量表有 Hamilton 抑郁量表（HAMD）和 Bech-Rafaelsen 躁狂量表（BRMS）。

（一）躁狂发作

1. 以心境高涨为主要临床相，可以从高兴愉快到欣喜若狂，某些病例仅以易激惹为主。

2. 伴有相应的思维和行为的明显增加，具体表现为以下症状至少3项（如果以易激惹为主，需要4项）：①注意力不集中或随境转移；②言语增多；③思维奔逸、联想加快或意念飘忽；④自我评价过高或夸大；⑤精力充沛、不感疲乏、活动增多、难以安静或不断改变活动计划和活动；⑥鲁莽行为；⑦睡眠需要减少；⑧性欲亢进。

3. 病程持续1周或以上，如有情感性障碍家族史则有助于诊断。

4. 排除躯体疾病、精神活性物质、其他功能性精神障碍所致的因素。

如果发作不严重，没有明显影响患者的社会和职业功能，不需要住院治疗，没有精神病性症状，病程不足1周但 ≥4 天者称为轻躁狂发作。反之，为躁狂发作。

（二）双相障碍

1. 目前为躁狂发作、轻躁狂发作、混合发作、抑郁发作。

2. 以前有过至少一次躁狂发作或混合发作。

3. 症状引起明显的痛苦或社会、职业功能受损。

4. 排除其他精神障碍所致的类躁狂或抑郁发作。

如果患者有一次或多次发作，本次为轻躁狂发作，以前没有躁狂或混合发作，排除其他精神障碍，则为双相Ⅱ型发作。

（三）抑郁障碍

1. 以心境低落为主要临床相，可以从闷闷不乐到悲痛欲绝，甚至木僵。

2. 伴有相应的思维和行为的明显减少，具体表现为以下症状至少4项：①兴趣丧失、无愉快感；②精力明显减退或疲乏感；③精神运动性迟钝或激越；④自我评价过低、自

责或内疚感；⑤联想困难或自觉思考能力下降；⑥反复出现想死的念头或自杀、自伤行为；⑦睡眠障碍如失眠、早醒，或睡眠过多；⑧食欲不振或体重下降；⑨性欲减退。

3. 病程至少已持续 2 周以上，如有情感性障碍家族史则有助于诊断。

4. 症状引起明显的痛苦或社会、职业功能受损。

5. 排除以下病征：①躯体疾病如甲状腺功能减退等所致抑郁综合征；②药物或其他活性物质所致抑郁综合征；③精神分裂症因幻觉妄想所致抑郁状态；④其他精神障碍以及亲人死亡、丧失等悲伤反应。

（四）环性心境障碍

1. 反复出现心境高涨或低落。

2. 这种心境低落或高涨达不到（轻）躁狂或抑郁发作标准。

3. 病程至少 2 年。

4. 2 年中正常间隙期不超过 2 个月。症状引起痛苦，或社会、职业功能受损。

5. 排除以下病征：①躯体疾病引起的情绪改变；②精神活性物质或药物引起的情绪改变；③排除精神分裂症及其他精神病性障碍引起的情绪症状；④排除抑郁发作、躁狂发作和混合发作。

（五）恶劣心境

1. 持续存在心境低落。

2. 心境低落达不到抑郁症标准。

3. 有下列两项症状：①食欲减退或过度进食；②失眠或睡眠过多；③活力降低或易疲劳；④自我评价降低；⑤注意力集中困难或作决定困难；⑥没有希望感。

4. 病程至少 2 年。

5. 2 年中正常间隙期不超过 2 个月。

6. 症状引起痛苦或社会、职业功能受损。

7. 排除以下病征：①躯体疾病引起的情绪改变；②排除精神活性物质引起的情绪改变；③排除精神分裂症及其他精神病性障碍引起的情绪症状；④排除抑郁发作、躁狂发作、轻躁狂发作、混合发作、环性心境障碍。

【治疗】

（一）双相障碍的治疗　提倡采取综合治疗、长期治疗、心境稳定剂为基础，患者和家属共同参与的原则。综合治疗包括精神药物、物理治疗、心理治疗。长期治疗包括：急性治疗期、巩固治疗期和维持治疗期。急性期多数患者需要住院治疗。研究发现，大约 20%～30% 的躁狂症患者在发作间期残留情绪不稳、社交或职业功能不良，成为慢性。

药物治疗原则为根据循证医学依据选用安全有效的药物，以心境稳定剂为基础，进行联合治疗（两种心境稳定剂联合，心境稳定剂与抗精神病药物或苯二氮䓬类联合，心境稳定剂与抗抑郁药物联合），定期监测血药浓度，注意药物相互作用的不良影响。躁狂发作或混合发作急性治疗期应考虑心境稳定剂联合抗精神病药物或苯二氮䓬类。混合性发作优先考虑丙戊酸钠。抗精神病药物优先考虑不典型抗精神病药物。

1. 药物治疗　目前公认的心境稳定剂有：碳酸锂、丙戊酸钠、卡马西平。新一代抗抽搐药如拉莫三嗪、加巴喷丁，不典型抗精神病药物如氯氮平、奥氮平、利培酮、喹硫平、阿立哌唑、齐拉西酮，也有一定的心境稳定作用，成为候选的心境稳定剂。

躁狂发作急性治疗期可合并抗精神病药，目前常用不典型抗精神病药，也可使用传统抗精神病药物如氟哌啶醇。维持治疗时可不用抗精神病药物。如药物治疗效果不好，需要快速控制病情可以加用或换用电抽搐治疗（ECT）。

有关双相障碍抑郁发作中抗抑郁药物的使用目前没有定论，有三种观点：应该使用，坚决不用，有条件慎用。不用和慎用的观点主要是抗抑郁药物可出现转躁。目前的研究发现，抗抑郁药物转躁主要发生在 TCA 类 30% 以上，5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）类很低，5%～15%。心境稳定剂与抗抑郁药物（SSRIs）联合使用，并没有增加转躁率。

2. 电抽搐治疗（ECT）　适用于急性严重躁狂发作，药物治疗仍不能控制的兴奋躁动，患者不能耐受药物不良反应，不能使用药物而必须控制兴奋躁动时。电抽搐治疗对重症、混合发作、难治性患者、孕妇不能用药物者有效。通常 6～10 次为一个疗程。

3. 心理治疗　躁狂发作急性期心理治疗无效。安静的环境可减少躁狂患者的兴奋性。躁狂发作缓解期心理治疗有效，可以促使患者的自知力恢复，增加服药依从性，配合维持治疗，预防复发。

（二）抑郁障碍的治疗　精神科处理包括 10 个方面：①同患者建立和维持治疗联盟；②完成精神科评估；③患者安全性评估；④建立合适的治疗安排；⑤评估患者的功能损害和生活质量；⑥与其他医生协调患者的处理；⑦监测患者的精神状态；⑧评估/测量工具的选择；⑨增加患者治疗的依从性；⑩对患者和家属提供 MDD 相关知识的教育。

选择门诊治疗，还是住院治疗，取决于患者有无自杀念头和行为、有无精神病性症状、生活和工作功能是否严重受损、对疾病的认识能力、心理社会应激源的严重水平、家庭和社会支持系统是否完好。应告知患者和家属本病容易复发，需要作好长期服药的准备。患者和家属学会提示抑郁发作的症状如早醒、精力缺乏、食欲和性欲缺乏、情绪昼夜变化等。

抑郁障碍的治疗包括急性期、巩固期和维持期三个期。

1. 急性期　治疗持续时间至少 6～12 周。治疗目的是症状缓解，功能恢复到本次发病前水平。治疗包括药物治疗、物理治疗、心理社会治疗或联合治疗。选择何种治疗方案取决于抑郁发作的严重程度、伴随的其他疾病或障碍、心理社会应激源、过去的治疗反应和患者的选择。

(1) 药物治疗:倡导全程治疗,足量、足疗程原则。药物选择应该个体化。抗抑郁药物大致分为五类:①三环类抗抑郁药物(简称 TCAs);②选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRIs);③ 5-羟色胺去甲肾上腺素再摄取抑制剂(SNRIs);④单胺氧化酶抑制剂(MAOIs);⑤其他:抗抑郁药物,如安非他酮、米氮平、曲唑酮、噻奈普汀、路优泰、阿戈美拉汀等。对于大多数患者来讲,抗抑郁药物总的疗效在不同种类和同一类不同药物之间是差不多的,总体有效率在 50%～75%之间。但是,抗抑郁药物在性功能、镇静和体重增加等不良反应确有不同。因此,在急性期治疗选择抗抑郁药物,具体选用何种药物应结合患者的病情、药物的不良反应、个人和家属既往治疗效果等。美国 APA 推荐根据以下条件选择药物,包括:患者的偏爱、以前的治疗反应、药物的安全性、耐受性、预期的不良反应,药物的价格,潜在的药物相互作用,半衰期,伴随的躯体疾病和其他精神障碍。基于这些条件,对大多数抑郁障碍患者 SSRIs、SNRIs、米氮平和安非他酮(amfebutamone)是最合适的抗抑郁药物。具体药物剂量参见"本篇第九章药物治疗相关内容"。

(2) 物理治疗:目前临床上应用的物理治疗主要是电抽搐治疗(ECT)和跨颅磁刺激(TMS)两种。ECT 的治疗效果有效率达到 70%～90%,高于抗抑郁药物的有效率。ECT 疗效肯定、见效快,对于严重抑郁伴有精神病性症状、紧张症状、自杀危险、拒食的患者,ECT 可作为一线治疗选择。ECT 也适用于心理社会治疗或药物治疗无效,明显功能损害,需要快速见效的、以前 ECT 治疗效果好的和选择 ECT 治疗的患者。由于传统 ECT 有肢体抽动造成恐惧心理和疲劳感,经过改进,采用麻醉、肌肉放松进行的电刺激治疗,消除了肢体抽动,称为无抽搐电抽搐治疗(MECT),目前已在临床上普遍使用。

TMS 治疗在美国 2008 年通过 FDA 批准,用于抑郁发作经过至少一种抗抑郁药物治疗无效的患者。

(3) 心理治疗:原则上所有抑郁障碍除了药物治疗外,都应合并心理治疗。但是,处于抑郁发作期,尤其是中度或重度发作时,心理治疗常常因见效慢而效果不佳。心理治疗适用于轻度抑郁发作,或抑郁发作的恢复期,维持治疗期和预防治疗期。研究显示认知行为治疗(CBT)、人际心理治疗和行为治疗对 MDD 有急性治疗效果。其他使用的心理治疗方法有心理动力学治疗、问题解决治疗、婚姻和家庭治疗、集体心理治疗。心理治疗的效果与治疗师的技术和训练密切相关。患者的抑郁症状性质、病期,对心理治疗的信念和态度,童年生活经历也会影响心理治疗效果。心理治疗对有明显心理社会因素影响的患者尤其适用。

(4) 治疗无反应的策略:对于治疗最初 4～8 周抑郁症状没有显著改善的患者,应该重新审视诊断,评估药物不良反应、并发症和心理社会因素,调整治疗计划,治疗联盟和依从性,心理治疗的频率和方案是否适合患者,药效动力学和药代动力学的问题。调整药物治疗的步骤是:首先在耐受不良反应的前提下增加药物剂量。其次,换用同一类不同种、或者不同类的抗抑郁药物,如一种 SSRIs 换用另一种 SSRIs;或者 SSRIs 无效,换用 SNRIs。第三,可联合用非 MAOI 的其他抗抑郁药物增效剂,或非抗抑郁药物如碳酸锂、甲状腺素或第二代抗精神病药物。第四,联合使用循证依据少的增效剂,如抗惊厥药物、ω-3 脂肪酸等。如果焦虑和失眠严重,可合用抗焦虑药物和镇静催眠药物,如丁螺环酮、苯二氮䓬类、GABA 激动剂唑吡坦等。对药物没有合适反应的患者,ECT 仍是最有效的治疗方法,应该及时考虑。其他方法有选用非选择性 MAOI 药物、TMS 等。

2. 巩固期　应该仔细检测患者可能反复的症状,系统评估症状、药物不良反应、治疗依从性和社会功能状态是非常重要的,也是容易做到的。为了降低病情反复的危险,急性期抗抑郁药物治疗成功的,应该继续药物治疗 4～9 个月。通常,急性期的治疗剂量就是巩固期的药物治疗剂量。为了预防反复,巩固期治疗可以联合心理治疗,常用循证依据最佳的 CBT 方法。急性期 ECT 治疗有效的,巩固期应接受药物治疗。如果药物和心理治疗维持无效,仍可使用 ECT 巩固。

3. 维持期　高达 15%的患者因自杀死亡,大约50%～60%的单次抑郁发作的患者会发生第二次抑郁发作。根据中华医学会 2006 年编制的《抑郁障碍防治指南》,为了降低抑郁复发,对于有过二次抑郁发作的患者,应原剂量维持治疗 3～5 年。有过三次(包括三次)以上抑郁发作,或者慢性抑郁障碍的患者在完成巩固期治疗后应长期维持治疗。

抑郁障碍的药物治疗应告知患者不能突然停药,以免停药症状。逐渐缓慢减量可以避免停药综合征。即使患者停药,也应该随访数月。停药后的最初 2 个月是复发的高风险期。应告知患者停药有抑郁复发风险,一旦发现复发症状应及时寻求治疗,恢复急性期治疗的药物和疗程。

影响抑郁障碍治疗的临床因素包括:①自杀观念和行为;②抑郁相关的认知功能失调;③抑郁的亚型;④共存的其他精神障碍;⑤心理社会因素;⑥人口学差异;⑦伴随的躯体疾病,常见的包括高血压、心脏病、脑卒中、帕金森病、癫痫、肥胖、糖尿病疼痛综合征、HIV 和丙型肝炎等。

(三) 持续性心境障碍的治疗

1. 环性心境障碍　主要使用心境稳定剂治疗,可以合用小剂量抗抑郁药物。常用 SSRIs 类抗抑郁药物。同时,辅助心理治疗,主要是人际交流和适应的训练。

2. 恶劣心境　心理治疗是治疗恶劣心境的主要方法之一,集体心理治疗、认知行为治疗、人际关系改善都是常用的、有效的方法。抗抑郁药物也可获得显著的疗效,且见效快。

参考文献

1. Phillips MR, Zhang J, Shi Q, et al. Prevalence, treatment and associated disability of mental disorders in four provinces in

China during 2001～2005. Lancet,2009,373 (9680):2041-2053.

2. Kessler RC,Berglund P,Demler O,et al. The epidemiology of major depressive disorder results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). JAMA,2003,289 (23):3095-3105.

3. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry,2005,62 (6):593-602.

4. Byers AL,Yaffe K,Covinsky KE,et al. High occurrence of mood and anxiety disorders among older adults: the National Comorbidity Survey Replication. Arch Gen Psychiatry,2010,67 (5):489-496.

5. Kessler RC,BirnbaumHG,Shahly V,et al. Age differences in the prevalence and comorbidity of DSM-IV major depressive episodes:Results from the WHO World Mental Health Survey Initiative. Depress & Anxiety,2010,27 (4):351-364.

第三章　精神分裂症

徐一峰　刘登堂

精神分裂症(schizophrenia)是一种慢性、严重性、致残性脑病。它以感知觉、思维、情感、行为等多方面障碍,以及精神活动的不协调为特征,常见表现为幻听、偏执、奇特的妄想或语言和思维紊乱,伴随明显的社会或职业功能障碍,通常典型症状出现在成年早期。

【流行病学】

世界卫生组织全球10个中心的协作研究结果显示,精神分裂症的终身患病率大概为3.8‰～8.4‰。国内资料显示约为0.5%～1%。精神病专科医院中,精神分裂症占门诊患者的60%以上,约占住院患者的2/3。

精神分裂症的发病高峰年龄段集中在成年早期(20～39岁);男女间略有差别,男性患者多首发于20～28岁,女性患者多首发于26～32岁。男女患病率相近,城市患病率高于农村,无论城乡,精神分裂症的患病率均与家庭经济水平呈负相关。此外,精神分裂症患者遭受意外伤害概率也高于常人,平均寿命缩短约20%。

【病因与发病机制】

精神分裂症被认为是一种多因素的疾病,尽管目前对其病因的认识尚不明确,但个体易感素质和外部环境因素对疾病发生发展的作用已成共识。

(一) 遗传因素　精神分裂症与遗传有密切关系。家系调查发现,本病患者的家族中患同病者为一般人群的数倍(上海调查为6.2倍),且血缘越近,患病率越高;遗传因素的影响较环境及其他因素大。染色体和基因异常较集中在第5、6、11、13、21、22和8号染色体的长臂及第19号染色体的短臂和X染色体;近年来分子遗传学研究发现精神分裂症可能与多巴胺系统(TH基因、MAO基因、COMT基因、DβH基因、DAT1基因、D1受体基因及D2受体基因等)、5-HT系统(5-HT1A受体基因、5-HT2a受体基因、5-HT2c受体基因及5-HT7受体基因等),以及免疫系统等相关基因有关。

(二) 神经病理学及脑形态学变化　资料显示,精神分裂症神经系统发育缺陷和孕期、围生期产科并发症以及婴幼儿期的高热、惊厥、严重躯体疾病有一定关系,可能增加该病的易感性。结构性影像学研究发现,与对照组相比,精神分裂症组有脑皮质体积减小、脑室扩大(第三脑室及侧脑室)、脑沟加宽,颞叶内侧结构及额叶体积缩小等。

磁共振波谱(MRS)研究揭示内侧颞叶结构中,反映神经元体积和(或)生存能力的代谢产物N-乙酰天门冬氨酸降低。也有些研究结果反映出颞叶细胞膜磷脂合成减少、分解增加。在前额叶皮质,部分研究观察到初发未用药和慢性患者均有额叶烟酰胺(NAA)浓度下降;有报道前额叶烟酰胺/肌酸比和阴性症状严重程度呈负相关。

(三) 神经电生理学改变　高密度EEG/ERP图形具有很好的空间解析能力,能够评估ERP成分的地形学上的异常。如Hirayasu等用64道合成证实,慢性精神分裂症患者听觉MMN的波幅有左偏性降低。低分辨率电磁断层摄影(LORETA)能用于在二维头皮EEG描记获得的EEG/MEG上进行大体三维定位。有人用LORETA发现精神分裂症患者扣带回前部皮质的听觉N_{100}电流密度降低。

(四) 神经生化方面的异常　目前主要有以下几个假说:

1. 多巴胺(DA)假说　根据对腺苷酸环化酶活力不同影响的受体识别特性，多巴胺受体可分为D_1和D_2家族，其中D_1家族包括D_1和D_5两种亚型，可激活腺苷酸环化酶，D_2家族包括D_2、D_3和D_4三种亚型，对腺苷酸环化酶有抑制作用，还与细胞内其他第二信使系统相关联。D_1受体主要分布在皮质和基底节，D_2受体在纹状体最多，D_3和D_4受体在边缘系统较多，D_5受体局限于丘脑、海马和下丘脑。修正的DA假说认为：精神分裂症患者同时存在DA功能亢进及DA功能低下，其中，中脑-边缘系统的DA系统功能亢进与精神分裂症的阳性症状有关；中脑-皮质的DA系统功能低下与精神分裂症的阴性症状及认知缺陷症状有关；D_1受体可能与阴性症状有关，甚至研究利用D_1受体激动剂来治疗阴性症状。去甲肾上腺素及5-羟色胺，均参与本病的发生。D_3和D_4均与治疗效应有关。此外，也有人认为中间皮质-前额区的DA系统功能低下与认知缺陷症状有关。

2. 5-羟色胺(5-HT)假说　近年来应用的非典型抗精神病药物，如利培酮及奥氮平等，对D_2受体及5-HT_{2A}受体均有拮抗作用。5-HT_{2A}受体可能与情感、行为控制及调节DA释放有关。临床研究结果提示，非典型抗精神病药物对阳性和阴性症状都有效，可能就是由于它们对5-HT有相对高的亲和力，而5-HT神经元传递也可调节DA的激动和释放。然而，该类药物对5-HT_{2A}受体的拮抗作用被认为主要与改善阴性症状、认知缺陷症状及较少引起锥体外系症状有关，5-HT系统的异常对精神分裂症的发病是否具有病因学意义尚待探讨。

3. 谷氨酸假说　研究提示，谷氨酸受体拮抗剂苯环利定(PCP)可引起幻觉、妄想，亦可引起阴性症状，推测N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)受体功能障碍在精神分裂症的病理生理中起重要作用。Carlsson(1990)提出精神分裂症是由于皮质下DA系统和谷氨酸系统的不平衡所致。动物模型及精神药理研究显示精神分裂症的发生与发展过程中存在脑内谷氨酸与γ-氨基丁酸等递质的功能紊乱以及丘脑背内侧核与前额叶皮质等脑区结构和功能的影像学异常；其次，非典型抗精神病药物氯氮平或奥氮平等具有防止谷氨酸NMDA受体功能减退所致神经元蜕变的良好效能，且临床应用证明它们不仅可以治疗精神分裂症的阳性症状，而且能缓解阴性症状和改善认知功能。

（五）心理社会因素　社会因素被认为是基本的病因，即社会因素所致的巨大压力使具有易感素质的人容易发病。一种认为贫困阶层精神压力较大，因此容易发病，是所谓“温床”假说；另一种则认为有病影响社会和职业功能，因而沦于贫困，是所谓“漂移”假说。这两种解释一个倾向于病因，一个倾向于后果。有关研究显示，移民中精神疾病包括精神分裂症发病率较高。

【临床表现】

典型临床表现包括以下几个方面：

（一）思维障碍　精神分裂症的众多症状中，思维障碍是最主要、最本质的症状。患者常有各种思维联想障碍、思维内容障碍及思维属性障碍。

1. 思维联想障碍　患者在意识清晰的情况下，联想缺乏目的性和逻辑性，联想范围松散，交谈时经常游离于主题之外，回答问题缺乏中心、抓不住要点，使人感到交流困难，就称为联想散漫。严重时，言语支离破碎，联想全无逻辑联系，句子之间缺乏联系，不能表达完整的意思，只是词汇或语句的堆积，称为思维破裂。更严重的称为词语杂拌。逻辑障碍也较常见，有的患者表现为明显的思维逻辑倒错，推理过程十分荒谬，甚至古怪，既无前提，又缺乏逻辑依据，有的甚至因果倒置，不可理解。有的患者表现象征性思维，以一些很普通的具体的概念、词句或动作来表示某些特殊的，除患者自己外旁人无法理解的意义，它是形象概念与抽象思维之间的联想障碍。有的患者表现为明显的语词新作及诡辩性思维。有的表现在中心思想无法捉摸，缺乏实质意义的空洞议论，称为诡辩症。有的患者大脑中涌现出大量思维并伴有明显的不自主感、强制感，称为思维云集或强制性思维。

2. 思维内容障碍　表现为妄想。妄想是一种病态、与现实不符的信念，与患者的教育、文化背景不相符合，患者对之坚信不疑。其中有的较有逻辑性，但多数精神分裂症患者的妄想内容荒谬、结构松散、易于泛化。妄想分为原发性妄想和继发性妄想。

(1) 原发性妄想：常突然形成，其内容无法以患者既往经历、当时处境和情感活动来解释，持续时间较短，常出现于精神分裂症的急性起病期，对精神分裂症有较大诊断价值。

(2) 继发性妄想：较为常见，妄想的范围和内容多变，最常见的妄想是被害妄想与关系妄想，其他还有夸大妄想、疑病妄想、钟情妄想、嫉妒妄想、虚无妄想、非血统妄想、特殊意义妄想等。①被害妄想：表现为患者总感到有人在捉弄、诽谤、暗算或谋害自己，感到自己被跟踪、被监视、食物中被放了毒药，甚至医生为其治疗也被看做“医学实验”。②关系妄想：患者把周围环境中一些实际与他无关的现象都认为与他本人有关，如周围人的言行、电视或报纸上的内容常认为与自己有关，关系妄想常与被害妄想交织在一起，在关系妄想的基础上，常可产生特殊意义妄想。③疑病妄想：患者坚信自己患了某种严重或非常怪异的疾病，如认为自己“血液枯竭了”、“肠子烂光了”。④钟情妄想：是患者坚信异性对自己产生了爱情。⑤嫉妒妄想：患者坚信配偶有外遇，因而对配偶的行为加以检查和跟踪。⑥夸大妄想：患者认为自己很有才能，担任重要职务，已发明或创立了某些有重要价值的东西或学说。以上几种妄想内容并非精神分裂症所特有，但很常见。

有些妄想虽不多见，但对诊断精神分裂症具有特征性意义。例如被动体验：患者觉得自己的思想、行为被“仪器

或说不清楚的外界力量"所控制，觉得"自己不能做自己的主了"(被控制感)；甚至认为有某种特殊仪器、电波等在操纵或影响他(物理影响妄想)。同样类型的妄想，其内容随所在文化、种族、国家等的不同而不同。如美国患者的被害妄想可能是联邦调查局的跟踪迫害，而非洲一些国家的患者则是受困于鬼魂亡灵的纠缠。

3. 思维属性障碍　反映出患者"自我"和外在世界之间界限的丧失，"自我"与"环境"界限的混淆不清。表现在：①被洞悉感：患者觉得自己的思想刚冒出来就会被别人知道，至于别人是通过什么方式知道的，他却不一定说得清楚；②思维插入：患者感到自己脑子里出现了不属于自己的思维；③思维被夺：突然感到自己的思维被外力夺走。

4. 思维贫乏　表现为概念和词汇贫乏，自觉得脑子里空空的，没什么可想也没什么可说的，主动言语少，或虽然语量不少，但内容空洞，对一般性询问往往没有流利、明确的应答，或以"不知道"、"没什么"应答，对事物只能从表面上理解，缺乏进一步的联想。

（二）感知觉障碍　在精神分裂症的感知障碍中，最常见的是幻觉，以言语性幻听最为常见。幻觉曾被认为是精神分裂症的标志性症状，但事实上幻觉可以出现于其他情况下，如情感障碍、躯体疾病和使用化学物质时。幻觉是在没有感官刺激的情况下体验到的感知，性质逼真。听幻觉可以是噪声、音乐，但主要表现为在意识清晰的情况下听见说话的声音(言语性幻听)。"声音"或含糊或清晰，可来自窗外、邻室或很远的地方，但患者常不大关心"声音"的来源，而是无条件地信以为真。幻听内容可以是争论性的或评论性的，也可以是命令性的。

精神分裂症的幻听有时不是用耳朵听到的，而是"感到"体内某个部位有声音，如"感到脑子内或肚子内有人说话"(假性幻觉)。视幻觉或简单或复杂，可看见闪光、人、动物或物体；在成人精神分裂症中较少见，在儿童精神分裂症中较多见，所见的形象多不完整，如见到"墙上有只眼睛在眨"。触幻觉的内容常常是不愉快的，如感到身上被通电、被刺、触碰、被强奸等，或是皮肤下面有虫子爬。

（三）情感症状　主要有情感淡漠及情感的不协调，同时还有自发动作减少，缺乏身体语言。

1. 情感淡漠　早期表现是迟钝及平淡，受损的是细腻情感及高级情感，如亲情及友谊，随后对生活要求减少，兴趣减少，最终患者的情感体验日益贫乏，面部缺乏表情，不与他人目光交流，对一切显得无动于衷，丧失了与周围环境的情感联系。愉快感缺失是指不能体验到快乐，如以前的朋友往来、运动现在都不再能够感到愉快。

2. 情感不协调　指情感反应与其思维内容或周围环境的不协调，如患者自诉有人陷害自己并感到很紧张，然而当医生问及病情时患者却能面带笑容轻松自如地向医生诉说，有的甚至表现为情感倒错，当患者听到令人痛苦的事情时却表现得非常愉快。易激惹也是情感不协调的表现形式，即使轻微的刺激或不愉快的情况也可引起患者产生剧烈而短暂的情感反应，患者对自身情绪的控制能力减弱，常不明原因地发脾气。有的患者还表现出矛盾情感，对同一件事情同时产生两种相反的、互相矛盾的情感体验，患者对此既不自觉又不能加以分析和判断，泰然自若地接受两种情感。青春型精神分裂症患者常可出现不明原因的时哭时笑，情绪极不稳定，可从一种情感(如哭)快速变换成另一种情感(如笑)，反映了患者的情感本身存在明显的不协调；也可出现无原因的发笑。此外，焦虑与抑郁情绪在精神分裂症患者中也很常见，可达到60%，有的患者甚至消极自杀。

（四）认知缺陷症状　认知缺陷症状是精神分裂症独立的、核心的症状之一，独立于阳性症状及阴性症状，同时又存在较密切的关系。不少学者认为抑制功能障碍是精神分裂症的发病机制之一，即精神分裂症患者不能有效地抑制感觉刺激信号的输入(即感觉门控有缺损)，从而使患者的大脑被感觉刺激信号淹没或超载，导致知觉和注意功能障碍。并且有学者认为抑制缺陷是精神分裂症的幻觉妄想等精神病性症状产生的根本原因，信息加工和注意缺陷反映精神分裂症患者的素质特征，与患者的治疗及功能预后(职业功能及社会功能)密切相关。

精神分裂症患者的认知缺陷症状涉及多个认知领域，包括：

1. 注意障碍　如听觉注意及视觉注意障碍、注意分散、注意专注与转移障碍、选择性注意障碍及觉醒度降低等。

2. 记忆障碍　包括瞬时记忆、短时记忆及长时记忆损害等。

3. 工作记忆损害　如言语性工作记忆及视空间觉工作记忆损害。

4. 抽象思维障碍　如概念分类和概括障碍、联想(判断、推理)障碍、解决问题的决策能力障碍，特别是存在执行功能障碍。

5. 信息整合障碍　不能充分利用已有的知识去缩短信息加工过程，如视觉-听觉综合障碍、视觉-运动觉综合障碍等。

6. 其他　如运动协调性障碍等。

（五）意志与行为症状

1. 意志减退　较为常见，尤其是那些慢性或以阴性症状为主要表现的患者。意志缺乏的早期表现是意志减退，不能开展有目标的行为并将其完成，缺乏意愿或动力，做事虎头蛇尾，上班时间缺勤或无目的地外出闲逛，有时会被误认为"懒惰"；对未来生活的计划性差，缺乏主动性，生活、社交及学习的要求减退，随着病情的发展，患者在坚持工作、完成学业及料理家务等方面均存在困难，对自己前途毫不关心、没有任何打算，活动减少，可以连坐几个小时而没有任何自发活动，甚至连个人卫生也不知料理，衣着肮脏或乱穿一气。可出现不顾社会道德规范的怪异行为而不自觉，

如在公共场合手淫、在垃圾桶里翻找食物、出言不逊。

2. 意志增强　有些患者在妄想或幻觉影响下出现病理性意志增强，如自认为受到迫害的精神分裂症患者反复上访及上告。有些患者吃一些不能吃的东西，如肥皂、昆虫等，或伤害自己的身体（意向倒错）。部分患者对同一事物可同时产生对立的相互矛盾的意志活动，患者对此毫无自觉，也不能意识到它们之间的矛盾性（矛盾意向）。

3. 不协调性精神运动性兴奋　行为动作单调杂乱、无明确的动机和目的，有时显得愚蠢幼稚，使人难以理解，与外界环境不协调。

4. 不协调性精神运动性抑制　可表现为：①木僵或亚木僵状态，在意识清醒的情况下，言语动作完全抑制或减少，并经常保持一种固定的姿势，不言、不动、不进食、不解大小便、面部表情固定，对刺激缺乏反应。在木僵的基础上，患者可出现蜡样屈曲，肢体任人摆布，保持一个怪异或不舒服姿势较长时间，或者在床上保持头部悬空（"空气枕头"）姿势，称为紧张性木僵；②违拗症：患者对外界的要求不但不执行，而且表现抗拒或相反的行为；③被动服从：与违拗症相反，患者像机器人一样机械地执行外界的简单指令；④机械重复：有时患者机械刻板地无目的重复单一单调的动作或言语（刻板动作或刻板言语），或机械地重复周围人的言语或行为（模仿言语或模仿动作）。在抑制的基础上，部分患者可突然出现无目的的冲动行为，随后又转入抑制状态，如连续数天卧床不起的患者，突然从床上跳起，打碎窗上的玻璃或掐其他病友的脖子，以后又卧床不动。

5. 行为的内向性　为本病的一种较为特殊的行为障碍，表现为患者完全沉湎于自己的内心世界中，沉浸于自己的意欲、妄想及幻觉中，而对周围现实置之不理，行为孤僻离群。

（六）其他症状　自知力缺乏是精神分裂症的常见症状。患者不相信自己有任何反常，认为幻觉、妄想从内容到形式都是真实的。自知力缺乏属于最难治疗的症状之一，甚至许多患者其他精神症状治疗有效以后，自知力仍久久不能恢复。其他症状还包括神经系统软体征、视觉追踪缺陷、失眠、性功能改变及躯体不适症状等。部分患者对酒或药物依赖明显，与患者试图控制其抑郁或药物不良反应，或弥补动机、愉快不足有关。

【临床类型】

根据精神分裂症的临床特征将其划分为几个亚型，这些分型主要是描述性的，因为其信度和效度尚未建立。

（一）偏执型　是临床上最常见的亚型。发病稍晚，多在30岁前后，与其他类型相比，已婚、有子女、有工作者较多，病前功能状况较好。起病可急可缓，主要表现为妄想、幻觉以及相应的行为障碍。在早期其妄想内容可以与现实有些联系，不涉及妄想的精神活动可以正常，因而有时不易被发现是病态。经适当治疗后，急性发病者预后较好，缓慢发病者预后较差。

（二）紧张型　由于精神药物治疗的普及与发展，该型近年来已很少见。常急性起病，症状以交替出现的运动抑制和兴奋为主。抑制时患者可表现为木僵或亚木僵，兴奋时可表现为刻板动作或言语、或短暂的冲动行为、或重复言语或动作。经及时治疗，近期疗效良好。

（三）青春型　多发生于青年期，常急性或亚急性起病，主要表现为明显的思维散漫、情感反应不协调及行为的紊乱。幻觉妄想若有，多是片段性的。常显得幼稚愚蠢，窥镜、痴笑、扮鬼脸多见。近期疗效尚可，但较多复发。

（四）单纯型　多发于青少年期，潜隐起病，逐渐进展，以阴性症状为主要表现。因早期症状不明显，不易及时发现和及时治疗，因此发现时常有数年病程，预后较差。

（五）其他类型　有相当数量符合精神分裂症诊断标准的患者无法归为上述类型，他们的临床表现同时具备一种以上亚型的特点，但没有明显的分组特征，称为未分化型。其他尚有衰退型、残留型等。

【诊断与鉴别诊断】

详细的病史收集，细致的临床观察，全面的精神检查，辅以必要的量表评定、体格检查和实验室检查，加上严谨的临床思考，构成精神分裂症临床诊断的基础。

（一）CCMD-3中精神分裂症的诊断标准

1. 症状标准　至少有下列两项，并非继发于意识障碍、智能障碍、情感高涨或低落，单纯型分裂症另有规定：①反复出现的言语性幻听；②明显的思维松弛、思维破裂、言语不连贯，或思维贫乏或思维内容贫乏；③思想被插入、被撤走、被播散、思维中断，或强制性思维；④被动、被控制，或被洞悉体验；⑤原发性妄想（包括妄想知觉，妄想心境）或其他荒谬的妄想；⑥思维逻辑倒错、病理性象征性思维，或语词新作；⑦情感倒错，或明显的情感淡漠；⑧紧张综合征、怪异行为，或愚蠢行为；⑨明显的意志减退或缺乏。

2. 严重标准　自知力障碍，并有社会功能严重受损或无法进行有效交谈。

3. 病程标准　①符合症状标准和严重程度标准至少已持续1个月，单纯型另有规定；②若同时符合精神分裂症和心境障碍的症状标准，当情感症状减轻到不能满足心境障碍症状标准时，分裂症状须继续满足精神分裂症的症状标准至少2周以上，方可诊断为精神分裂症。

4. 分型标准　精神分裂症的每种临床类型均有自己的诊断标准，单纯型精神分裂症的诊断标准如下：①以思维贫乏、情感淡漠或意志减退等阴性症状为主，从无明显的阳性症状；②社会功能严重受损，趋向精神衰退；③起病隐匿，缓慢发展，病程至少2年，常在青少年期起病。

5. 排除标准　排除器质性精神障碍，及精神活性物质和非成瘾物质所致精神障碍。尚未缓解的分裂症患者，若又罹患本项中前述两类疾病，应并列诊断。

（二）鉴别诊断

1. 器质性疾病所致精神障碍　脑器质性疾病和躯体疾病均可出现各种精神症状，如颞叶癫痫患者可以出现幻听，谵妄患者可以出现生动的幻视，因此注意与精神分裂症相鉴别。但器质性疾病伴发的精神症状与器质性疾病本身在时间上密切相关，精神症状的严重程度常与原发器质性疾病相平行，某些患者可能有意识障碍，症状呈昼轻夜重的节律性变化，此外，患者会有相应的躯体疾病或脑器质性疾病病史，有相应的症状和体征，实验室和影像学检查也可找到相应证据。

2. 药物或精神活性物质所致精神障碍　某些药物（如激素、抗胆碱能药物）或精神活性物质（阿片类物质、酒精等）可以导致精神症状，出现幻觉、妄想等精神病性症状。鉴别诊断的要点是仔细询问有关药物或精神活性物质使用史，药物或物质使用与精神症状的发生是否具有时间上的先后关系，精神症状是否符合相应物质的药理、毒理作用。有时精神活性物质所致精神障碍与精神分裂症的临床表现非常相似，仅从临床表现是无法鉴别的，此时精神活性物质的尿液分析有助于鉴别诊断。

3. 心境障碍　心境障碍患者在心境高涨或低落时可出现幻觉、妄想等精神病性症状，而精神分裂症患者也可出现兴奋或抑郁症状，故两者需要鉴别。鉴别要点在于前者精神病性症状是在心境高涨或低落情况下出现的，与心境及周围环境有密切联系或者是与心境协调的，而精神分裂症的精神病性症状不是产生在心境变化基础上的，情感往往表现为不协调。鉴别有困难时可以结合疾病发作间歇期表现进行综合分析，一般来说，心境障碍患者的间歇期相对完整、功能恢复相对较好，保持良好的社会功能，而精神分裂症患者的间歇期常有残余症状，功能相对受到影响。

4. 偏执性精神障碍　偏执性精神障碍患者的主要症状是妄想，因此应该和精神分裂症进行鉴别。二者的区别在于前者的妄想是系统化的，具有一定的事实基础，行为和情感反应与妄想的内容相一致，一般不会出现幻觉。后者的妄想内容荒谬离奇，难以理解，往往伴有幻觉，还会出现精神和人格衰退。

5. 强迫性神经症　部分精神分裂症患者可以出现强迫症状，并且某些抗精神病药物（如氯氮平）可以引起强迫症状，故需要和强迫症相鉴别。强迫症患者常有明显的焦虑和痛苦感，存在主动控制行为，为了减轻痛苦而主动求治，自知力充分，而精神分裂症患者对强迫症状缺乏自知力，焦虑和痛苦感也不强烈，极少主动控制自己的强迫行为，此外，精神分裂症患者还有其他精神病性症状。

【治疗】

（一）一般原则　明确诊断是治疗的前提；强调早期干预，及时制订治疗方案并实施，进行个体化、长期和综合治疗。

（二）药物治疗原则　抗精神病药物治疗是精神分裂症首选的治疗措施，药物治疗应系统而规范，强调早期、足量、足疗程，注意单一用药原则和个体化用药原则。

1. 药物选择　根据临床症状群的表现，可选择一种非典型药物如利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮或阿立哌唑等，也可选择典型药物如氯丙嗪、奋乃静、氟哌啶醇或舒必利等。比如对兴奋躁动明显的患者，需要选择镇静和催眠作用强的抗精神病药，如奥氮平、喹硫平、氯丙嗪或氟哌啶醇。如果已达治疗剂量仍无效者，酌情加量或考虑换用另一种化学结构不同的非典型药物或典型药物，仍以单一治疗为主。抗精神药一般需2～4周才出现明显疗效，6个月甚至更长时间才能完全发挥疗效，因此需观察2～4周才能决定是否换药，忌频繁换药。治疗个体化，因人而异。

2. 药物剂量调节　根据患者的反应逐渐滴定剂量，以免发生严重不良反应影响患者治疗的依从性。通常从小剂量起始逐渐加到有效推荐剂量，药物滴定速度视药物特性及患者个人特点而定。过去接受过此类药物治疗者，可根据既往的耐受性，适当加快滴定速度，以期较早获得疗效，但不主张用所谓的"冲击疗法"。药物滴定时应观察以下几个方面：①疗效，包括症状和行为的改变；②不良反应，注意不良反应可能与疾病的临床表现有重叠，如静坐不能与焦虑、激越症状；③依从性；④躯体状况。药物剂量达到治疗范围后，应密切观察以确定一个有效低剂量作为患者的治疗量，当疗效不满意时再考虑加量或换药。维持剂量可酌情减少，应足疗程治疗。

3. 联合用药　经上述治疗疗效仍不满意者，可考虑两种抗精神病药合并治疗，以化学结构不同、药理作用不尽相同的药物联用比较合适。必要时，也可合用增效剂，如苯二氮䓬类药、碳酸锂、丙戊酸钠等，以提高临床疗效。

4. 用药监测及调整　积极认真定期评价疗效以调整治疗方案。认真观察评定药物不良反应，并作积极处理。

根据当今国外包括美国、欧洲、世界精神卫生协会（WPA）治疗指南系统的建议，一般推荐第二代（非典型）抗精神病药物如利培酮、奥氮平、喹硫平、齐拉西酮等作为一线药物选用，第一代及非典型抗精神病药物的氯氮平作为二线药物使用。但也有个别治疗指南，如2009精神分裂症患者预后研究小组（PORT）的精神药理学治疗建议提出，考虑到奥氮平存在一定的引起代谢综合征的风险，不主张将该药作为初发患者的一线用药。另外，如一些以阳性症状为主、经济能力又难以承受第二代抗精神病药物的患者，典型药物氯丙嗪、奋乃静、氟哌啶醇和舒必利等仍可作为一线药物；如典型药物能很好控制症状，而又没有出现患者难以忍受的不良反应，不主张换成不典型药物。除氯氮平外，尚无证据表明哪种不典型抗精神病药效果比另一种更好，但对具体患者而言，不同药物效果可能有个体差异。氯氮平在国内应用比较广泛，医生有一定的临床用药经验，但考虑氯氮平诱发的不良反应较其他抗精神病药物多见，尤其

是可发生粒细胞缺乏症，建议谨慎使用，特别是首发患者不要首选氯氮平。

（三）心理社会干预　心理社会干预在精神分裂症的心理社会康复上具有重要作用，应与药物治疗密切结合，使患者重新回到社会，而不是离群索居。可根据患者的情况、病情阶段和生活状况量体裁衣，比如，和家人一起生活的，家庭治疗可能有益；独居者可参加日间医院项目，或安排社区护士探视。精神科医生应努力使患者得到充分的精神卫生保健和照料，应与当地社会服务机构保持紧密的工作关系。

（四）其他治疗

1. 电抽搐治疗（ECT）　主要用以控制急性兴奋躁动、严重抑郁、自伤自杀和紧张木僵、违拗拒食状态，对部分难治性精神分裂症也有效，起效较快，急性症状控制后仍用药物治疗。

2. 重复经颅磁刺激治疗（TMS）　可以辅助治疗精神分裂症的两类症状：幻听和阴性症状。治疗幻听时，刺激部位为左颞顶叶皮质，刺激频率为1Hz，强度为110%的运动阈值，治疗机制是降低皮质言语处理环路的兴奋性。治疗阴性症状时，刺激部位为左侧前额叶皮质，刺激频率为10Hz，强度在80%～110%。每天的治疗时间为20分钟，一个疗程为2周，共10天。

3. 精神外科　原指脑额叶白质切断术，只适用于少数经各种治疗无效而又难于管理的患者。目前认为对精神分裂症治疗没有价值。

【病程与预后】

总体而言，经治疗后1/3的患者可取得显著、持久的改善；1/3患者虽有部分改善但时有复发并留有残疾；还有1/3患者从未真正改善过，处于永久性的严重残疾。有证据显示，疾病的严重程度在晚年会得到缓解。主要影响预后的因素包括：①发病的形式：缓慢发病者预后比急性起病者差；②临床表现：以阳性症状为主要表现患者的预后较以阴性症状或认知缺陷症状为主要表现的患者好；③治疗情况：得到系统、及时合理治疗的患者预后好；④社会支持系统：能得到家庭及社会网络有效支持的患者，其预后较好；基于尚不清楚的原因，跨文化研究发现，发展中国家的患者预后比发达国家的好。这也许是因为这些社会对患者更宽容，对他们的要求较低，患者更易受到家人的照顾。女性预后一般好于男性。

参考文献

1. 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准第三版（CCMD-3）. 济南：山东科学技术出版社，2001.

2. 陈彦方. CCMD-3相关精神障碍的治疗与护理. 济南：山东科学技术出版社，2001.

3. 张灌，郑重，张麒，等. 经颅磁刺激治疗精神分裂症的研究进展. 华西医学，2008，23(2)：391-392.

4. Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. J Clin Psychiatry, 2005, 66(9): 1122-1129.

5. Meltzer HY. Illuminating the molecular basis for some antipsychotic drug-induced metabolic burden. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(9): 3019-3020.

6. Phillips MR, Zhang J, Shi Q, et al. Prevalence, treatment, and associated disability of mental disorders in four provinces in China during 2001-05: an epidemiological survey. Lancet, 2009, 373(9680): 2041-2053.

7. Andreasen NC. Black DW. Introductory Textbook of Psychiatry. 3rd ed. Washington D. C: American Psychiatric Press, 2001.

24

第四章　焦虑障碍

诸索宇

焦虑障碍（anxiety disorders）是以焦虑为主要表现的一组常见的精神障碍，并非指单一的心理异常，而是多种与焦虑有关的心理异常的总称，可以给患者带来很大的痛苦，往往伴有功能损害。由世界卫生组织牵头的"世界精神卫生调查（World Mental Health Surveys，WMHS）"在2004年公布的首批调查结果显示：我国最常见的精神障碍是焦虑障碍，年患病率达到2.7%，高于以抑郁症为主的心境障碍（2.2%）。WMHS调查还发现：以往称为轻性精神障碍的焦虑症患者，他们的病情并不轻，其中近半数的患者其社会/生活功能损害程度达到中等程度以上，其精神卫生服务

利用率极不理想，只有11.1%。Rubio等(2006)对焦虑障碍进行的为期40年的随访研究显示，焦虑障碍的病程迁延，复发率高。虽然药物治疗与心理治疗对改善患者的症状均有一定作用，但由于治疗依从性、药物不良反应、应激应对能力、人格特征等各种原因的影响，使得超过80%的患者出现不同程度的反复发作。

目前国际上广泛采用焦虑障碍这一名称，按照美国DSM-Ⅳ的诊断分类，焦虑障碍主要包括惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、社交焦虑障碍、特定恐惧症、强迫症、创伤后应激障碍等。《国际疾病伤害及死因分类标准第十版》(ICD-10)中，焦虑障碍包括恐惧性焦虑障碍和其他焦虑障碍(惊恐障碍、广泛性焦虑障碍、混合性焦虑和抑郁障碍、其他特定的焦虑障碍、未特定焦虑障碍)。2001年出版的《中国精神障碍分类与诊断标准》第3版(CCMD-3)继续沿用焦虑性神经症，包括：恐惧症(分为场所恐惧症、社交恐惧症、特定的恐惧症)；焦虑症(分为惊恐障碍和广泛性焦虑)，以及强迫症等。

第一节　惊 恐 障 碍

惊恐障碍(panic disorder)是一种以反复出现的惊恐发作为主要表现的焦虑障碍，这种发作并不局限于任何特定的情境，具有不可预测性。患者往往会就诊于综合医院的急诊科或心内科，也常见于内科疾病，尤其是心血管疾病和呼吸系统疾病，易与冠心病、二尖瓣脱垂等病混淆，极易误诊为"心脏疾病"。惊恐障碍患者主观上也常感到躯体及精神状况差，并伴有社会、职业等的功能损害，卫生服务利用率高，也易产生物质滥用、自杀等问题。

根据国外流行病学资料报道，惊恐障碍终身患病率和年患病率分别约为0.5%～4.7%和0.8%～2.7%，女性多于男性。国内近期资料显示，惊恐障碍的终身患病率为0.60%，时点患病率为0.42%。

【病因与发病机制】

(一) 遗传因素　国内外的研究均发现惊恐障碍的一级亲属中的同患人数增多，由此认为惊恐障碍的发生与遗传因素关系密切，一般认为遗传因素对发病具有中等程度的影响。双生子研究提示：同卵双生子中共患惊恐障碍的比例是异卵双生子的5倍。而起病越早的患者家族聚集性的特征也越明显。另外，与惊恐障碍可能相关的候选基因也随着遗传研究的深入逐渐被发现，例如：胆囊收缩素基因及其受体基因、儿茶酚O转甲基酶基因、5-羟色胺2A受体基因等。

(二) 神经通路及影像学研究　Gorman等提出，惊恐障碍涉及杏仁核、海马、丘脑、下丘脑、导水管周围灰质、蓝斑和其他脑干部位。相关的影像学研究证实，惊恐障碍患者存在颞叶结构异常、双侧杏仁核体积减小、而中脑、脑桥及左侧岛叶灰质体积增大、颞上回、中脑脑桥等结构发生改变等。

(三) 神经生化研究　蓝斑核的活动过度可能是惊恐障碍的发病机制之一，研究发现惊恐障碍患者脑内去甲肾上腺素(NE)功能存在亢进，而NE能神经元在脑内含量最多的部位就是蓝斑核，但蓝斑核功能亢进可能涉及脑内多种神经递质及其他物质的综合调节功能受损。其他惊恐障碍的神经生化机制还包括5-羟色胺(5-HT)系统功能亢进、γ-氨基丁酸(GABA)功能不足、促肾上腺皮质激素与皮质醇分泌亢进、地塞米松抑制试验脱抑制、催乳素水平升高等。

(四) 心理因素研究　不同的心理学理论学派对惊恐发作的理论解释并不完全一致。精神分析学派早期，弗洛伊德认为恐惧和焦虑一样，是一个属于自我的情感，用于警告本我存在内在危险，来自于潜意识中禁忌的性驱力被潜意识所压抑。行为学家则更倾向于用对某些环境刺激的恐惧是条件性习得的结果来解释。例如在危险环境中出现心跳加快，此后心跳加快可能成为引发惊恐发作的条件反射。

【临床表现】

惊恐障碍具有突发性、反复性，多发生于青春后期或成年早期，35～40岁为另一发病高峰期。临床上可以表现为多种多样的症状，常见的为无明显原因的急性发作的呼吸困难、胸闷、头晕、心悸、出汗、过度换气、窒息感、震颤伴濒死感等症状，患者往往体验到极大的痛苦，促使他们求助于各综合医院的急诊科或心内科。

典型发作症状：为突然发生的强烈恐惧感，患者有不能忍受的濒死感或失去控制感，同时伴有心悸、胸痛或不适、呼吸短促、颤抖、手足发麻等。心电图往往提示：正常或窦性心动过速。症状约持续5～20分钟，很少超过1小时，一般可自行缓解。发作时意识清楚，事后能完全回忆。

在间歇期，患者常因害怕再次发作而存在预期性焦虑，部分患者由于害怕再次发作时身边无人救助，而不愿外出，包括工作、参加社交活动、旅行、购物等，有明显的躲避行为，继发场所恐惧症。

【诊断与鉴别诊断】

(一) 惊恐障碍的诊断要点

1. 惊恐发作　发作具有不连贯性、不可预测性，并伴随期待性焦虑或行为改变，发作突然开始，迅速达到高峰，发作时意识清晰，事后能回忆。

2. 反复发生　在1个月内至少有3次惊恐发作，或在首次发作后继发害怕再发作的焦虑持续1个月。

(二) 惊恐障碍的鉴别诊断

1. 躯体疾病　躯体疾病有时也可导致惊恐发作，至少需要考虑下列疾病：甲状腺功能亢进、甲状腺功能减退、二尖瓣脱垂、嗜铬细胞瘤等，相关的体格检查和实验室检查可

以帮助鉴别。

2. 抑郁症 抑郁症患者也常常出现焦虑症状，甚至可以伴发惊恐发作，而反复惊恐发作的患者出现情绪问题也是十分普遍的。鉴别主要区分症状出现的顺序以及症状的核心。惊恐障碍的患者往往先出现惊恐发作，继而出现对生活的厌恶，但不会像抑郁症患者那样出现明显的兴趣下降和愉快感缺失。

3. 躯体化障碍 该病也有明显的焦虑和躯体症状的主诉，且实验室检查也是阴性的，但与惊恐障碍的病程特点不同，它不会呈现发作性病程，而往往是持续性的。

4. 物质滥用 戒断反应有时和惊恐发作有些相似，了解既往用药史和尿液毒品筛查会有助于鉴别。

【治疗】

对惊恐障碍的治疗方法大多数采用心理治疗或药物治疗，而两者的联合治疗是目前最为推荐的治疗方式。

（一）心理治疗 目前循证证据支持的有效心理治疗为认知和行为治疗（CBT），其治疗策略包括：①通过想象和行为训练实现对恐惧感的分层暴露；②找出躯体症状与惊恐发作之间的关系；③认知重构；④呼吸训练；⑤放松训练。

（二）药物治疗 药物治疗一线推荐为新型抗抑郁剂（如：选择性5-羟色胺再摄取抑制剂，SSRIs），常用药物包括帕罗西汀、氟西汀和艾司西酞普兰等，一般治疗有效剂量高于其抗抑郁治疗的有效剂量。苯二氮䓬类可作为二线药物选择或短期使用。对于有严重焦虑的患者可以在开始时合并苯二氮䓬类药物治疗，然后逐渐减量，并在抗抑郁剂治疗几周后停用。

（三）联合治疗 无论是在临床上还是统计学上，惊恐障碍的CBT治疗联合药物治疗已被证明优于单一治疗，对于药物疗效欠佳的患者，后续联合心理治疗可能会显现出显著和持久的疗效。

惊恐障碍是一种慢性、易复发的疾病。因此，急性期治疗后需要维持治疗至少6～12个月。

第二节 广泛性焦虑障碍

广泛性焦虑障碍（generalized anxiety disorder，GAD），又称慢性焦虑，是以持续的紧张不安，过分的担心、忧虑为特征，伴有自主神经功能兴奋和过分警觉的一种慢性焦虑障碍。这类患者常常皱着眉头、坐立不安，皮肤苍白，手心出汗。通常病程迁延、难以痊愈并常反复发作。

GAD很常见，在国外的流行病学调查中，GAD的年患病率为2.1%，终身患病率为4.1%，大多发病于20～40岁，女性两倍于男性，老年人群中更常见。此障碍通常开始于儿童或青少年期，但也可以在任何年龄开始，开始时往往就诊于综合性医院的内外科，多数以躯体疼痛、疲乏、抑郁和（或）睡眠障碍为主诉，晚期才求助于精神卫生服务机构，与各种躯体疾病、物质滥用、其他焦虑障碍、心境障碍和人格障碍有着较高的共病率。

【病因与发病机制】

（一）遗传因素 GAD的发病机制中遗传因素也是很重要的一部分，具有中度的可遗传性（约30%）。有研究显示，GAD患者的一级亲属患病风险为19.5%，而对照组的一级亲属患病风险仅为3.5%。

（二）神经生化因素 GAD涉及的神经生化因素包括NE能激活，GABA-苯二氮䓬受体（BZDs）的异常，5-HT调节紊乱等。在焦虑和恐惧的动物模型中，在边缘区和脑干注入BZDs受体激动剂具有抗焦虑作用，因此有人认为GAD可能与BZDs和GABA受体功能异常有关。

（三）神经通路和影像学研究 GAD患者可能存在以杏仁核为核心的恐惧应答异常激活，额叶内侧回和杏仁核参与的调节环路异常，导致对现实恐惧的泛化、条件化和敏感化。在神经结构影像中，有人报道了GAD患者组右侧杏仁核和全杏仁核体积大于正常对照组，功能磁共振研究中，发现GAD组杏仁核活动增强，腹外侧前额皮质和前扣带皮质的活动性也比正常对照组增强。

（四）心理社会因素 行为主义理论认为GAD患者的焦虑和恐惧是对某些环境刺激的条件反射，通过学习获得并强化；认知理论认为信息处理的偏倚是GAD患者的重要病因，包括固有记忆中的威胁性信息偏倚、对信息的选择性注意偏倚、面对矛盾难以决定等，信息加工的持久歪曲导致对危险的误解和焦虑体验。另外，人格因素相当重要，即具有焦虑特质的人往往更容易在一定社会环境因素影响下出现焦虑的表现。

【临床表现】

GAD是以持续的、全面的、无明确对象或固定内容的担心或害怕为特征，对现实中可能发生的某些事过分担忧。这种焦虑与周围任何特定的情境没有关系，如担心自己或亲戚发生交通意外等。这种焦虑、担心或烦恼与现实很不相称，患者常常有恐慌的预感，终日惶惶不安，好像就要大难临头一般。常伴有自主神经功能紊乱症状（多汗、面部发红或苍白等症状），常见性功能障碍和睡眠障碍。一般来说，GAD患者的焦虑症状是多变的，可出现一系列生理和心理症状。部分患者可继发抑郁或其他焦虑障碍亚型，病程多为慢性迁延。

GAD患者的焦虑和烦恼表现为对未来可能发生的、难以预料的某种危险或不幸事件的经常担心，但又不同于"预期焦虑"患者，有时不能明确意识到担心的对象或内容，而只是一种提心吊胆的内心体验（即浮游性焦虑，free floating anxiety），也可能是某一两件非现实的威胁，威胁的对象可以是他自身或亲友的不幸事件。行为表现为搓手、

来回走动、不能安坐等，可见眼睑、面肌或手指震颤、双眉紧锁、疲乏无力等。同时还可表现为易惊吓、易激惹等敏感症状。

【诊断与鉴别诊断】

（一）广泛性焦虑障碍的诊断要点

1. 以持续的原发性焦虑症状为主，经常或持续的缺乏明确对象和具体内容的恐惧或提心吊胆，伴有显著的自主神经症状及运动性不安。患者因难以忍受又无法解脱而感到痛苦。

2. 符合症状标准至少已 6 个月。

（二）鉴别诊断

1. 正常人的应激状态　正常人在应激时会出现焦虑反应，但其焦虑程度及持续时间和现实“刺激”是相称的，且随着应激的消退而减轻。

2. 特定躯体疾病　可表现为与 GAD 相似的症状，例如甲状腺功能亢进，可导致易激惹、坐立不安、震颤及心动过速。相关的体格检查和实验室检查可鉴别。

3. 精神活性物质、酒精、咖啡的滥用　也可导致长期慢性的焦虑，需要仔细地询问用药史，注意戒断反应出现的时间，一般晨起时焦虑特别严重。

4. 抑郁障碍　相对于焦虑症状，其抑郁症状更为严重，同时症状出现的先后顺序不同，在 GAD 患者中焦虑症状先出现，病程较长时才逐渐觉得生活无愉快感，一般无昼重夜轻的情绪变化。

【治疗】

（一）心理治疗　多种心理治疗的方法对 GAD 有效，包括认知重构、呼吸控制、放松训练、心理动力治疗等。治疗中常常聚焦于患者对威胁感知升高、灾难性期待、过分担忧、焦虑的躯体症状等问题。研究发现 CBT 的疗效可能会优于支持性心理治疗和单纯的行为治疗，且在一定程度上有利于降低治疗的脱落。

（二）药物治疗　推荐新型抗抑郁剂药作为一线选择，如 SSRIs、5-羟色胺和去甲肾上腺素双重再摄取抑制剂（SNRIs）等。另外，丁螺环酮、坦度螺酮也可以有效治疗 GAD。药物治疗一般从小剂量开始，1 周后缓慢加量。焦虑症状严重者，可适当合用苯二氮䓬类药物。一种抗抑郁药治疗 8～10 周无明显疗效者，可以换用其他药物。

第三节　社交焦虑障碍

社交焦虑障碍（social anxiety disorder，SAD）又称为社交恐惧症（social phobia）。表现为对社交或表现性活动明显而持久的恐惧。国外的流行病学调查数据显示普通人群中 SAD 终身患病率 10%～13%。该病是一种慢性疾病，其平均病程约为 20 年，自发缓解的可能性不大，只有 1/4 的患者可以恢复正常，1/3 患者社会功能受到明显影响。

SAD 常常发病于青春期，患者在社会交往、职业和生活中处处受限，由于害怕和回避社会交往，继而就业困难，失业率高出正常人的 3 倍；相应的个人事业很难发展，造成经济收入微薄和社会地位低下；生活中常常因此辍学、单身或离婚。部分患者可共病酒滥用或其他精神活性物质的使用，因为短期可缓解其社交焦虑症状。

【病因与发病机制】

（一）遗传因素　在对 SAD 的双生子和家庭的研究中发现，来自遗传因素约为 21%，来自环境因素约为 36%，一般认为 SAD 有轻度到中度的遗传性，是遗传和环境共同作用的结果。

（二）神经生化因素　有学者认为 SAD 患者中枢 5-HT 能反应性水平提高可能与其发病机制有关，研究还发现 SAD 患者的多巴胺 D_2 受体结合力显著低于正常，存在多巴胺调节减少，NE 能激活等异常现象。但是目前 SAD 的生化及药物的作用机制并没有得到阐明，而且存在一定争议。

（三）心理及环境因素　心理成长过程中的环境因素在 SAD 发病机制中也起着非常重要的作用。例如，家庭环境、教养方式、人格特征、羞耻感、自我评价及自尊心、防御方式及应对方式都与 SAD 的发生有关。

【临床表现】

SAD 的核心特征是显著和持久地害怕在社交活动或与人交往时被人关注或得到不良评价，害怕在公众面前出丑或遇到尴尬，伴有回避，或带着强烈的焦虑，同时可以出现躯体症状。这些情况包括害怕在公众场合讲话、进食或写字，害怕与不熟悉的人谈话或被人注视、参加聚会或面试。常见的精神症状包括害怕、恐惧及焦虑。躯体症状包括心跳加快、出汗、发抖、口吃、脸红、肌肉紧张及恶心、腹泻等症状。对 SAD 患者来说，恐惧的社交场景可能是一个，也可以是几个，甚至是几乎所有的社交场合，后者常被称为广泛性 SAD。

【诊断与鉴别诊断】

（一）诊断要点

1. 害怕对象主要为社交场合（如在公共场合进食或说话、聚会、开会，或怕自己做出一些难堪的行为等）和人际接触（如在公共场合与人接触、怕与他人目光对视，或怕在与人群相对时被人审视等）。常伴有自我评价低和害怕批评。

2. 符合症状标准至少已 3 个月。

（二）鉴别诊断

1. 回避性人格障碍　回避性人格障碍主要特点为回避社交，害怕被拒绝或否定，社交退缩，即使是与有亲密关系的人接触也表现为行为拘谨。SAD 与回避性人格障碍

有时难以鉴别，一般认为回避性人格障碍的发生更早，症状更弥散。害羞-社交焦虑障碍-回避性人格障碍是一个从正常到异常的连续行为谱系。

2. 惊恐障碍伴广场恐惧症　这类患者也会出现恐惧感和回避行为，他们担心自己在社交场合出现惊恐发作而导致难堪，一般来说，惊恐发作的诱发情境与SAD不同，惊恐障碍可在任何情境下发作，恐惧的内容也有所不同，SAD害怕别人给予不好的评价和遇到尴尬。而不是害怕会发疯或失去控制。

3. 抑郁障碍　这类患者也可以出现社交退缩和不愿与人相处，但他们的这些表现是由于兴趣和愉悦感的缺失，而不是怕别人的评价。

【治疗】

（一）心理治疗　包括支持性心理治疗、CBT以及动力性心理治疗。其中证据最多的是CBT，常用的技术包括暴露、认知重建和社交技能训练。另外，对SAD患者而言，团体心理治疗效果往往较好，主要有认知行为团体治疗与社交效能训练两种正规治疗方法。

（二）药物治疗　适用于SAD治疗的药物有帕罗西汀等SSRIs类新型抗抑郁药，苯二氮䓬类、5-HT_{1A}受体部分激动剂（丁螺环酮、坦度螺酮）等也可辅助应用。不过，更提倡心理治疗与药物结合的治疗，即药物常常可以控制焦虑症状，起效较快，而心理治疗虽然起效较晚，但疗效持久，患者获得的新的认知方式和社交技能增强了社会适应能力，因此两者的组合可能是目前治疗SAD患者的最佳选择。

第四节　特定恐惧症

特定恐惧症（specific phobia）又称单一恐惧症，是指恐惧局限于特定物体、特定场景或活动，如怕接近某种特殊动物、怕高（恐高症）、怕雷电、怕黑暗、怕飞行、怕封闭的空间（幽闭恐惧）、怕在公共厕所排尿或排便、怕吃某种食物、怕牙医、怕见血或见到伤害。这里，患者的恐惧通常不是物体本身，而是与这些事物接触或遇到这些场景会产生的可怕后果。它可以表现为三个部分：预期焦虑、恐惧以及由此产生的回避行为。一般来说这些患者都知道他们所恐惧的对象其实没有什么可怕的，但仍然十分害怕，恐惧的对象一般较为固定，很少泛化。

该病常起始于童年，动物恐惧症常起始于童年早期，而场景恐惧症倾向于在青春晚期或成年早期起病。在美国的普通人群中，特定恐惧症的终身患病率为11.3%，平均发病年龄在15岁，女性多见，约为男性的两倍。这类患者往往很少就诊于精神卫生服务机构。

治疗提倡药物联合心理治疗，尤其是对单一恐惧场合的暴露和脱敏至关重要。药物推荐主要为SSRIs等新型抗抑郁药。

第五节　强　迫　症

强迫症（obsessive-compulsive disorder，OCD）曾被称为强迫性神经症，是以反复的、持久的强迫观念和（或）强迫动作为主要症状，以有意识的自我强迫与有意识的自我反强迫同时存在为特征，即患者明知强迫症状的持续存在毫无意义且不合理，但不能摆脱，使患者感到痛苦。

【病因与发病机制】

（一）遗传因素　强迫症有显著的家庭聚集性，强迫症患者亲属罹患强迫症的比例（同病率约为50%～70%）明显高于普通人群，而且早发（18岁前起病）强迫症患者亲属患强迫症的比例更高。双生子调查结果也支持强迫症与遗传有关，同卵双生子共患强迫症的比例高于异卵双生子。强迫症的候选基因研究发现其涉及的基因复杂，有多个易感性基因，包括5-HT相关基因[5-HT受体基因、5-羟色胺转运体（5-HTT）基因]、色氨酸羟化酶基因、多巴胺转运蛋白基因、多巴胺受体基因、儿茶酚-O-甲基转移酶（COMT）基因、谷氨酸转运体等均可能与强迫症有关。

（二）神经生化因素　已有的大量研究证据表明强迫症的发病机制与5-HT能的调节异常有关，例如，研究发现随着强迫症状的减轻，脑脊液5-HT代谢产物5-羟吲哚乙酸含量、血小板5-HT浓度均有所下降，而且SSRIs治疗强迫症有效等。目前的研究发现：强迫症患者还可能存在多巴胺能失调，长期给老鼠服用多巴胺拮抗剂喹吡罗产生的行为与人类的强迫检查相似。其他的异常还包括强迫症患者脑脊液中后叶加压素、脑脊液生长抑素、脑脊液催产素异常。

（三）神经通路和影像学研究　一般认为强迫症的神经解剖基础和眶额叶边缘基底神经节环路有关。前额叶，特别是眶额皮质（orbitofrontal cortex，OFC），在强迫症的发生中起着非常重要的作用。功能性脑成像技术（PET、SPECT等）研究发现有些强迫症患者双侧尾状核和眶额皮质外侧代谢率升高，另一项研究发现治疗前强迫症患者扣带回皮质、丘脑与苍白球的葡萄糖代谢显著增高，治疗有效的患者其扣带回的过度活动有下降，即强迫症与眶额-边缘-基底节的功能失调有关。

（四）心理社会因素　从精神分析的角度看强迫性观念总是变相的自我遣责，它从压抑中重现出来，往往与某些性行为或攻击性冲动有关。而继发出现强迫动作是防御“压抑内容重现”的结果。他们往往利用隔离、抵消、反向形成和退行等防御机制来应对那些不被接受的心理矛盾。认知行为理论的观点认为：以特定的环境为条件，由此产生焦虑，患者为了减少焦虑而出现强迫性仪式，如果该仪式有效，则强迫行为可能在以后发生。

【临床表现】

强迫症的临床特点为反复发生的强迫观念或强迫动作或二者都有，导致患者本人内心痛苦，并严重影响社会功能。

1. 强迫观念　指某些思想或想法不断地重复出现，明知没有必要，但无法摆脱，常引起焦虑和痛苦。比如强迫怀疑、强迫联想、强迫性穷思竭虑、强迫回忆等。强迫怀疑：患者对自己言行的正确性反复产生怀疑，如怀疑门窗是否关上；强迫联想：看到或想到一个词句或观念，便不由自主联想起另一个观念或词句，如果联想内容与原意相反，则称为强迫性对立思维；强迫回忆：患者对经历过的事件，不由自主地在脑海中反复呈现；另外还有强迫性害怕丧失自控能力、强迫情绪、强迫意向等。很多强迫观念的内容带有攻击性、性色彩、宗教性，甚至可以是荒诞的。

2. 强迫动作　常是强迫思维导致的不由自主的顺应性行为，企图由此减轻强迫思维引起的焦虑。比如强迫洗涤就是为了减轻怕脏所引起的焦虑而采取的强迫动作。另外，还有如强迫检查、强迫询问、强迫性仪式动作等。

【诊断与鉴别诊断】

（一）强迫症的诊断要点

1. 反复出现的强迫思维或强迫动作，有意识的自我强迫和反强迫并存，二者强烈冲突使患者感到焦虑和痛苦；患者体验到观念或冲动系来源于自我，但违反自己意愿，虽极力抵抗，却无法控制；社会功能严重受损。

2. 符合症状标准至少已 3 个月。

（二）鉴别诊断

1. 精神分裂症　也可出现强迫症状，但这类患者一般对强迫症状不苦恼、无自知力和求治愿望，伴有其他精神病性症状，不伴有明显的焦虑情绪，缺乏强烈的自我控制意向。

2. 抑郁症　强迫症患者往往伴有抑郁症状，区别在于症状出现的顺序，以及主要的临床相。一般抑郁症患者早期出现严重的情绪低落，如鉴别困难优先诊断抑郁症。

3. 强迫性人格障碍　这类患者大多会注重细节、追求完美、刻板固执等，他们一般习惯于自身的行为方式，症状具有自我相容性，缺乏明确的强迫思维或动作，往往能够较好地工作、学习，因社会功能影响不大极少主动就诊。

【治疗】

（一）药物治疗　临床上治疗强迫症的一线药物为 SSRIs 类抗抑郁药，氟西汀、氟伏沙明、帕罗西汀和舍曲林这 4 种药物的有效率为 40%～60%，远高于安慰剂（约 20%）。疗效不佳者，可选择包括氯米帕明、文拉法辛缓释剂、西酞普兰、米氮平、联合使用小剂量抗精神病药物等治疗方案。

（二）心理治疗　包括 CBT、精神分析疗法以及森田疗法等，但证据较多和肯定的治疗方法主要为暴露＋反应预防，以及认知行为治疗。

（三）其他治疗　①MECT：对部分难治性强迫症病例，应用改良电抽搐治疗（MECT）可取得较好的疗效，但目前该项治疗的机制尚不清楚。②经颅磁刺激（transcranial magnetic stimulation，TMS）：一项小样本的研究提示对强迫观念和强迫行为均有改善。③其他：难治性强迫症患者是指经过足量（推荐剂量的上限）、足疗程（一般 8～10 周）的三种 SSRIs 类抗抑郁药治疗无效，对行为治疗无效，且上述治疗至少持续 5 年者。有学者认为对他们可以通过毁损（如射频热凝或 γ 刀）或电刺激（如 DBs）脑内特定神经解剖结构（扣带前回毁损术、内囊前肢毁损术、DBS 植入术等），以达到改善和控制强迫症状的目的。但由于手术适应证目前缺乏统一标准，其远期的不良反应和局限性有待进一步研究，所以仅作为治疗难治性强迫症的最后一种选择。

第六节　创伤后应激障碍

20 世纪 70 年代创伤后应激障碍（post-traumatic stress disorder，PTSD）最初被称为“越战综合征”，主要是由于越南战争期间许多老兵出现了不同程度的应激症状，持续几个月至几年不等，1980 年开始被收录在 DSM-Ⅲ中，表现为对异乎寻常的威胁性、灾难性事件的延迟和（或）持久的反应。近年来，我国突发自然灾害或重大伤亡事件（如地震、交通事故和矿难等）的现场救援和善后处理中也开始重视这类问题，并给予危机干预等处理。

相对于其他精神障碍而言较为特殊的是 PTSD 患者必须要经历或目睹过创伤性事件（必要条件），但不是所有经历过这些事件的人都会发展成 PTSD（非充分条件）。

【病因与发病机制】

（一）遗传因素　近年来在家族研究、孪生子研究及分子遗传学研究等方面的发现均已证实，PTSD 存在一定的基因遗传性。目前被认为与 PTSD 相关的基因包括 5-羟色胺转运体（5-HTT）编码基因（如：5-羟色胺转运基因的 SS 基因型）、多巴胺受体 D_2 编码（DRD2）基因等。

（二）神经生化因素　遭遇重大创伤事件的 PTSD 患者可能存在 5-HT、下丘脑-垂体-肾上腺（HPA）轴、神经肽和内源性阿片类物质等方面的失调。

（三）神经通路和影像学研究　目前认为与 PTSD 最相关的脑区包括前额叶（前扣带回区、胼体下皮质及内侧额叶固有部分）、杏仁体和海马结构。相应的神经通路为：边缘系统活动过度（杏仁核、扣带回）以及对创伤性刺激的皮质反应减弱（前额、Broca 区域）。结构磁共振发现这类患者额叶皮质、前扣带回区、海马的体积减小，功能磁共振研究显示在给予与创伤有关刺激时，PTSD 患者额叶内侧皮

质激活减低或不能激活。

（四）心理、社会因素　对于PTSD患者而言，他们的创伤记忆可以很容易被唤醒，往往还伴有强烈的情绪和感觉，记忆的重现会使患者仿佛又重新经历了一次创伤，他们的记忆可以表现为闯入性记忆和空白性记忆两种类型。

【临床表现】

临床上PTSD最常见的症状有三种：闯入性症状（回闪）、警觉性增高和回避。闯入性症状即对创伤事件的重复体验或梦魇，反复发生触景生情式的痛苦。警觉性增高则表现为易激惹和对周围环境的敏感性增强，整日如"惊弓之鸟"。回避症状则以社会生活退缩为主，患者努力回避能唤起创伤的一切活动或处境。这些症状还伴随着一系列令人痛苦的心理体验，并且这种心理体验长时间存在，继而可以导致共病焦虑、抑郁、物质依赖等多种精神疾患。也可以共病高血压、支气管哮喘等躯体疾病，可伴有认知、主观记忆的能力下降，需要注意的是，PTSD患者的自杀危险性可高达19%。

【诊断与鉴别诊断】

（一）创伤后应激障碍的诊断要点

1. 由异乎寻常的威胁性或灾难性心理创伤，导致延迟出现和长期持续的精神障碍。主要表现为：反复发生闯入性的创伤性体验重现（病理性重现）、梦境，或因面临与刺激相似或有关的境遇，而感到痛苦和不由自主地反复回想；持续的警觉性增高；持续的回避；对创伤性经历的选择性遗忘；对未来失去信心。

2. 精神障碍延迟发生（即在遭受创伤后数日至数月后，罕见延迟半年以上才发生），符合症状标准至少已3个月。

（二）鉴别诊断

1. 器质性精神障碍　重大的创伤事件往往有头部或身体的受伤，因此必须要排除该诊断，器质性精神障碍往往有相应的神经系统体征或意识水平的改变，另外，其精神症状的变化与躯体情况可呈现相关性。

2. 抑郁症　PTSD患者往往伴有情绪问题，故须鉴别。但抑郁症患者一般不会出现"创伤体验的闪回"、持续的警觉性增高和回避行为。

3. 惊恐障碍　这类患者出现的惊恐发作，睡眠差，回避行为等与PTSD有所类似，但惊恐障碍一般并非出现在重大的创伤性事件之后，往往症状的出现不局限于任何特定的情境，具有不可预测性，且一般不会有创伤体验的闪回。

4. 适应障碍　该病也可表现为多个方面的适应不良，但其应激源通常并不严重，在正常经历的范围内，并没有反复的创伤体验。

【治疗】

（一）心理治疗　PTSD患者是在创伤事件之后出现的一种心理状态失衡，如果能及时恰当地给予心理干预，矫正因创伤性事件引发的认知、情绪和行为问题，以达到缓解症状促进康复的作用。常用的心理治疗方式为CBT，包括认知疗法、暴露疗法（分级暴露、延迟暴露、虚拟现实暴露）与应激脱敏训练，应激预防训练、催眠等治疗方式的有效性都已有文献报道。其他的心理治疗方式还包括眼动脱敏和再加工（eye movement desensitization and reprocessing，EMDR）和人际心理治疗等对PTSD也是适用的。

（二）药物治疗　常用的有抗抑郁药（74.3%）、抗焦虑药（73.7%）及抗精神病药（21.3%）。SSRIs类抗抑郁药（如帕罗西汀和舍曲林等）因其疗效和安全性好，不良反应轻，目前已被推荐为治疗PTSD的一线药物。

参考文献

1. 吴文源. 中国焦虑障碍防治指南. 北京：人民卫生出版社，2010.

2. 李凌江，于欣. 中国创伤后应激障碍防治指南. 北京：人民卫生出版社，2010.

3. Gorman JM，Kent JM，Sullivan GM，et al. Neuroanatomical hypothesis of panic disorder，revised. Am J Psychiatry，2000，157：493-505.

4. Grant BF，Hasin DS，Stinson FS，et al. Prevalence，correlates，comorbidity，and comparative disability of DSM-IV generalized anxiety disorder in the USA：results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. Psychol Med，2005，35：1747-1759.

5. Harpaz-Rotem I，Rosenheck RA，Mohamed S，et al. Pharmacologic treatment of posttraumatic stress disorder among privately insured Americans. Psychiatr Serv，2008，59（10）：1184-1190.

第五章　谵妄、痴呆和记忆障碍

李冠军　顾牛范

谵妄、痴呆和遗忘综合征多见于老年人。临床特征随病变部位和严重程度而变化。起病急骤，病变范围广泛者，常表现为谵妄；而进展缓慢者可能逐渐发展为痴呆；记忆障碍突出而其他认知功能相对保持完好属遗忘综合征。上述综合征可以在同一患者身上先后出现，也可并存。下面就痴呆、谵妄、遗忘综合征及其相关疾病的病因、临床表现、诊断和处理等分别加以叙述。

第一节　谵　　妄

24

谵妄（delirium）是表现为意识、注意力、感知觉、思维、记忆、行为、情绪障碍和睡眠-觉醒周期功能紊乱的一组病因非特异性的综合征。可以发生于任何年龄，但以老年人多见。谵妄一般起病急、病程短、病情发展迅速，故又称为急性脑病综合征（acute brain syndrome）。

尽管社区人群中谵妄的患病率仅有1%～2%，但≥85岁老年人群中的患病率可高达14%。综合性医院住院患者谵妄的发病率约为10%～30%，术后或终末期疾病的患者谵妄的发病率更高，约80%的患者在死亡前发生谵妄。

【病因与发病机制】

（一）病因　谵妄是多种因素导致的广泛性脑功能障碍，病因大致可分为三大类：

1. 躯体疾病　谵妄可由多种躯体疾病引发（包括感染），如心肌梗死、心源性休克和心衰的患者由于脑灌注减低导致谵妄；引起脑能量代谢障碍的器官功能不全、内分泌和代谢性疾病均可导致谵妄。

2. 原发颅内疾病　谵妄可以源于各种脑部病变，如感染、肿瘤、脑外伤、癫痫和脑卒中等。脑血管病变引起基底节和丘脑损害时常会引起意识障碍，右侧颞叶、前额叶卒中时也常导致谵妄。

3. 外源性药物　谵妄与药物滥用或药物治疗的不良反应有关。精神活性物质激活多巴胺（DA）能引起激越、幻觉和妄想状态，其临床表现与谵妄类似，而DA拮抗剂如氟哌啶醇对此有效也提示谵妄时存在DA的功能过度；谵妄患者还可能有5-羟色胺（5-HT）系统异常，比如药物所致的5-HT综合征的部分表现符合谵妄的特点；其他受体如N-甲基-D-天门冬氨酸（NMDA）受体、γ-氨基丁酸（GABA）受体的激活也可能与谵妄的发生有关。

精神活性物质戒断后常导致谵妄，如慢性酒精依赖患者停用酒精后可引起震颤谵妄。谵妄的常见病因见表24-5-1。

（二）发病机制　目前对谵妄的发病机制还了解不多。意识状态的维持依赖相关脑结构的完整和正常的功能，其中上行网状激活系统对维持意识清晰起重要作用，皮质是产生意识体验的部位。因此任何疾病状态，只要破坏正常的脑部结构或降低与脑代谢活动有关物质的供给、摄取和利用，均可能引起谵妄。

【临床表现】

（一）症状　常急性起病，主要表现为意识障碍、认知功能障碍和注意力减退。病情具有波动性，有“昼轻夜重”的规律。临床表现常见：

1. 意识障碍　是谵妄的主要症状，患者表现为迷茫，时间、地点和人物的定向力差，时间定向最易受损。注意力的指向、集中、持续和转移能力降低。意识障碍程度可以介于清晰度下降至浅昏迷之间；

2. 感知觉障碍　丰富的幻觉和错觉，多为恐怖性内容。可有感觉过敏，如对声音和光线的刺激特别敏感，也可有感觉迟钝；

3. 思维障碍　思维不连贯，理解、逻辑推理和抽象思维能力减退。可能出现牵连观念和短暂而片段的被害妄想；

4. 情绪障碍　早期多见轻度抑郁、焦虑、易激惹和恐惧，病情严重者可表现为淡漠；

5. 认知功能障碍　认知功能损害严重程度不一、可有明显的波动。语言含混不清，回答刻板或不连贯，常有持续语言。记忆损害以即刻记忆和近事记忆最为突出，好转后对病中表现全部或大部分遗忘；

表 24-5-1　谵妄的病因

原发性颅内疾病	躯体疾病
感染：脑膜炎、脑炎	内分泌功能失调（低下或亢进）
脑外伤：特别是脑震荡	垂体
脑血管意外	胰腺
脑肿瘤	肾上腺
硬膜下、蛛网膜下腔出血	甲状旁腺
癫痫及癫痫发作后状态	甲状腺
药物和外源性有害物质	肝脏：肝性脑病
精神药物	肾脏：尿毒症性脑病
抗精神病药物	心血管疾病：心力衰竭、心脏停搏、心律失常、低血压、休克、高血压等
三环类抗抑郁药	呼吸系统：呼吸衰竭、肺栓塞等
成瘾药物（过量摄入或戒断）	血液系统：贫血
苯二氮䓬类	代谢疾病：低血糖
巴比妥类	营养缺乏：维生素 B_{12}、叶酸、维生素 B_1
苯丙胺、LSD、阿片类等致幻剂	脓毒血症等感染
其他治疗药物	电解质和酸碱平衡失调：低钠血症
抗胆碱能药物、抗癫痫药物、抗组胺药、左旋多巴、抗心律失常药、抗高血压药物、强心苷、麻醉药、西咪替丁（甲氰咪胍）、胰岛素、水杨酸类	手术后状态，中暑，严重烧伤
酒精（过量摄入或戒断）	
有毒物质：一氧化碳、重金属（砷、铅、锰、汞）	

6. 行为障碍　受幻觉、妄想和意识障碍严重程度的影响。多数呈现兴奋躁动，若有恐怖性的幻觉或错觉时，可出现攻击或逃避行为。也可表现为淡漠、迟钝、少语、少动，甚至呈亚木僵状态。如意识障碍比较严重行为障碍常可减轻或消失；

7. 睡眠觉醒障碍　可以表现为白天思睡和晚间失眠，每至午后、夜间意识障碍加剧，也称作"日落现象"。

（二）体征　具有与各种躯体疾病相关的体征，如感染、心脑血管疾病和神经系统疾病相应体征。

（三）神经心理测验　谵妄患者常有明显的计算、注意力和记忆障碍，而语言功能可以正常。临床可以采用数字广度测验、时间和地点定向等项目评价患者的注意力受损状况。由于患者多为急性病程，认知功能损害具有明显的波动性，系统性认知功能测定的临床意义并不大。

【诊断】

根据起病急骤、意识障碍、认知功能障碍和注意力减退等表现以及"昼轻夜重"的特点，一般可诊断。伴有明显躯体疾病、脑部疾病、中毒或药物依赖病史时，有助于诊断。必要时应行脑电图（EEG）检查。谵妄的诊断率较低，临床上约 2/3 的患者未及时诊断。谵妄往往是躯体疾病的预警，应引起重视。

【鉴别诊断】

1. 精神分裂症和躁狂症　谵妄患者可以表现为明显的兴奋、激越、幻觉和妄想，容易与精神分裂症、躁狂症相混淆。但谵妄患者有意识障碍和明显的注意力损害，并有"昼轻夜重"、病情波动的特点，体格检查和实验室检查往往有躯体疾病的证据。EEG 检查可见弥漫性慢波，且与认知功能障碍的严重程度相平行，可资鉴别。

2. 痴呆　一般为慢性进展性病程，临床表现以记忆力和认知功能障碍为主，病情的波动不如谵妄明显，典型的痴呆和谵妄鉴别不难。但谵妄也容易发生在痴呆的基础上，此时谵妄和痴呆的临床表现相叠加，认知功能损害更为严重，给诊断带来困难，鉴别诊断时须加以注意。

【治疗】

谵妄的治疗应采用病因治疗、环境调节、行为干预和药物治疗相结合的方法，应积极控制患者的精神行为障碍。

1. 对因治疗　谵妄的治疗首先是针对病因，治疗各种躯体疾病。给予抗感染、吸氧、输液、补给营养、维生素，保持水、电解质和酸碱平衡。如果谵妄有可能是药物诱发的，应及时停用或调整药物剂量。

2. 支持和改善环境　移走危险物品，确保患者和医护

人员的安全；家属短暂的访视，病室中放置电视机、收音机和日历以及适当的光线有助于患者定向力的恢复；固定的陪护人员、耐心交流有助于缓解患者的紧张情绪；提供眼镜、助听器等可以改善患者的感觉功能缺损，减轻错觉等异常体验。

当谵妄患者表现激越并抗拒治疗时，须对患者采取适当的约束，待病情好转后应及时解除约束，长时间的约束可能会增加死亡率。

3. 对症治疗　主要是控制各种精神症状，选用安全有效的抗精神病药治疗。美国精神病学会（the American Psychiatric Association，APA）的谵妄治疗指南将氟哌啶醇作为谵妄的一线治疗药物，认为氟哌啶醇具有半衰期短、无活性代谢产物且几乎无抗胆碱能活性、直立性低血压发生少、镇静作用较弱、使用方法（可口服、肌注甚至静脉注射）较灵活等特点。

APA 的指南认为一般可以 1～2mg，每隔 2～4 小时注射 1 次，老年患者以更低的起始剂量，如每隔 4 小时用 0.25～0.5mg，对持续激越的患者需要滴定至较高剂量。应个体化给药并常规监测 ECG，有氟哌啶醇等引起 QTc 延长和尖端扭转室性心动过速的报道，如果患者的 QTc 超过 450ms 或与基线相比延长超过 25%应请心脏科医生会诊或停用药物。

有研究显示氟哌啶醇能降低手术后老年患者谵妄的风险，给予 430 例股骨颈骨折老年患者（>70 岁）预防性口服氟哌啶醇 1.5mg/d 或安慰剂直至手术后 3 天，结果提示尽管氟哌啶醇未明显降低谵妄的发生率，但能明显缩短谵妄的病程和平均住院天数且安全性较好。

症状较轻的患者也常口服小剂量喹硫平（12.5mg，2 次/天）、利培酮（0.5mg，2 次/天）或奥氮平（2.5mg，每晚 1 次）等。可酌情调整至症状控制并能耐受的剂量，病情稳定后及时减量或停药。应避免选用低效价的传统抗精神病药物。

苯二氮䓬类药物可用于酒精或镇静催眠药的戒断引发的谵妄，这类药物可能加剧认知功能损害，应慎用。

4. 预防　谵妄的病因复杂，影响因素较多，可尝试通过改善环境和临床医疗措施加以预防。

【病程与预后】

谵妄多为急性病程。谵妄延长住院时间、增加并发症和死亡风险，预后常取决于其基础疾病的严重程度，伴有严重疾病或严重认知功能损害者常预后不佳。大约有 50% 的患者在接受治疗后 4 周或更短的时间内恢复正常，25% 可能死亡，其余 25%病情改善但出现痴呆。

第二节　痴　　呆

痴呆（dementia）是获得性、较严重和进行性认知功能障碍，伴明显的社会生活功能受损和不同程度精神行为症状（behavioral and psychological symptoms of dementia，BPSD）的一组综合征。多缓慢起病、病程长，故又称"慢性脑病综合征（chronic brain syndrome）"。最常见病因为阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）和脑血管病。

【临床表现】

痴呆大多缓慢起病，其临床表现主要分为认知功能损害、社会生活功能减退、精神行为症状以及神经系统症状和体征几部分。

1. 认知功能损害

（1）记忆障碍：是痴呆的核心症状，早期即可见突出的记忆障碍，主要累及近事记忆，记忆的保存和学习困难，掌握新技能的能力下降，此时对日常生活虽有影响但不严重。随着病情的进展，近事记忆障碍加剧，远事记忆逐渐受损。严重痴呆患者的近事、远事记忆均严重受损，严重影响其社会生活功能。患者对其记忆障碍常缺乏自知力。

（2）视空间感知障碍和定向障碍：表现为对空间结构的辨认障碍，比如在熟悉的家中找不到自己的房间，外出常迷路等。简单的神经心理测验如画钟测验、几何图形的临摹等能发现视空间感知障碍。

定向力障碍，可以出现时间、地点、人物以及自我定向障碍，尤以时间定向障碍出现较早。

（3）语言障碍：如 AD 患者早期可出现找词困难、语义障碍，表现词不达意或赘述。随病情进展可出现各种类型的失语，晚期患者可以表现为言语不能或缄默状态。

（4）失用：患者不能完成自主的、有一定技巧的复合动作，如洗漱等日常生活、使用工具和家电等。随病情加重生活完全不能自理。

（5）失认：指难以识别或辨别各种感官的刺激，可分为视觉失认、听觉失认等。视觉失认较常见，如视物失认、颜面失认，患者认不出熟悉的物品，认不出家人和自己的外貌等。

（6）执行功能障碍：执行功能（executive function）障碍是痴呆的常见表现，执行功能包括动机、抽象思维、复杂行为的计划和组织等高级认知功能，如受损表现为日常工作能力、组织、协调和管理能力下降。

2. 社会生活功能损害　社会生活功能明显受损是痴呆诊断的必备条件。早期痴呆患者的日常生活能力一般无明显损害，但统筹、计划和决策能力明显下降，工作能力下降。随着痴呆的进展、认知功能损害的加重，逐渐出现日常生活不能自理。晚期痴呆患者出现大小便失禁，卧床不起，生活完全依靠照料者。

3. 精神行为症状　痴呆患者几乎都会出现持续或片段的精神行为症状。早期常见焦虑、抑郁症状甚至消极意念。以后可以出现幻觉和妄想，常见被窃妄想，常怀疑东西被窃或被藏匿，被害和嫉妒妄想也较常见。患者情绪不稳、

易激惹，可出现抗拒和攻击行为。部分患者有活动异常和饮食障碍等。

某些痴呆类型具有相对特异的精神行为症状表现，如路易体痴呆（LBD）患者早期多见幻视；而额、颞叶痴呆（FTD）的人格改变更为明显，表现为情感淡漠、行为退缩、自私、生活邋遢、捡拾垃圾、言语粗俗、违反社会伦理道德的行为。

精神行为症状的出现会加剧认知功能衰退，明显增加照料者负担，这也常是痴呆患者就医和住院的原因之一。

4. 神经系统体征　AD在疾病的早期可能没有明显的神经系统体征，但AD晚期、VD、LBD、亨廷顿病痴呆和帕金森病痴呆多伴有明显的神经系统体征。可表现为额叶释放现象（吮吸反射、强握反射等）、锥体外系症状（肌张力障碍和震颤等）、顶叶症状和体征（Gerstmann综合征），一般痴呆程度越重神经系统症状和体征越明显。

【治疗、预防与预后】

治疗手段包括：促认知药物改善或减缓认知衰退，以及处理精神行为症状和采取一定的神经保护对策等。目前AD等变性疾病尚无确切的预防措施，积极治疗和预防高血压、糖尿病、高血脂等慢性疾病有助于预防血管性痴呆。痴呆预后不佳。

第三节　阿尔茨海默病

Alois Alzheimer在1907年报道一名56岁女性病例，表现为快速进展性的记忆丧失、存在被害妄想，住院后出现定向障碍、言语困难（说、写和命名）、也无法学习。尽管存在严重的认知缺损，患者的神经系统体征基本正常，尸体解剖发现脑萎缩、神经纤维缠结改变以及神经元老年斑的病理改变。以后人们将这类疾病命名为阿尔茨海默病（Alzheimer's disease，AD）。

随着人均寿命的增加，AD已成为常见的痴呆类型，约占全部痴呆患者中的50%。65岁以上老年人中，AD的年发病率约为1%，随着年龄的增加患病率增高，年龄每增加5岁，AD的患病率约增加1倍。尽管不同国家地区的流行病学结果有差异，但AD作为老年期多发疾病却是不争的事实。

AD的病因和发病机制复杂，目前并不十分清楚。通常认为与基因突变、Aβ的沉积、胆碱能缺陷、tau蛋白过度磷酸化、线粒体缺陷、神经细胞凋亡、氧化应激、自由基损伤及感染、中毒、脑外伤和低血糖等有关。

AD的危险因素包括年龄、性别（女性高于男性）、受教育程度、脑外伤，AD也与遗传、甲状腺功能减退、接触重金属、有毒化学物质和有机溶剂等有关。其他如脑血管病、糖尿病以及老年期首发的抑郁症也是AD的危险因素。

【病因、病理与发病机制】

AD的病理改变都可见于“正常”老年人，只是病变的程度和范围不同。主要表现为：①大脑皮质、海马、杏仁核和丘脑中大量的老年斑；②大脑皮质和海马存在大量的神经纤维缠结（NTF），存在NTF的神经元多呈退行性变化；③AD患者存在脑膜和皮质小血管淀粉样斑块沉积，沉积严重可以影响血供；④在海马部位常可见颗粒样空泡变性及大量的平野（Hirano）体；伴随上述病理变化导致了大量神经细胞脱失；⑤AD患者神经元的退行性变和脱失使大脑重量减轻和体积缩小，额叶、顶叶和颞叶皮质萎缩，杏仁核、海马和海马旁回受累可能更加明显，白质和深部灰质的体积缩小。

【临床表现】

1. 症状表现　AD通常隐袭起病，慢性持续进展性病程。AD患者具有认知功能减退、精神行为症状和社会生活功能减退等，符合痴呆的一般规律。

（1）轻度AD　以近事记忆障碍为主，学习能力下降，语言能力受损。不能合理地理财、购物，基本生活尚能自理。早期可见抑郁、焦虑和淡漠等症状。

（2）中度AD　近事记忆障碍加剧，远期记忆也受损。语言功能明显损害，理解能力下降。生活需协助料理，可出现大、小便失禁。此期患者的精神行为症状较突出，以激越、幻觉、妄想和攻击行为为主。

（3）重度AD　各项功能均严重受损，活动能力减退，逐渐卧床，大小便失禁，饮食困难，生活完全依赖护理。患者多见营养不良，可出现褥疮、肺炎等并发症。此时精神行为症状可以减轻或消失。

可参照患者的认知损害、生活功能水平和神经心理测验结果作出疾病严重程度的判断。临床上也常以轻、中度或中、重度来区分。

2. 体格检查　轻、中度AD患者躯体一般状况比较好，常无明显的神经系统体征。重度患者最明显的神经系统体征是肌张力增高、四肢屈曲性强直，可以出现原始性反射，如强握反射、吸吮反射等。可见虚弱、消瘦或其他并发症的表现。

3. 实验室检查和影像学　目前尚无特异性的生化标志可以用于确诊AD。脑脊液（CSF）中Aβ和tau的测定有助于AD的诊断。

CT和MRI适用于排除其他原因所致痴呆，对AD的诊断和鉴别诊断很有价值。AD患者表现为额叶、颞叶、顶叶和海马等部位的萎缩。

4. 神经心理测定　简明精神状态检查表（MMSE）常用于AD的筛查和判断痴呆的严重程度。因有时会明显低估患者认知损害的程度，故评分正常也不能完全排除AD的诊断。ADAS cog常用于评价轻、中度AD的认知功能

损害，严重损害量表(SIB)可以用于重度患者认知功能的评估。其他一些评定精神行为和生活功能的量表可用于AD的辅助诊断和疗效评估。

【诊断、鉴别诊断】

目前AD的诊断应以临床表现、影像学、神经心理测验等结果依据诊断标准作出。鉴别诊断应注意：

1. 正常衰老　约25%～30%老年人有轻度记忆障碍的主诉，多为良性老年性健忘症(benign senile forgetfulness)，也称增龄性记忆损害。这类记忆障碍进展缓慢，通过提示可以改善，借助一些弥补措施一般不影响生活。良性健忘的诊断应慎重，研究发现部分病例随访后实为病理性，如AD早期。早期AD患者也常表现为记忆障碍，此时须结合临床、影像学、神经心理测验予以鉴别，鉴别有困难时须密切随防。

2. 轻度认知功能损害(MCI)　MCI是一组复杂的临床综合征，目前多认为MCI尤其是记忆型MCI实质上是AD的前期表现，两者之间只是严重程度不同，而无本质区别。在目前仍保留MCI概念的前提下，鉴别应注意MCI患者表现为主观或客观(如知情者提供病史，神经心理测验发现)记忆下降，一个或多个认知功能域的损害，但并不因此明显影响日常生活功能，生活功能损害较轻是鉴别的要点。

3. 血管性痴呆(vascular dementia，VD)　VD也是常见的痴呆类型，一般发病较急、有脑血管病史或伴有脑血管病危险因素，并且痴呆的发生和脑血管病密切相关。典型VD患者具有阶梯样恶化的波动病程，认知功能损害可呈“局灶性”，早期人格保持相对完好，情绪不稳较为突出，脑影像学检查和HIS缺血指数对诊断具有重要价值(表24-5-2)。

表24-5-2　AD与VD的临床鉴别要点

项　目	AD	VD
发病年龄	较晚	较早
起病形式	隐袭	较快
病程	缓慢进行性恶化	阶段性恶化
病史	常无高血压、脑卒中病史	常有高血压、脑卒中病史
认知功能	全面损害	局灶性
定位体征和症状	常无	常有
CT/MRI	脑萎缩，无或少见梗死灶	常无明显萎缩，可见梗死灶
HIS评分	<4分	≥7分

4. 路易体痴呆(LBD)　典型的LBD患者发病较急、进展快，具有波动性病程，视幻觉和自发的帕金森综合征多见，常在病程的早期出现谵妄。使用抗精神病药物很容易出现锥体外系不良反应。肯定的LBD诊断须依赖病理，目前临床诊断率较低。

5. 额、颞叶痴呆(FTD)　FTD患者一般在50～60岁年龄段发病。早期即可出现执行功能障碍、明显的人格改变和行为异常，表现脱抑制行为和情感反应迟钝等，可有明显违反伦理、道德的行为。患者的记忆损害一般并不严重，这点与AD明显不同。匹克(Pick)病是一种特殊类型的FTD，表现为额叶和(或)颞叶皮质的明显萎缩，病理发现特征性的匹克包涵体。

【治疗】

AD治疗困难，目前以对症治疗和替代治疗为主。药物治疗主要包括促认知药物(胆碱酯酶抑制剂、NMDA受体拮抗剂等)治疗，另外就是精神行为症状的治疗，一般多使用抗精神病药物。

1. 促认知药物

(1) 胆碱酯酶抑制剂(AChEI)　目前是AD药物治疗的主要手段。常用多奈哌齐(donepezil)、利斯的明(rivastigmine)和加兰他敏(galantamine)等。以多奈哌齐为例，起始剂量为5mg，1次/日，1个月后加至10mg，1次/日。目前国内也常用石杉碱-甲(huperzine-A)0.05～0.1mg，3次/日。

AchEI能改善患者的认知功能、生活功能和精神行为症状，比较适用于轻、中度AD患者，也可用于重度AD患者。AchEI治疗时应尽早并使用能耐受的较高剂量。几种AchEI的总体疗效接近，由于药物作用机制不完全相同，故如果一种药物无效可尝试换用其他药物。常见的不良反应包括恶心、呕吐和腹泻等胃肠道反应，其他还有体重下降、失眠、心动过缓和乏力等。

(2) N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)拮抗剂　目前批准用于中、重度AD治疗的药物是美金刚(memantine)，起始剂量为5mg，1次/日；2周后加至10mg，1次/日；最大剂量可至20mg，1次/日。荟萃分析显示美金刚对AD患者的认知功能、生活功能和精神行为症状均有疗效，不良反应较少。

2. 精神行为症状的治疗　约80%以上的AD患者存在不同程度的精神行为症状，严重时需进行干预。对于难以控制的精神病性症状和激越，常需药物治疗，多选择非典型抗精神病药。如利培酮(0.5mg，1次/日，起始，可用至

1～3mg/d）、奥氮平（2.5mg，1次/日，起始，可用至5～10mg/d）和喹硫平（12.5mg，2次/日，起始，可用至100～300mg/d）等。这类药物比传统抗精神病药物安全，锥体外系反应少，但仍须注意药物可引起镇静、心脑血管风险等不良反应。故应使用最低的有效剂量，待患者的精神症状和行为紊乱缓解后及时减量或停药。

目前所有的抗精神病药均未获得用于治疗AD患者精神行为症状的适应证，有报道称非典型抗精神病药的使用可能增加痴呆患者的死亡率，因此使用这类药物前应权衡利弊，充分的知情同意非常必要。

AD患者常伴有焦虑、抑郁症状，此时可使用新型抗抑郁药如SSRIs，其中以艾司西酞普兰、西酞普兰和舍曲林最为常用，因为它们对受体的选择性高，药物相互作用少，用于老年人较为安全。常见不良反应为胃肠道反应、烦躁、头痛和失眠等，均较轻，容易耐受。

【预防与预后】

目前AD病因不明，无确切的预防措施。可以加强脑和身体的锻炼，积极治疗和预防高血压、糖尿病、高血脂等与AD的发病有关的慢性疾病，及时干预老年抑郁症和应激等精神卫生问题可能有益。

AD作为进展性疾病，目前缺乏根本的治疗，预后不佳。平均病程约为7～10年，生存期受发病年龄、躯体疾病以及治疗、护理水平等因素的影响。

本节内容可与神经系统疾病中的相关章节对照阅读。

第四节 遗忘综合征

遗忘综合征（amnestic syndrome）系一组以记忆损害为主的局灶性认知功能障碍。患者意识清晰，突出的临床表现为近事记忆障碍、学习困难和虚构，对新近接触过的人名、地名和数字，最易遗忘，为了弥补这些记忆缺陷，常产生错构（确有其事，但时间和地点等不符）和虚构（纯属杜撰）。这一综合征原先被认为是慢性酒精中毒的特征性症状，曾定名为柯萨可夫综合征（Korsakov syndrome）。后发现脑外伤、脑血管病变、缺氧和脑肿瘤等也能引起遗忘综合征。遗忘综合征相对少见，目前尚无确切的发病率和患病率资料。

【病因与发病机制】

记忆一般可以分为即刻记忆、短时记忆和长期记忆。记忆过程从识记事物起始，在识记阶段信息的保持时间非常短暂，仅1～2秒，而短时记忆过程中的信息约维持30秒至数分钟，如果不能转为长期记忆，信息就会丢失。信息通过固化（consolidation）过程来储存形成长期记忆，长期记忆的形成是一种依赖蛋白质合成和树突连接发育的生物化学过程。以上任何生理过程的异常均会导致记忆障碍。与记忆有关的主要神经解剖结构是额叶、间脑和中颞叶结构，如海马、乳头体和杏仁核，尽管这些结构的双侧损害常引起遗忘，但是单侧性、尤其是左侧半球损害也会导致遗忘。其他如前额叶损害可能与遗忘的虚构和淡漠等表现有关。

遗忘综合征最常见的病因是长期大量饮酒引起维生素B族缺乏，造成间脑和颞叶结构如乳头体、海马、穹隆和视丘内侧核群等损害，引起遗忘。吸收不良综合征或严重营养不良引起的维生素B_1（硫胺）缺乏也可导致本症。其他能引起记忆相关结构损害和与记忆有关的神经递质代谢异常的病变均能导致遗忘。遗忘综合征常见的病因见表24-5-3。

表24-5-3 遗忘综合征的病因

病因
Korsakoff综合征
脑外伤（脑震荡或挤压）
缺氧
心脏骤停
窒息
溺水
一氧化碳中毒
脑血管病变
双侧海马梗死
占位病变
颅内肿瘤
脓肿
蛛网膜下腔出血
颅内感染
单纯疱疹性脑炎
结核性脑膜炎
癫痫
器官（如心脏、肝脏和肾脏）功能不全
精神活性物质或中毒
抗胆碱能药物
苯二氮䓬类
重金属
电抽搐治疗后
一过性全面遗忘
心因性遗忘

【临床表现】

遗忘综合征主要表现为记忆减退，可以是顺行性遗忘或逆行性遗忘。患者的近期记忆明显受损，而远期记忆和即刻记忆可以保持。患者常通过虚构来掩饰其记忆损害。严重的患者可以有时间、地点定向障碍，而人物定向往往不受影响。患者通常对自己的疾病缺乏认识，也可以出现程度不一的性格改变。

起病形式依病因的不同而有所差别，如脑外伤后往往是急性起病，而维生素B_1缺乏所致的遗忘往往是缓慢起病。电抽搐治疗、使用苯二氮䓬类药物和癫痫引起的记忆

24

障碍可以是短暂的，并常能完全恢复。而头颅外伤、一氧化碳中毒、单纯疱疹病毒性脑炎等可引起持久的遗忘。

【诊断】

在诊断遗忘综合征前应首先排除其他引起记忆障碍的原因，如常见的正常老龄、痴呆和谵妄等。患者必须具有记忆和学习能力损害，同时其他方面的认知功能基本保持完好。

【鉴别诊断】

如能诊断遗忘综合征，应作以下鉴别：

1. 柯萨可夫综合征(Korsakoff syndrome) 是常见的遗忘综合征，表现为严重的顺行性遗忘和学习受损。这类患者记忆再现和对新事物的学习能力严重受损，学习困难或不能学习。可出现虚构，通过虚构事实的方式来填补记忆空缺。患者执行动作的能力保持完好，甚至能完成复杂的动作，一般智力、感知觉和语言能力正常。

柯萨可夫综合征多发生在(Wernicke)脑病之后，维生素 B_1 的缺乏是其直接原因，如果在 Wernicke 脑病急性期及时补充维生素 B_1 可以预防柯萨可夫综合征的发生。

2. 谵妄 谵妄患者的记忆损害更多是由于注意力和其他认知过程受损所致，而非遗忘。谵妄一般起病急，表现为意识障碍，可有明显的紧张、激越等行为异常，常伴有丰富、生动的视幻觉，症状有明显的波动性，可有"晨轻夜重"的规律。

24

3. 心因性遗忘 多见于严重的创伤性生活事件后出现的局限性或选择性遗忘，遗忘的内容与创伤事件密切相关，甚至出现自我身份识别能力的丧失，通常没有学习和回忆困难。

4. 增龄性记忆损害 有两类与年龄相关记忆损害，一类是与年龄本身相关的轻度记忆损害，主要表现为与年轻人相比记忆测验的分值偏低，记忆困难的严重程度足以损害日常生活功能，但能排除痴呆和其他躯体或精神疾病引起的记忆障碍，增龄性记忆损害并非真正的遗忘或痴呆的前驱症状。另一类与年龄相关的记忆损害是 MCI，表现为记忆测验的分值不仅低于年轻人同时也低于同龄的老人，存在认知功能减退但尚未达痴呆程度，MCI 可能是痴呆的前期表现。

5. 癫痫发作后遗忘 有明确的癫痫病史，在一次发作后出现遗忘，脑电图检查常有一定价值。

6. 痴呆 多为慢性病程，除记忆障碍以外还有明显的失语、失用、失认和执行功能等认知功能障碍，社会生活功能明显受损。

7. 抑郁症 抑郁症患者可主诉记忆力下降，甚至客观的记忆检查也较差。抑郁症患者具有明显的情感低落、兴趣减退、自责和自我评价下降等抑郁症状群，经治疗抑郁症状缓解后记忆也恢复正常，一般不难鉴别。

8. 电抽搐治疗后遗忘 继发于电抽搐治疗的遗忘在精神科也比较常见，典型表现是对治疗前约 5 分钟事件的逆行性遗忘和对治疗后约 5 小时的顺行性遗忘。遗忘可持续至治疗后的 9 个月，患者通常对这种记忆损害十分敏感，但目前尚无证据肯定电抽搐治疗会导致持续性遗忘。

9. 一过性全面遗忘 这是遗忘综合征的一种特殊表现形式，其特点是突然发生的逆行性和顺行性遗忘，一般在 6～24 小时内恢复。发病可能与海马和间脑结构的一过性缺血有关。一过性全面遗忘一般趋向于完全缓解，但约 20%的患者可能再次发作。

10. 其他原因引起的记忆障碍 如药物和毒性物质引起的遗忘，摄入镇静药(苯二氮䓬类)、麻醉药、抗焦虑药、抗癫痫药和抗心律失常药的患者可能出现记忆障碍，通常发生在药物长期大量使用时，如果停药可能恢复。损害记忆的其他毒性物质包括一氧化碳、有机磷和有机溶剂，长期暴露于此类毒性物质下会损害记忆。

【治疗与预后】

及时针对病因治疗。记忆功能是否恢复要视其原发病而定。对于增龄性的记忆损害，可以采用笔录等简单的方法加以弥补。抑郁患者在抗抑郁治疗后记忆常有改善。对于如脑震荡或癫痫导致的遗忘，及时治疗会有所好转。

1. 针对病因治疗 停用影响记忆的药物，停止接触毒性物质。

2. 补充维生素 B_1 对于 Korsakoff 综合征患者应补充大剂量维生素 B_1，首先 100mg 肌注 3 天，接着每天口服 100mg 直至维生素 B_1 缺乏得到改善。

3. 促认知药物 目前常用于痴呆治疗的药物大都可以用于记忆障碍的治疗，可能有效(参见"本章第三节阿尔茨海默病")。

4. 其他治疗 采用认知复原技术(cognitive rehabilitation techniques)、精神动力学治疗和认知行为治疗可以使损害的记忆得到改善。对患者和家庭成员的宣教也是治疗的一部分。

参考文献

1. 赵瑛，肖世富. 老年神经精神病学. 上海：第二军医大学出版社，2005.

2. 江开达. 精神病学. 北京：人民卫生出版社，2005.

3. Ebert MH，Loosen PT，Nurcombe B. CURRENT Diagnosis & Treatment in PSYCHIATRY. 北京：人民卫生出版社，McGraw-Hill，2000.

4. Brown TM，Boyle MF. ABC of Psychological medicine Delirium. BMJ，2002，325(21)：644-648.

5. Cumming JL. Alzhermer's disease. N Engl J Med，2004，351(1)：56-67.

6. CME Institute of Physicians Postgraduate Press. New Paradigms in the Treatment of Alzhermer's Disease. J Clin Psychiatry，2006，67(12)：2002-2013.

第六章　精神活性物质所致精神障碍

王立伟

精神活性物质(psychoactive substance)系人体摄入后会产生明显的精神效应，而且长期使用会对健康造成不利影响的物质。在精神活性物质的使用过程中或使用后产生的精神障碍称为精神活性物质所致精神障碍(mental disorders induced by neural reactive substance)。国际疾病分类(ICD-10，1992)中列举了九类有代表性的精神活性物质：酒类、阿片(鸦片)类、大麻类、镇静催眠药、可卡因、其他中枢兴奋剂(可卡因除外)、致幻剂、烟草、挥发性溶剂。值得重视的是，近年来全球呼吁公共场合禁烟，我国政府和卫生行政部门亦在各地推广宣传戒烟等促进健康的活动。鉴于本章节侧重所致精神障碍内容，因此有关烟草等少见的精神活性物质所致精神障碍不再详述，但并不表明不重要。

反复、不适当地使用精神活性物质，并造成明显的功能受损和精神痛苦，被称为精神活性物质滥用(简称物质滥用，substance abuse)。这些物质中，有些可作为药物使用，又称"药物滥用"(drug abuse)。滥用可以是本人擅自使用的结果，也可能是医生处方不当所致。精神活性物质使用一段时期后，如使用者觉得无法停止使用，否则会引起心理和生理上的不适，称为物质依赖(substance dependence)。此时，使用者对依赖物质的强烈渴求和所驱使的行为，以及对依赖物质的耐受性的增高称为依赖综合征。

除了依赖综合征，物质依赖者还可出现急性中毒，戒断综合征以及其他精神障碍，如焦虑障碍、抑郁症和心情恶劣障碍等，还往往伴有人格障碍。

第一节　酒精中毒和酒精依赖

酒精中毒(alcoholism)指饮酒所致的精神和躯体障碍。酒精依赖(alcoholic dependence)指慢性酒精中毒者一旦停饮，产生的一系列戒断症状。实际上酒精依赖者经常处于中毒状态中。

我国酒精中毒的发病率比西方国家为低，但近年来有增高趋势。酒精为亲神经物质，对中枢神经系统有抑制作用。一次大量饮酒产生的醉酒状态就是常见的急性酒精中毒。长期大量饮酒可导致大脑皮质、小脑、脑桥和胼胝体变性，肝脏、心脏、内分泌腺损害，营养不良，酶和维生素缺乏等。

各种酒类均可致依赖，但酒精浓度高的烈酒，较易成瘾。酒精依赖的速度较慢，慢性酒精中毒的形成常有10年以上的饮酒史。酒类与镇静催眠药可有交叉耐受性，有些酒精依赖者可伴有催眠镇静药依赖。

【临床表现】

酒精依赖综合征有以下特征：①不可克制的饮酒冲动；②有每日定时饮酒的模式；③对饮酒的需要超过其他一切需求；④对酒精耐受性的增高；⑤反复出现戒断症状；⑥只有继续饮酒才可能消除戒断症状；⑦戒断后常可旧瘾重染。

最常见的戒断症状为四肢与躯干的急性震颤，患者不能静坐或稳定地握杯，易激动和惊跳，常见恶心、呕吐和出汗。若给予饮酒，上述症状可迅速消失，否则会持续数天之久或进一步发展，可有短暂错觉、幻觉，视物变形，发音不清或狂叫，随后可出现癫痫发作，一般2～3天后可发生震颤谵妄。

慢性酒精中毒者常有人格改变，如变得自私、乖戾，对工作和家庭不负责任，终日嗜酒如命，常有说谎、偷窃等违纪行为。患者常伴有躯体疾患，包括慢性胃炎、肝硬化、吸收不良综合征、周围神经炎及心肌损害等。

慢性酒精中毒常见的精神障碍有以下几种类型：

(一) 震颤谵妄(delirium tremens)　为慢性酒精中毒者突然停酒后或减少酒量时出现的急性精神障碍。患者表现为意识模糊，兴奋、惊恐与幻视，伴有发热、多汗、血压升高、心动过速、舌唇和四肢粗大震颤及瞳孔散大。严重时可有抽搐发作。实验室检查可见白细胞增高，血沉增快及肝功能损害。发作一般持续3～4天，症状于夜间加剧，一般以熟睡告终，醒后可完全恢复，对谵妄经过不能回忆。一般经过支持治疗均可迅速好转。严重谵妄患者可用氯丙嗪肌注或静脉滴注。少数患者可死于心力衰竭，或转为Korsakov综合征。

（二）柯萨可夫综合征（Korsakoff syndrome） 为慢性酒精中毒的后遗症，临床特征为近事遗忘、定向障碍和虚构，判断障碍和情绪欣快。酒精中毒所致的本综合征，被认为是营养不足和维生素 B_1 缺乏所致，但很少能完全恢复。

（三）酒精中毒性偏执状态（alcoholic paranoid state） 慢性酒精中毒患者常表现为嫉妒妄想，也可见被害妄想。

【治疗】

需要根据每个患者主要的医学、心理和社会需求，制订具体的治疗方案。表 24-6-1 简要地列举了酒精中毒（也适合于药物依赖）治疗的 4 个阶段，以及各阶段存在的主要问题和解决方案，供参考。

表 24-6-1　酒精中毒和药物依赖的治疗方案

阶段	主要问题	治疗措施
第 1 阶段（急性危机）	医学：胃肠道出血（如酒）；心绞痛（可卡因）；昏迷（鸦片）	医疗干预：包括住院治疗
	心理：幻觉症（酒、LSD、兴奋剂）；妄想症（PCP、大麻、兴奋剂、酒）；自杀观念（兴奋剂、酒、LSD）	精神科干预：包括住院治疗
	社会：家庭暴力（酒、兴奋剂、PCP）	精神科干预：包括住院治疗、家庭治疗、家访、有关家庭暴力方面的咨询
第 2 阶段（戒除物质滥用）	医学：震颤谵妄（酒）；癫痫发作（苯二氮䓬类）；胃肠道不适（鸦片）	各种戒毒、医疗干预
	心理：否认；担心健康；紧张性生活事件	咨询；短程心理治疗；戒毒自助组织
	社会：吃住问题；经济困难	咨询；社会服务机构的介入
第 3 阶段（物质滥用的后果）	医学：慢性病；营养不良	医疗干预；补充维生素、合理饮食和锻炼；戒酒硫治疗（酒）美沙酮（鸦片）；纳曲酮（鸦片）
	心理：否认；抑郁；负疚感；紧张性生活事件；对酒或毒品的渴求	咨询；短程心理治疗；抗抑郁剂；行为纠正技术
	社会：家庭问题，住房，就业，法律问题；孤独；无聊	咨询；社会服务系统的介入；家庭治疗；娱乐治疗；自助组织；过渡住所（halfway house）
第 4 阶段（关注素质因素）	医学：遗传因素	咨询
	心理：神经质和人格障碍；心境障碍；精神分裂症	长程集体心理治疗；抗抑郁剂；抗精神病药；社区康复；个别心理治疗
	社会：社会文化和家庭的影响	咨询

轻症患者应立即戒酒。如酒精依赖已深，以往曾发生癫痫、谵妄、幻觉等戒断反应，可予安定口服或肌注。

国外曾应用行为疗法戒酒，在接触酒类的同时，应用阿扑吗啡或依米丁，以产生恶心、呕吐；也有服用戒酒硫（antabuse），使酒的氧化停滞在乙醛阶段，引起恶心呕吐、大汗、心悸和难受的“濒死感”，从而建立厌恶酒类的条件反射。

要达到长期戒酒的目的，主要须了解患者形成酒精依赖的心理社会因素，因人而异地采取措施，使患者树立戒酒的信心和决心。戒酒时应对其慢性中毒症状作对症处理。

第二节　药物依赖

能产生依赖性的药物很多，主要包括镇静催眠药、镇痛药、麻醉药、兴奋药及拟精神病性药物等。各种药物依赖（drug dependence）具有以下共同特征：

1. **精神依赖性**　患者不顾药物的作用和后果，在精神上依赖于药物，需求持续用药。

2. **躯体依赖性**　患者在断药时产生躯体症状（即戒断症状），其表现恰与药物的药理作用相反；为此而强制性地要求用药。

3. **药物的耐受性**　药物在应用过程中的效应逐渐下降，若要取得满意而足够的药理效应，必须增加剂量，可高达常用量的数倍或数十倍。

【原因】

造成药物依赖的原因，主要有社会因素、个体因素和医

源性因素。染上药瘾的患者，常有个性缺陷，一旦成瘾，便不能自拔。医生处方不当，药品管理欠妥，也易促成药物依赖的发生。此外，药物依赖的产生与药物本身药理特点有关。多数产生依赖性的药物具有中枢神经的药理作用，有些可以产生情绪欣快的效应，解除紧张焦虑的作用，也有的能改变人们的意识、感知和思维，产生某些奇特的或飘飘欲仙的体验。

【临床表现】

目前我国所见的药物依赖以镇静催眠药较多，也偶见镇痛药物依赖。

（一）镇静催眠药依赖　我国早期使用的这类药物包括巴比妥类和非巴比妥类催眠药，其中以甲喹酮（安眠酮）、格鲁米特（导眠能）、甲丙氨酯（安宁）、司可巴比妥（速可眠）等最易产生依赖性，现已基本上被淘汰，很少处方。目前广泛应用的各种苯二氮䓬类药物，仍有潜在的药物依赖危险，应引起临床医师的警惕。交叉耐受性较常见，有不少患者可同时存在多种药品的依赖。

镇静催眠药依赖的戒断症状大致相似。精神症状包括焦虑、抑郁、失眠、注意涣散、乏力倦怠等，重者可产生幻觉妄想或谵妄状态。躯体方面可出现食欲缺乏、胃部不适、恶心呕吐、腹痛腹泻、肌肉疼痛、发热、震颤、癫痫发作。这类症状在停药后1～3天内发生，7～14天后逐渐消退。少数特别严重者可发生心律失常、心血管虚脱及类似脑病的神经系统症状和体征。

（二）镇痛药物依赖　本类药物包括吗啡、鸦片、海洛因、哌替啶（度冷丁）、可待因、美沙酮（methadone）、喷他佐辛（pentazocine）等。本组药物的精神及躯体依赖性和耐受性均极易产生，常用剂量连续使用两周即可成瘾，其中以海洛因的依赖作用最强，美沙酮的依赖作用最弱。

戒断症状在停药4～16小时出现，第2～3天达到高峰，可持续1周左右，少数可迁延数月。主要表现为失眠或嗜睡、食欲缺乏、焦虑、抑郁、打呵欠、流泪、流涕、出汗、战栗、恶心、呕吐、腹痛腹泻、肌肉抽动和皮肤感觉异常。严重者可产生意识障碍、兴奋躁动、癫痫发作、循环或心力衰竭等。常用镇痛药APC依赖亦有报告。

【防治】

预防比治疗更为重要。

治疗包括三个方面：戒断药物、处理戒断症状和治疗可能存在的慢性中毒和躯体并发症。戒断可采取剂量递减法，或者换用其他镇静催眠药替代治疗。镇痛药物依赖在国外应用美沙酮替代疗法，此法虽易被患者接受，但美沙酮本身可致依赖性。我国从2004年起开展社区美沙酮维持治疗试点并逐步推广。

为了预防药物依赖的形成，医生处方时应注意药物依赖的可能性。本组药物均不宜长期服用，必要时可间歇轮替用药。在临床上更不应该把镇静药物当作安慰剂使用。药物戒断后，仍应对患者进行教育，肯定成绩，树立信心，坚持停药，防止再染。

参考文献

1. 庞琳，米国栋，王常合，等. 我国首批美沙酮维持治疗试点工作效果分析. 中华实验和临床病毒学杂志，2007，21：2-4.

2. 鲍宇刚，庞琳，吴尊友. 中国首批美沙酮维持治疗门诊运转情况及影响因素分析. 中国艾滋病性病，2008，14：121-123.

第七章　儿童青少年精神障碍

高鸿云

第一节　概　　述

儿童青少年期是个体发展最迅速的时期，无论是体格的生长发育，还是心理行为的发展，均处于关键期，儿童青少年期的健康与否将影响个体一生的发展状态。与成人相比，在诸多影响儿童青少年心理发展的因素中，环境和养育因素起着极其重要的作用。因此，在精神障碍的诊断评估和治疗中，儿童青少年精神医学更关注心理发育水平和家庭及养育环境。同时，由于儿童青少年心理发育的不成熟，特别是年幼儿童认知及表达能力的局限，儿童青少年精神障碍（mental disorders in children and adolescents）的评估

和治疗方法也与成人有所不同。

儿童青少年心理行为的评估与处理需注意以下方面：

（一）评估环境　评估环境分为相对开放的公共环境，如多人病房、灾后的临时集聚地等；以及封闭的私密环境，如独立的诊室。前者有利于观察儿童和周围环境的接触，后者有利于私密信息的收集和标准化测评。如果父母或医生认为信息有可能对孩子造成伤害，在讨论这些信息时，需要安排单独的父母会谈。

（二）评估方式　包括临床面谈、观察、症状量表、心理测验。评估信息可通过面谈收集来自于抚养者、老师和儿童的报告，其中获取老师的报告虽然较为困难，但对于客观评估十分重要。常用的症状评定量表和心理测验包括儿童行为量表（CBCL）、Conner's 父母问卷、儿科症状量表（PSC），韦氏智测（WISC）、丹佛发育量表（DST）等。

（三）评估内容　评估内容除围绕主要的症状行为外，还需要了解儿童青少年的孕产史、发育史、疾病史、家庭环境、教育环境、主要生活事件等，其中，发育史包括体格发育和心理行为发育情况。了解儿童青少年自身对症状行为的认识，与其发育水平是否匹配，也是评估的重要内容。

（四）治疗　儿童精神障碍的治疗较成人有所差异。治疗的目标不仅仅是消灭症状，更需要有利于其健康发展。治疗的对象也往往不限于儿童，需要包括父母在内的其他家庭成员。治疗方法常常采用以非药物治疗为主的综合治疗，家庭治疗、游戏治疗和认知行为治疗是常用的心理治疗方法。药物治疗较成人而言，更需注重安全性，很多精神科药物尚缺乏在儿童青少年中使用的安全性资料，必须使用时需更慢的药物滴定速度，以及更为严密的不良反应监测。

第二节　精神发育迟滞

精神发育迟滞（mental retardation，MR）又称精神发育不全（mental deficiency），起病于 18 岁前，是以智能和在概念、社交、实际适应技能方面的适应行为的显著受限为特征的一组障碍。根据智力发育水平分为轻、中、重度及极重度，约 85％患者为轻度。发病率在不同地区和种族中相对稳定，约为 1％～3％，男童稍高于女童。

【病因】

病因多样。已知的病因包括染色体异常、单基因异常、环境因素、多因子病变等。染色体异常、单基因异常和环境因素又可以分为特定的障碍或障碍群。约 3％～9％的 MR 患者可确认为单基因异常，分为常染色体和 X 相关基因异常。7％～23％患者为环境因素所致，包括早产、母孕期营养不良、产前或产后化学物暴露、感染、损伤、缺氧。多因子病通常与中枢神经系统异常有关，约有 4％～12％的患者被诊断为某种综合征。另有 3％～12％的患者缺乏特别的临床特征和异常，至少累及 1 个直系亲属，且无其他病因证据。其智商在 50～70 之间。

【临床表现】

精神发育迟滞的基本临床特征是智力低下和社会适应不良。根据智商（IQ）水平临床上将其分为轻度、中度、重度和极重度四级。见表 24-7-1。

表 24-7-1　精神发育迟滞严重度分级

严重度	IQ 范围
轻度	50-55～69
中度	35-40～50-55
重度	20-25～35-40
极重度	＜20-25

1. **轻度**　患儿发育早期较正常儿童为迟，虽有一定的交往能力，但对环境变化缺乏应付能力。往往在入学后因学习成绩不理想而发现，约占精神发育迟滞的 85％左右。

2. **中度**　患儿自幼语言及运动功能发育均较正常儿童缓慢滞后，理解能力明显低于同龄儿童，经过恰当训练可以从事简单非技术性工作。

3. **重度和极重度**　重度患儿 IQ 和极重度患儿生后不久即被发现精神和运动发育明显异常，常常合并严重的躯体疾病，生活不能自理，需要照顾。

精神发育迟滞患者常共患其他躯体疾病和精神障碍，15％～30％重度以上 MR 患儿出现癫痫发作，20％～30％患儿存在运动障碍，10％～20％患儿有感知觉障碍。30％～70％患儿共患精神障碍，包括广泛性发育障碍、注意缺陷多动障碍、心境障碍、焦虑障碍、创伤后应激障碍、精神分裂症等各种精神障碍，同时精神发育迟滞的患儿也较易成为虐待或忽视的受害者。

【诊断】

（一）诊断标准　DSM-Ⅳ中精神发育迟滞的诊断标准包括：

1. 智力水平比同龄正常儿童明显低下，IQ 低于 70。

2. 适应行为存在缺陷，至少表现在下列两个方面：交流、自我照料、家居生活、社交或人际交往技能、公共资源使用、自我指导、学习技能、工作、休闲、健康和安全。

3. 起病在 18 岁以前。

（二）病因诊断　精神发育迟滞的诊断复杂之处在于病因诊断。主要依据详尽的病史收集、系统的体格检查，特别是神经系统检查，以及必要的实验室检查。病史收集需包括家族史、母孕期及分娩史、生长发育史、既往疾病和外伤史、教育及社会环境。实验室检查应根据病史及体格检查发现的线索，选择染色体检查、基因分析、血氨基酸分析、尿有机酸分析、酶学检查、甲状腺功能检查等，以发现可能存在的病因。但临床并无必要盲目进行各项检查。常见导

致精神发育迟滞的疾病有：

1. 唐氏综合征(Down's syndrome)　又称先天愚型或21三体综合征，是引起MR最常见的单个疾病。躯体特征明显，容易识别，表现为身体矮小、毛发稀疏、头型短小、眼距宽、眼裂向外上方倾斜、鼻根低平、张口伸舌、舌体宽大、小嘴小齿、手足短宽、小拇指末端内弯、通贯掌、掌纹异常、隐睾。智力多为轻中度缺陷。染色体核型检查可以确诊。

2. 苯丙酮酸尿症(phenylketonuria，PKU)　为常染色体单基因病，表现为先天性苯丙氨酸羟化酶缺乏。出生后48～72小时内即出现高苯丙氨酸血症，呕吐是最早症状。多数患儿在半岁后出现色素缺乏、白肤金发、虹膜呈黄色或蓝色、尿液和体液呈特殊鼠臭味。实验室尿三氯化铁试验阳性和血液苯丙氨酸水平增高可以确诊。治疗主要采用低苯丙氨酸饮食，最好在出生后3个月内进行治疗，6岁后治疗几乎无效。

3. 脆性X综合征(fragile X syndrome)　是一种X连锁的单基因遗传病。躯体特征为身高面长耳大、颧额骨突出、巨睾症(大于25cm³)。智力水平为中重度缺陷，可以伴有语言和行为异常。男性多于女性，男性症状较女性重。脆性染色体检查可以确诊。早期的叶酸治疗对患儿有帮助。

4. 克汀病(cretinism)　又称呆小病。为先天性甲状腺功能减退症，出生后不久就出现症状，矮小、头大面宽、眼距宽睑裂小、塌鼻梁、唇厚舌大、皮肤呈黏液性水肿。智力为中重度缺陷。实验室检查显示出甲状腺功能低下。补充甲状腺素是主要的治疗方法。

【治疗】

治疗原则是早期发现，早期诊断，查明原因，早期干预，分级干预和综合干预。近年来治疗目标由消除适应不良行为、更易于照料者管理转变为最大可能地提高患者的生活质量，尤其是主观幸福感和满意度。

1. 病因治疗　如针对苯丙酮尿症的饮食限制、呆小病的甲状腺素替代治疗等。

2. 治疗共患的躯体疾病和精神障碍　以改善患者的功能，如脑瘫儿童肌痉挛的治疗，运动功能的促进，共患焦虑抑郁的治疗等。

3. 恰当的教育和习惯养成　包括家庭教育和学校教育。教育训练的内容最基本的是学习自理和自立技能。

4. 自我调节、交往及娱乐的能力训练　使患者获得自我肯定、认同感和满足感。强调家庭教育及亲子关系的重要作用，不建议患儿脱离家庭进行训练。

目前尚无足够证据显示药物治疗可以提高患儿智能。对于合并精神障碍的MR患者使用精神药物时要格外谨慎。

【预防】

包括遗传咨询、产前和围生期保健、产前诊断、新生儿遗传代谢病及基因筛查、出生缺陷监测、有高危因素的学前儿童的健康筛查、早期干预网络的建立等。积极治疗原发疾病、脑部疾病，预防脑损伤，也是避免造成或加重智能发育障碍的必要措施。

第三节　儿童孤独症

儿童孤独症(childhood autism)，又称自闭症，起病于3岁前，是以语言、人际交往和沟通模式的异常、重复刻板行为为主要特征的心理发育障碍。由于病因和临床表现各异，患者的智能水平和症状严重度相差甚远，又可分为典型的孤独症、阿斯伯格综合征和未分类的广泛性发育障碍，统称为孤独谱系障碍(autism spectrum disorder)。国外报道典型的孤独症患病率约为22/万～40/万，美国3～17岁儿童青少年期孤独谱系障碍的患病率为1/91。我国部分地区的调查结果显示患病率低于国外报道，可能与样本数量，特别是调查方法有关。男女比约为4∶1。

【病因】

病因尚未明了，但研究已证实本病具有明显的遗传学基础，已知多种遗传性疾病与此相关，环境因素也与本症的发生、发展有关，但早先认为的父母教育因素已证实与孤独症的发病无关。

(一) 遗传因素　单卵双生子与双卵双生子孤独症的同患率分别为90%和10%。孤独症同胞再患孤独症的发生率为2%～8%。已确认的遗传学病变包括染色体异常(约5%)、拷贝数异常(10%～20%)，以及单基因障碍(约5%)。约50%的Down综合征符合孤独症的诊断。拷贝数异常最常见为15q11.2-11.3倍增，以及16p11.2倍增和微缺失。单基因病包括脆性X综合征、结节性硬化、瑞特综合征等。

(二) 环境因素　孕期药物暴露，如丙戊酸、沙利度胺等与孤独症发生有关，其他因素包括抗分娩药以及辅助分娩技术的使用，围生期巨细胞病毒和风疹病毒感染等。颇受关注的三联疫苗注射已证实与孤独症发生无明确相关。重金属与孤独症发病的关系尚未得到证实。

【临床表现】

多数患儿起病缓慢，约30%患儿有倒退现象。核心症状为社会交往障碍、言语交流障碍、行为刻板以及兴趣范围狭窄。

(一) 社会交往障碍　患儿对环境中的其他人缺乏兴趣，回避目光接触，不会安抚他人或寻求他人安抚，没有分享行为，有时，他们会拉父母的手去取他们所需物品，但仅仅是把父母当作达到目的的工具而已。不会玩扮演性游戏，不能理解别人存在不同的情感体验。

(二) 言语交流障碍　言语发育延迟最为多见。和正常儿童不同，孤独症患儿的语言往往从无意义的电视广告

用语或鹦鹉学舌开始，重复刻板，没有交流意义。有时虽然能背诵儿歌故事，但不能理解含义。常重复提问，不顾他人的感受，不能维持与他人的交谈。在语言理解和表达上均有困难。部分患儿不说话，甚至终身不语。

（三）兴趣范围狭窄、行为刻板 要求环境固定不变，常表现为重复动作、刻板运动行为，如来回奔跑、排列物品。改变他的“生活规律”，则会发脾气、哭闹；对某些无生命的物体或活动可表现出异常的迷恋。

此外，孤独症患儿常存在感觉迟钝或过敏，自伤行为，明显偏食，约50%的患儿存在认知和智力障碍。

【诊断】

诊断方法主要依据病史收集、症状评定量表和发育评估。目前临床使用的评定量表包括儿童期孤独症评定量表(CARS)及孤独症行为量表(ABC)，用于3岁以上儿童的辅助诊断。婴幼儿孤独症量表改良版(M-CHAT)用于18个月～3岁儿童的筛查。

（一）孤独症的诊断 典型的孤独症诊断主要依据为：

1. 起病于3岁前。

2. 存在明显的三大核心症状。

3. 社交功能、语言沟通或象征性游戏功能异常或延迟。

4. 排除儿童精神分裂症、言语发育障碍和Heller综合征（又称婴儿痴呆）。

24

（二）孤独谱系障碍的诊断 孤独谱系障碍为起病年龄和症状表现不典型的病例，包括阿斯伯格综合征和未分类的广泛性发育障碍。阿斯伯格综合征的特点为在词汇、语法及时间上语言发育没有明显异常，智力正常，但符合其他所有孤独症表现，不能融入群体、发展友谊。

【治疗】

目前对孤独症核心症状尚无特效治疗方法，临床上主要采用以教育训练和行为干预为主的综合治疗方法。

（一）教育训练和行为治疗 目前运用较为广泛的有分析性行为治疗(ABA)、结构化教学(TEACCH)、人际关系发展干预(DIR)以及丹佛模式等，但尚不能确定哪种方法最为有效。循证研究证据显示ABA和丹佛模式能有效改善患儿的语言和社交功能。但对具体个体而言，训练方法需要建立在全面评估的基础上做出个体化的方案。值得注意的是孤独症患儿很难将一个场景中学到的技能泛化到其他场景，因此，全面训练、针对性训练和日常生活的融合、家庭教育和学校教育的融合十分重要。

（二）药物治疗 研究表明利培酮和阿立哌唑对刻板行为有一定效果，但需严密监测不良反应。常见的不良反应包括体重增加、镇静以及锥体外系不良反应。对注意力不集中、活动过多者，中枢神经系统兴奋剂部分有效。其他药物疗效尚不肯定。

第四节 注意缺陷多动障碍

注意缺陷多动障碍(attention deficit hyperactivity disorder，ADHD)，又称儿童多动症，是儿童期最常见的行为障碍。以注意缺陷、多动冲动为主要特征，起病于7岁以前，症状可持续存在至青春期或成人期。常伴有学习困难、人际关系差、自我评价低下，共患其他精神障碍，影响学业成就及职业功能。国外报道患病率多在3%～7%，我国七项大型研究的荟萃分析患病率为4.31%～5.83%。男女患病比约为6∶1～9∶1，成人期的患病率约为2%～4%。

【病因与发病机制】

注意缺陷多动障碍的病因及发病机制至今尚未明了，多种遗传基因和环境因素的相互作用与此相关。遗传研究显示注意缺陷多动障碍具有家族聚集性，并与多个基因位点相关。环境因素包括孕期酒精暴露、母亲吸烟、极低体重儿、出生后营养不良、缺铁、必需脂肪酸失衡，以及早期社会环境剥夺等因素。

【临床表现】

（一）注意缺陷 是ADHD的核心症状之一，主要表现为主动注意的缺陷，被动注意可以正常或强化。在需要集中注意的环境和任务中，注意保持时间达不到患儿年龄和智能相应的水平，易受环境的干扰而分心。听课时容易走神、开小差；做作业时不能全神贯注，边做边玩，拖拖拉拉。

（二）活动过多 是ADHD的另一核心症状，表现为在需要相对安静的环境中，活动量和活动内容比预期的明显增多，过分不安宁和（或）小动作多，不能静坐，在座位上扭来扭去，东张西望，摇桌转椅，话多、喧闹。喜欢危险的游戏，经常恶作剧。

（三）冲动性 表现为对信息处理缺乏延迟反应，容易激惹冲动，行为唐突、冒失，不怕危险，不顾后果。易抢嘴插话，容易与人发生冲突，经反复教育也不会吸取教训。

（四）其他表现 尽管大多注意缺陷多动障碍患者智力正常，但仍存在下列认知功能的损害：问题解决能力、计划性、指向性、警觉性、认知灵活性、反应抑制和工作记忆能力。感知运动和协调能力也有受损，动作笨拙，书写困难，常伴有学习障碍，表现为学习成绩低下，经常读错或写错，左右分辨不能，跳字漏字，把“b”读成“d”。另外，ADHD患者还可能有情绪调控能力受损。

注意缺陷多动障碍无特异性实验室辅助检查异常发现，部分患儿存在脑电图异常，但无特异性诊断价值。

【诊断】

临床诊断要点包括：

1. 起病于7岁以前，症状持续存在超过6个月。

2. 主要表现为注意缺陷和(或)活动过度，必须出现在学校、家庭等两个及以上场合。

3. 冲动性、学习困难、品行问题可以存在，但不是诊断之必需条件。

4. 排除症状是由情绪障碍、精神发育迟滞、儿童精神分裂症等其他障碍所致。

【治疗与预防】

治疗主要采取综合治疗，包括父母培训、心理治疗、教育策略、药物治疗。

(一) 父母培训　主要包括对注意缺陷多动障碍的正确认识，帮助父母采用有效的管理策略，促进积极的亲子沟通，提高治疗依从性。

(二) 心理治疗　以认知行为治疗效果较好，在进行治疗以前，要确定好治疗的靶症状，宜选择对患儿危害最明显、最急于解决的问题或最容易解决的问题着手，一次不宜解决多个问题，在实施的过程中，综合采用阳性强化、自我指导等行为技术，结合认知疗法技术，逐步以适应良好行为取代症状行为。

(三) 教育策略　应争取得到老师的理解和配合。老师宜对患儿多正面关注，用榜样示范方法为患儿确定目标，设置活动安排常规，明确行为规则，在课余时间安排适当的活动，逐渐提高自信心和自尊心。对存在学习困难的儿童可进行小班教学和个别辅导，采用灵活的教育方法和要求。

(四) 药物治疗　对非药物治疗无效或中、重度患者选用药物治疗。常用中枢神经兴奋剂和盐酸托莫西汀。

目前我国临床常用的中枢神经兴奋剂有哌甲酯速释片(利他林)和哌甲酯控释片(专注达)，一般用于6岁以上患者，6岁以下要慎重使用。药物剂量分别为：哌甲酯速释片5～40mg/d或0.3～1.0mg/(kg·d)，分2～3次顿服。哌甲酯控释片18～54mg/d，早餐后1次吞服。用药宜从小剂量开始，根据疗效和不良反应调整用药剂量。节假日可根据患儿实际利弊决定是否需要用药，目前研究尚存争议。

盐酸托莫西汀(择思达)可用于6岁以上患者，有效剂量范围0.8～1.2mg/(kg·d)，早餐后1次吞服。用药宜从10mg/d开始，根据需要7天调整1次剂量，直至目标剂量。

常见的药物不良反应有食欲减退、睡眠影响、腹痛、心跳加快、血压升高、镇静等；长期使用可对体重、身高造成一定的影响。

第五节　情绪障碍

情绪障碍(emotional disorders)是指发生在儿童或少年时期，以焦虑、恐怖、抑郁、强迫等症状为主要临床表现的一组疾病，包括儿童分离性焦虑症、儿童广泛焦虑症、特定恐惧症、社交恐惧症、惊恐障碍、创伤后应激障碍、儿童强迫症和抑郁症等。在DSM-Ⅳ和CCMD-3中，分别属于焦虑障碍和起病于儿童的情绪障碍。

【病因】

至今不明，一般认为由遗传因素、个体心理特征和环境因素共同作用所致。焦虑障碍具有明显的家族集聚性。行为抑制或神经过敏气质特点的儿童，父母离异、丧亲、经历虐待等负性经历和不良生活事件，父母的精神障碍、亲子间不安全的依恋关系、父母过度保护或忽视的养育态度以及同伴关系与儿童情绪障碍的发生相关。

【临床表现与诊断要点】

(一) 分离性焦虑症(separation anxiety disorder, SAD)　SAD是儿童在与依恋的人(通常是父母)分离后表现出过度的焦虑，担心父母或儿童自己在分离后会受到伤害，不愿离开父母，拒绝去上学，甚至独处。并常常诉述头疼、胃痛等各种躯体不适的症状。离别前儿童对分离表现过分担忧，可反复出现与离别有关的噩梦。一旦分离，则表现出明显苦恼，一般劝导无效。少年期则主要表现为躯体症状与不愿上学。男女之间发病率无差异，症状上两性之间也无区别。

诊断要点：符合以上症状学特点；起病于6岁前；持续至少1个月；并除外其他疾病所致。但近年有研究发现约6.6%的成人也存在分离性焦虑，有关诊断标准需进一步修订。

(二) 广泛性焦虑症(generalized anxiety disorder, GAD)　主要是在两种以上的场合、活动或环境中表现为对未来的事情、个人的行为与能力、社会可接受性等多方面过分的担心与忧虑，烦躁不安、整日紧张、无法放松。明知焦虑不好，但无法控制这种担心。并至少有下列两项：①易激惹，常发脾气，好哭闹；②注意力难于集中，自觉脑子一片空白；③担心学业失败，和(或)交友受到拒绝；④感到易疲倦，精疲力竭；⑤肌肉紧张感；⑥食欲不振，恶心或其他躯体不适；⑦睡眠紊乱。

诊断要点：符合以上症状学特点；持续6个月以上；有明确的功能损害；排除其他因素所致。

(三) 特定恐惧症(specific phobia)　以往称单纯恐惧症，其特征为对某些特定物体或情境出现明显的害怕，如动物、暴风雨、巨响等，出现惊恐、哭叫、发脾气、呆住或依赖他人，并出现回避，这种回避行为妨碍了儿童的正常功能。

根据以上临床特点及功能损害容易作出诊断。

(四) 社交恐惧症(social phobia)　表现为害怕新环境或陌生人，出现持久的焦虑情绪和回避行为，但在与家人或熟悉的人在一起时，社交关系良好。患儿对自己常表现为完美主义倾向，因为担心别人发现自己的缺点，或害怕遭到他人的嘲笑而回避参与集体活动、与人交流或公开发言，但内心不排斥交往。年长儿童和青少年常因为自己的焦虑表

现而焦虑，使情况更为严重。如症状持续存在至少6个月，并足以影响社交功能，排除其他因素后即可诊断。但患儿常被视作胆小害羞而延误诊治，初次就诊时间多晚于其他情绪障碍。

【治疗】

证据显示包括心理治疗、药物治疗在内的综合治疗效果优于单一治疗。药物治疗不可作为唯一治疗手段。

（一）心理治疗　治疗的重点是帮助儿童理解潜在的恐惧和担心，缓解内心冲突与焦虑，并发展出适应性的应对策略。鼓励父母理解儿童消除潜在恐惧的需要，帮助儿童增加独立性和责任心，建立良好亲子关系。认知行为治疗方法最为常用，主要为指导患儿辨别焦虑情绪和想法，认识焦虑的躯体反应，发展出应对症状的计划。行为技术包括：逐级暴露、示范、角色扮演、放松训练、阳性强化、自我指导等。其他心理治疗方法有家庭治疗、游戏治疗、团体治疗等，但循证证据对疗效尚存争议。

（二）药物治疗　主要包括选择性5-羟色胺再摄取抑制剂（SSRIs）：氟西汀2.5～60mg/d；舍曲林25～200mg/d；氟伏沙明12.5～200mg/d；苯二氮䓬类：阿普唑仑0.25～4mg/d；氯硝西泮0.25～3mg/d；地西泮0.04～0.25mg/(kg·d)；三环类抗抑郁剂：阿米替林1～5mg/(kg·d)；氯米帕明2～3mg/(kg·d)；丁螺环酮(15～60mg/d)。其中SSRIs常作为一线药物首选。6岁以下儿童，尽量不用药物治疗，必须使用时，可短期使用苯二氮䓬类药物，从最小剂量起始缓慢滴定。注意监测不良反应。

24

【预后】

儿童期情绪障碍可迁延发展至成人期，许多成人抑郁和焦虑障碍的起病可追溯到儿童青少年期。广泛性焦虑和社交恐惧的诊断相对稳定，其他大多患儿症状波动，随着时间推移不再符合原先的诊断，但出现其他类型的情绪障碍或其他精神障碍的比例远高于普通人群。情绪障碍的长期影响包括学业、职业发展、社交功能的多方面损害。

参考文献

1. Rogers RC, Stevenson RE, Simensen RJ. Finding new etiologies of mental retardation and hypotonia: X marks the spot. Developmental Medicine & Child Neurology, 2008, 50(2): 104-111.

2. Gardiner K, Herault Y, Lott IT, et al. Down syndrome: from understanding the neurobiology to therapy. J Neurosci, 2010, 30(45): 14943-14945.

3. Llaneza DC, Susan V, DeLuke SV, et al. Communication, Interventions, and Scientific Advances in Autism: A Commentary. Physiol Behav, 2010, 100(3): 268-276.

4. Miles JH. Autism spectrum disorders-A genetics review. Genetics in Medicine, 2011, 13(4): 279-294.

5. Huffman LC, Sutcliffe TL, Tanner ISD, et al. Management of symptoms in children with autism spectrum disorders: A comprehensive review of pharmacologic and complementary-alternative medicine treatments. J Dev Behav Pediatr, 2011, 32(1): 56-68.

6. Curatolo P, D'Agati E, Moavero R. The neurobiological basis of ADHD. Italian Journal of Pediatrics, 2010, 36(1): 79.

7. Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and Anxiety Disorders in Children and Adolescents: Developmental Issues and Implications for DSM-V. Psychiatr Clin North Am, 2009, 32(3): 483-524.

8. Degnan KA, Almas AN, Fox NA. Temperament and the environment in the etiology of childhood anxiety. J Child Psychol Psychiatry, 2010, 51(4): 497-517.

第八章　其他精神科问题

第一节　应 激 障 碍

季建林　吴彦

个体遭遇应激生活事件后，应激反应超过一定强度或持续时间超过一定限度，并对个体的社会功能和人际交往影响时，即构成应激障碍（stress disorder）。CCMD-3中将应激障碍分为急性应激障碍、创伤后应激障碍（参见“本篇第四章焦虑障碍”）与适应障碍等。

一、急性应激障碍

急性应激障碍（acute stress disorder）为一种在强烈的应激源作用下而发生的一过性精神障碍。应激源常为突如

其来，且个体难以承受的创伤性体验或对生命具有严重威胁的事件和灾难，如严重的交通事故、配偶或子女突然亡故、突发的自然灾害、战争等。本病可发生于任何年龄，但多见于青年人，患病率男女之间无显著差别。如同时存在躯体状况衰竭或器质性因素（如老年人），发生本障碍的危险性随之增加。

（一）临床表现　典型的急性应激障碍表现可出现表情呆滞，处于茫然状态，继而不动不语，呆若木鸡，对外界刺激无相应反应，呈木僵状态；或处于意识蒙眬状态，可出现定向障碍，对周围事物不能清晰感知，自言自语，内容零乱，表情紧张、恐惧，动作杂乱、无目的，或躁动不安、冲动毁物，事后不能全部回忆。常存在惊恐性焦虑的自主神经症状，如心动过速、出汗、面红、呼吸急促等。

并非所有遭遇这类生活事件的人都发生精神障碍，个体性格特征、既往经历、对应激的易感性和应付能力，以及身体状况等会对临床表现产生一定的影响。除典型表现外，一部分患者可表现为精神病性障碍，以妄想、严重心境障碍为主，症状内容与应激源密切相关，较易被人理解。急性或亚急性起病，社会功能和自知力严重受损。经适当治疗，预后良好，恢复后精神正常，一般无人格缺陷。

（二）诊断与鉴别诊断　根据 CCMD-3 中的诊断标准，急性应激障碍的诊断须包括：

1. 症状标准　以异乎寻常的和严重的精神刺激为原因，并至少有下列 1 项：①有强烈恐惧体验的精神运动性兴奋，行为有一定盲目性；②有情感迟钝的精神运动性抑制（如反应性木僵），可有轻度意识模糊。

2. 严重标准　社会功能严重受损。

3. 病程标准　在受刺激后若干分钟至若干小时发病，病程短暂，一般持续数小时至 1 周，通常在 1 个月内缓解。

4. 排除标准　须排除癔症、器质性精神障碍及抑郁症。

（三）治疗　治疗原则以保护个体，尽快摆脱急性应激状态，恢复心理和生理健康，避免更大的损害为主。治疗方法以心理治疗为主，必要时辅以小剂量抗焦虑、抗抑郁药物治疗。

二、适应障碍

适应障碍（adjustment disorder）是一种出现于明显的生活改变或应激性事件之后，产生以烦恼、抑郁等为主的情绪障碍，适应不良的行为障碍或生理功能障碍，同时伴社会功能受损的异常状态。适应障碍的发生与应激性事件存在一定的时序关系，通常在应激性事件或生活改变发生后 1 个月内起病，病程往往较长，但一般不超过 6 个月。可发生于任何年龄，多见于成年人，女性略高于男性。但目前缺乏确切的流行病学资料。

适应障碍多数时过境迁，刺激的消除或者经过调整形成了新的适应，精神障碍随之缓解，但也有可能仅仅为一种暂时性的缓解，今后遇到其他生活变化、生活事件或困难处境还有可能再次发生，这取决于患者的性格、应对及防御方式、社会适应能力等方面的缺陷是否得到弥补或改善。

（一）临床表现　适应障碍一般发生在生活变化或生活事件的适应阶段，症状也较其他应激性障碍轻得多。临床表现以情绪障碍为主要临床相，如烦恼、不安、抑郁、不知所措、感到对目前处境不能应付、无从计划、难以继续、胆小害怕、不注意卫生、生活无规律等，同时有适应不良的行为（如不愿与人交往、退缩等）和生理功能障碍（如睡眠不好、食欲缺乏等）。此外，患者可能做出出人意料的举动或突发暴力行为。

（二）诊断与鉴别诊断　根据 CCMD-3 的诊断标准，适应障碍的诊断须包括：

1. 症状标准

（1）有明显的生活事件为诱因，尤其是生活环境或社会地位的改变（如移民、出国、入伍、退休等）。

（2）有理由推断生活事件和人格基础对导致精神障碍均起着重要的作用。

（3）以抑郁、焦虑、害怕等情感症状为主，并至少有下列 1 项：①适应不良的行为障碍，如退缩、不注意卫生、生活无规律等；②生理功能障碍，如睡眠不好、食欲不振等。

（4）存在见于情感性精神障碍（不包括妄想和幻觉）、神经症、应激障碍、躯体形式障碍或品行障碍的各种症状，但不符合上述障碍的诊断标准。

2. 严重标准　社会功能受损。

3. 病程标准　精神障碍开始于心理社会刺激（但不是灾难性的或异乎寻常的）发生后 1 个月内，符合症状标准至少已 1 个月。应激因素消除后，症状持续时间一般不超过 6 个月。

4. 排除标准　排除情感性精神障碍、应激障碍、神经症、躯体形式障碍，以及品行障碍等。

（三）治疗　适应障碍的治疗原则以减少或消除应激源，解除症状，提供支持，重建适应方式为主。治疗方法以心理治疗、适应环境为主，必要时辅以小剂量抗焦虑、抗抑郁药物治疗。

第二节　自　　杀

李建林　吴彦

自杀（suicide）是指自愿并主动采取结束自己生命的行为。目前国际上将自杀分为成功自杀（successful suicide）、自杀未遂（attempt suicide）及自杀意念（suicide ideas）三类。成功自杀指有意采取自杀行为并且导致死亡；自杀未遂指有自杀动机和可能导致死亡的行为，但未造成死亡的结局，有时亦包括那些并不想结束自己生命但有自杀姿态；自杀意念指有自杀想法而且愿意去死，但尚未采取自杀行为。

WHO确定每年的9月10日为世界预防自杀日，呼吁人人要珍惜生命。

【流行病学】

我国自杀率估计约为每年22/10万左右。一般自杀率随年龄的递增而增加，多数国家有青年人和老年人两个自杀高峰。发达国家女性的自杀未遂率为男性的2～3倍，但男性的自杀成功率高于女性，城市的自杀率高于农村。我国农村地区的自杀率平均高于城市地区约2～3倍，农村地区女性的自杀率明显高于男性，20～24岁女性的自杀率高达35/10万。

【相关因素】

自杀是心理、社会和生物学等诸多因素相互影响的结果，也是在风险因素和保护因素彼此消长的影响下，个人素质与应激相互作用的产物。目前的假设有：

（一）心理学因素 心理学研究认为自杀未遂者的认知方式和人格变量(personality variables)具有以下特征：较高的冲动性、极端的思维(非此即彼、非好即坏)、认知僵化、问题解决不良、自传式记忆(往往与负性的生活经历及情绪伴发)、绝望及功能失调性假设，以及对将来的判断存在偏见。

（二）社会因素 研究发现社会文化背景、宗教信仰等对个人的自杀行为产生重要影响，如约旦信奉伊斯兰教，该教禁止自杀，1980～1985年的平均自杀率仅为2.1/10万。对自杀行为产生影响的社会因素包括：个人的社会网络、家庭关系、就业状态、侨居和移民、宗教及文化等。

（三）生物学因素 近年研究发现自杀可能存在遗传或生物学因素，如中枢神经递质5-HT的降低。抑郁症、精神分裂症和酒精中毒等精神障碍常伴发自杀。

（四）环境应激 Mann于1999年提出了应激-脆弱性模式，认为自杀是应激与素质间相互作用的结果，素质因素对于自杀行为来说是极端重要的。诱发应激的处境和事件包括：严重的危机、创伤、急性躯体和精神障碍、受虐待、居丧、分离、离婚、失业等。

（五）风险因素和保护因素 风险因素包括急性应激、自杀倾向、人际关系及社会问题、精神和躯体疾病等。保护因素较多，既包括个人的，也包括家庭的及社会的；既包括一般性的咨询与支持，也包括专业机构提供的咨询、帮助及危机干预等；还包括社会文化背景及宗教信仰的影响。

【自杀危险性的评估】

自杀者常流露出以下线索：①语言线索：约2/3～4/5的自杀者曾对人谈起过想死或自杀的意念，可能不止一次或一种形式的流露，有的甚至直接将死的想法告诉他人。②行为线索：有的自杀者自杀前常准备一些自杀的工具，如毒药、剪刀等，或将自己的财产分给他人，或找一些相关的人谈论事情，或特别安排出一些时间。③环境线索：有的近期遭受重大的应激性生活事件，如外科手术、慢性严重的疾病、亲人死亡、失业及退休等。④综合征线索(syndromic clues)：是指某些与自杀紧密联系的情绪，抑郁是最常见的。

在评估自杀的危险性时需要考虑下列因素：

1. 年龄(特别是青少年和老人)；
2. 婚姻状况(单身、丧偶及离婚的成人更易自杀)；
3. 性别(女性企图自杀的比率高于男性，但男性自杀的成功率高于女性)；
4. 经济状况(失业或经济贫困增加自杀的风险)；
5. 以前的自杀企图史；
6. 自杀的家族史；
7. 近期分离或丧偶；
8. 自杀的计划性及可获得的实施自杀的手段和工具；
9. 企图自杀行为的致死性(自杀致死性越高，风险越大)；
10. 诊断(特别是抑郁症、精神分裂症、酒精依赖或其他物质依赖，以及边缘性人格障碍)；
11. 特殊症状(命令性幻听、妄想)以及极度的无望感(profound hopelessness)；
12. 缺乏社会支持。

【防治】

最重要的是积极治疗抑郁障碍。对于有自杀倾向者，心理治疗是重要和必要的，围绕自杀倾向者歪曲的认知可采取：

1. 投入交谈，耐心地倾听，疏泄被压抑的情感。
2. 帮助认识和理解自杀行为发展的过程及其与诱因的关系。
3. 帮助学习问题解决技巧和应对方式。
4. 帮助建立新的社交网络及社会支持系统。

危机干预是一种有效的心理社会干预方法，一般是采取热线电话的形式，强调干预的时间紧迫性和干预的效果，肯定当事人的优点，明确当事人已采用过的应对技巧，寻找可能的社会支持系统，明确治疗目标，尽可能在短时间内帮助恢复失衡的心理状态。

任何有自杀倾向的人，在帮助其渡过危机、转变态度和认识以后，均应定期随访和评估，直至完全解除危险。各种心理咨询门诊、社会自杀救助机构、心理健康或危机干预热线电话，以及药物治疗和心理治疗，对于自杀的防治、降低自杀率有积极的意义。

第三节 进 食 障 碍

季建林 吴彦

进食障碍(eating disorder)是以进食行为异常为显著特征的一组精神障碍，主要由神经性厌食症和神经性贪食

症组成，神经性呕吐及某些类型的肥胖症也归为此类，属于心理因素相关生理障碍。一般不包括拒食、偏食及异食症。

一、神经性厌食症

神经性厌食症(anorexia nervosa，AN)是以对肥胖有病态恐惧，故意节食致体重过轻为特征，好发于女性，特别是12～18岁的青春前期或青春早期者，可伴有闭经。国外报道12～18岁女性的患病率为0.1%～1%，美国及西欧女性的患病率为0.7%～2.1%。国内患病率尚无确切资料。

(一) 病因和发病机制　神经性厌食症病因未明，可能与以下因素有关：

1. 社会文化因素　现代社会把女性身材苗条作为女性美的一个重要标准，肥胖被视为缺乏魅力、不节制。

2. 心理因素　有人认为厌食行为是青少年对情绪问题的回避、对父母控制的反抗或达到对父母的反控制，或向儿童期退行的表现。并且往往有刻板、强迫、追求完美、依赖性强及自我控制差等人格特征。

3. 生物学因素　双生子研究显示该病的同病率为6%～10%，高于普通人群，提示遗传因素起一定作用。此外，该类患者可能存在神经内分泌、NE及5-HT功能的异常，与心境障碍、强迫症及焦虑症可能存在一定的联系。

(二) 临床表现　对肥胖的强烈恐惧和对体形、体重的过度关注是患者临床症状的核心。

患者病前有轻度肥胖或体重基本正常，担心发胖或为了追求苗条而过分有意地限制饮食，利用运动、呕吐或导泄等手段减轻体重，使体重迅速下降。多数患者存在体象障碍，即使明显消瘦仍认为自己过胖或部分躯体过胖。常伴有明显的内分泌功能紊乱，女性出现闭经、月经周期的紊乱，男性性欲减退或阳痿，发生在青春前期者，性心理及性生理发育迟缓。严重者伴有营养不良、皮肤干燥、脱发、水肿、低血压、低体温、低血糖、心律失常，甚至因衰竭感染致死。

情绪障碍也是常见的，患者常有抑郁、焦虑、强迫及情绪不稳等表现，严重时可出现自杀行为。

神经性厌食症患者的食欲不一定减退，部分患者在病程中因不能耐受饥饿而有阵发性贪食、少食或禁食与贪食相交替。

患者一般否认患病，不会主诉厌食或体重下降，通常对治疗有抵触情绪。

(三) 诊断和鉴别诊断

1. 明显的体重减轻，比正常平均体重减轻15%以上，或在青春期前不能达到预期的躯体增长标准，发育延迟或停止。

2. 故意减轻体重，至少有下列1项：①回避"导致发胖的食物"；②自我诱发呕吐；③自我引发排便；④过度运动；⑤服用厌食剂或利尿药等。

3. 常有病理性怕胖　指一种持续存在的异乎寻常地害怕发胖的超价观念，并且患者给自己制订一个过低的体重界限，这个界限远低于其适度的或健康的体重。

4. 常有下丘脑-垂体-性腺轴的紊乱，女性表现为闭经，男性表现为性兴趣丧失或性功能低下。可有生长激素及皮质醇的升高，甲状腺素及胰岛素分泌代谢的异常。

5. 病程至少已3个月。

6. 可有间歇发作的暴饮暴食。

神经性厌食症不同于正常节食，正常节食者食欲正常，无体象障碍及内分泌紊乱，达到理想体重时能适可而止。神经性厌食症也不同于慢性消耗性疾病或内分泌疾病，病史及实验室检查可资鉴别。神经性厌食症患者虽有明显的情绪问题，但不同于抑郁症及焦虑症。

(四) 防治　由于患者不承认有病，不愿配合治疗，多数需住院治疗。

1. 心理治疗　首先要取得患者的合作，了解发病诱因，给予认知疗法、行为治疗和家庭治疗。

2. 躯体治疗

(1) 支持治疗：供给高热量饮食或静脉营养。

(2) 促进食欲：餐前肌注胰岛素可促进食欲，但需防止低血糖反应。

(3) 精神药物治疗：对抑郁、焦虑症状明显的患者，可给予米帕明或阿米替林，一般不超过300mg/d；对呕吐明显的患者，可给予舒必利或氯丙嗪，有利于止吐、减轻焦虑、降低代谢及增加体重，剂量为300～600mg/d。

二、神经性贪食症

神经性贪食症(bulimia nervosa)是指反复发作的、不可抗拒的摄食欲望和行为，冲动性地暴食，食后即采用自我诱吐、导泄、利尿、禁食或剧烈运动的方法避免体重增加为主要特征的一组进食障碍。多见于女性，发病年龄通常是16～20岁，女性患病率为1%～3%，男性患病率约为女性的1/10。

(一) 病因和发病机制　病因未明，有人认为神经性贪食症与神经性厌食症是同一疾病的不同阶段，也有人认为神经性贪食症的生物学改变与抑郁症更接近，人格特征更突出，是一个独立的疾病单元。目前认为该病与社会文化因素、心理因素、遗传因素、NE及5-HT等神经递质系统的异常有关。

(二) 临床表现　发作性暴食是本病的主要特征。频繁的暴食发作，常常是在不愉快的心情下进行的，食欲旺盛，吃得又快又多，一次食量为常量的数倍，一旦开始，很难主动停止，常以腹胀难以忍受而结束。继之因恐惧暴食带来的体重增加而采用多种手段，如诱吐、导泄、利尿、禁食或剧烈运动等。多数患者能控制体重，体重正常或略增加，不足1/4的患者体重下降。

情绪障碍比神经性厌食症的患者更突出，开始时为暴

食行为感到害羞，偷偷进行，伴有焦虑和抑郁，情绪波动性大。暴食后患者会出现内疚、厌恶、担忧、自责等，深感痛苦，甚至出现自杀观念及行为。

贪食往往影响患者的社会及职业功能。影响神经内分泌及各脏器的功能，严重的呕吐和导泄可因胃穿孔、食管破裂、严重水电解质紊乱或其他并发症而死亡。

（三）诊断和鉴别诊断

1. 存在一种持续的、难以控制的进食和渴求食物的优势观念，并且患者屈从于短时间内摄入大量食物的贪食发作。

2. 至少用下列一种方法抵消食物的发胖作用：①自我诱发呕吐；②滥用泻药；③间歇禁食；④使用厌食剂、甲状腺素类制剂或利尿药。如果是糖尿病患者，可能会放弃胰岛素治疗。

3. 常有病理性怕胖。

4. 常有神经性厌食既往史，两者间隔数月至数年不等。

5. 发作性暴食至少每周 2 次，持续 3 个月。

神经性暴食症不同于 Kleine-Levin 综合征，后者除了发作性贪食外，还有发作性嗜睡，可有定向障碍及躁狂样表现，男性多见。

颞叶癫痫也可出现暴食行为，但这些患者很好采用控制体重的手段，并且病史、神经系统检查的阳性发现、脑电图及 CT 或 MRI 等检查可资鉴别。

24

神经性贪食症与神经性厌食症的关系较复杂，若已明确诊断为神经性厌食症，或交替出现经常性厌食与间歇性暴食症状者，均应诊断为神经性厌食症。

（四）防治　多数患者需住院治疗，严重者需强制入院。

1. **心理治疗**　最多采用的是行为治疗中的厌恶疗法或阳性强化法。制订与控制进食有联系的厌恶刺激或奖励方法，视患者临床症状变化程度逐级治疗。

2. **躯体治疗**　包括：①支持治疗：规定进食量，尽量减少或制止呕吐行为，禁用导泻药物，营养不良者给予支持对症。②精神药物治疗：较常采用两类药物，即抗精神病药物和抗抑郁药物，前者多采用舒必利，后者尽量选用不良反应少的药物，如氟西汀、氯米帕明等。

三、神经性呕吐

神经性呕吐（psychogenic vomiting）通常在紧张或不愉快的情绪下发生，以反复发作的不自主呕吐为特征，不伴有其他明显症状。

神经性呕吐与神经性厌食症的临床表现有部分重叠，但神经性呕吐患者体重无显著减轻，通常保持在正常体重的 80% 以上，且无控制体重的动机和故意行为。

心理治疗可选用厌恶治疗或阳性强化法，药物治疗可选用舒必利及氟西汀等，注意支持对症治疗。

第四节　人 格 障 碍

季建林　吴彦

人格（personality）是指一种表现个人特征的、比较稳定的和持续的精神活动模式或行为模式，常与性格、个性等词混用。人格在青少年时期开始形成，逐步至成年早期定型。

人格障碍（personality disorder）又称病态人格或人格变态，这种人格的某些特点过分突出，影响本人或周围人生活的和谐，因而引起别人的注目或认为必须处理，而患者本人一般不能认识或不肯承认自己有这些缺点。国外诊断人格障碍比例较高，但国内明确诊断者较少，主要是缺乏有效治疗手段，以及患者主动求治者少。

【诊断与鉴别诊断】

人格障碍的诊断一般应符合下列条件：

1. 这种行为模式的起源至少可追溯到青少年期，而且是持续性的。

2. 这种表现的特征具有持续性和普遍性，可反映在多数行为中。

3. 这种表现影响本人或别人的工作、生活、学习，或两者兼而有之。

4. 本人常不认识这是一种缺陷，或认为自己的表现是理所当然的；也有些人虽然口头上认识，但却难于改变。

5. 这种人格特征不是由于其他疾病或严重的客观事件引起的。

6. 必须是成人（一般 18 岁以上），少年儿童一般不诊断人格障碍。

鉴别诊断主要是与相关精神障碍，如偏执型人格障碍与偏执型精神病，分裂样人格障碍与单纯型精神分裂症，表演性人格障碍与癔症，强迫性人格障碍与强迫症等。还需正确区分人格障碍与人格改变、人格障碍与品行障碍的联系及区别。

【分型】

目前国际上把人格障碍主要分为 8 种类型，即偏执型、分裂样型、社交不良型、情绪不稳定型、表演型、强迫型、焦虑型和依赖型。现分述如下：

（一）偏执型人格障碍　主要特点是敏感多疑，容易与人产生对立。这种人对别人有一种普遍的、无法理解的多疑倾向，认为别人总是在贬低或威胁自己，对自己不公平、不信任，因而自己也不相信别人，而且容易因为觉得吃了亏而激怒。因为多疑，不易与别人建立良好的人际关系，包括家庭关系。

（二）分裂样人格障碍　主要特点是孤独、淡漠，即使

对家庭成员也是如此，与别人没有亲密的关系，因而很少有谈得来的好朋友。喜欢单独行动，缺乏激烈的情绪表现。没有明确的生活目标，也不能掌握熟练的谋生技巧。

（三）社交不良型人格障碍　亦称反社会性或悖德型人格障碍，是人格障碍中最令人注目的一个类型。其主要特征是不断出现违纪犯法或犯罪行为，但不等于有意的犯罪，而主要是由于在人格发展过程中未能养成公德心，因而不能遵纪守法之故。这种人初次接触时其外表并不令人讨嫌，甚至有讨人喜欢的外表或表情，对异性尤其如此。善于言辞，对自己的违纪行为并不感到焦虑或内疚，常认为是无心的或者理所当然的。心肠冷酷，忘恩负义。

（四）情绪不稳型人格障碍　在ICD-10中，此型又分为冲动型和边缘型，我国仅列出冲动型。冲动型人格障碍的主要特征是情感爆发，伴有明显的行为冲动。行为冲动而不顾后果，实际上也常引起严重后果，这种行为如果受到劝阻时可产生攻击行为或自我攻击（自伤）。情绪不稳，显得喜怒无常。对生活缺乏安排和打算，做事也常凭感情冲动，易受挫折或不易成功，但很难吸取教训。不易建立稳定的人际关系，对人"一好百好，一坏百坏"。

（五）表演型人格障碍　又称癔症性人格障碍或幼稚型性格。主要特征是情绪表达带有高度夸张色彩，引人注意，就像在舞台上表演一样。暗示性很强，很容易受别人或环境的影响。感情表达虽然热烈但不持久，肤浅易变，幼稚，受到小的挫折就会大喊大叫。好装扮自己，喜欢别人注意自己，有时言行具有一定的挑逗性。常为了追求一时感情的满足而不惜牺牲或不择手段。

（六）强迫型人格障碍　强迫型人格障碍并不少见，约70%强迫症患者有强迫型人格障碍，男性多于女性。以过分的谨小慎微、刻板、严格要求与完美主义为特征，内心常有一种不安全感或紧迫感，要求自己和别人严格遵守各种规则，甚至各种细节。待人接物刻板、缺乏变通，损害了人际关系。

（七）焦虑型人格障碍　以一贯感到紧张、提心吊胆、不安全及自卑为特征，总是需要被人喜欢和接纳，对拒绝和批评过分敏感，因习惯性地夸大日常生活处境中的潜在危险而有回避某些活动的倾向。

（八）依赖型人格障碍　以过分依赖为特征，强烈地要求获得他人保证，有寻求经常接触的倾向，回避作出决定或持续存在难以作出决策的问题，很难打消其不必要的顾虑。

【防治】

治疗比较困难。某些类型可选用认知行为治疗、森田治疗、抗抑郁剂及非典型抗精神病药物治疗。

第五节　性心理障碍

季建林　吴彦

性心理障碍（sexual psychological disorders）以往又称性变态。临床上包括三种类型：性身份障碍，如易性症；性偏好障碍，如恋物症、异装症、露阴症、窥阴症、摩擦症、性施虐症与性受虐症；性指向障碍，如同性恋（目前在部分国家不再作为疾病诊断）。

一、易　性　症

易性症是指患者对自身性别的认同与解剖生理上的性别特征呈持续厌恶的态度，并强烈地希望通过手术或性激素等变成异性，其性爱对象为同性。估计发生率为1/10万，男女比例为3∶1。

这种患者易性的兴趣和行为始于2～4岁，但持续至青春期或成年后，成为易性症者仅为少数。成年易性症者喜欢着异性服装，具有异性的举止行为及言语腔调，希望通过性激素或手术改变自己的性别。由于家庭及社会的各种压力，人际关系不良，这类患者常有明显的焦虑及抑郁症状，严重者出现自杀观念及行为。少数人可能结婚并生育，但在性生活中常将自己幻想成异性性别角色，约半数人最终离婚。

变性手术或许是目前对易性症唯一有效的治疗。

二、恋　物　症

恋物症是指在强烈的性欲望和性兴奋的驱使下收集异性使用过的物品，所恋物品均为与异性身体接触的东西，恋物症者通过手持、抚摸或闻嗅这些物品伴手淫，或在性交时由自己或性爱对象手持或身穿此物来引起强烈的性兴奋和性满足。

通常起病在青春期，几乎仅见于男性，有相当部分是单身或孤独的男人。恋物症者所眷恋的妇女用品常为内裤、乳罩、丝袜、手绢、月经带、饰物及高跟鞋等，有的患者对女性身体的某一部分如手指、脚趾、头发、指甲等迷恋。一般不会出现攻击行为。

三、异　装　症

是恋物症的一种特殊形式，表现为对异性衣着特别喜欢，反复出现穿戴异性服饰的强烈愿望并付诸行动，由此引起强烈的性兴奋。当这种行为受到抑制时，可引起明显的不安情绪。

四、露　阴　症

几乎仅见于男性，是指通过反复在陌生异性面前暴露自己的生殖器来获得性满足的行为。暴露地点均选择在僻静或容易逃遁之处，突然暴露自己的生殖器，可伴有手淫，在对方受到惊吓后得到性满足，但并无进一步侵犯对方的性行为企图。

五、窥　阴　症

几乎仅见于男性，是指暗中窥视陌生异性的裸体、脱衣或性行为来达到性兴奋，并在窥视当时或事后回忆时以手淫获得性满足，但很少对所窥视对象实施性行为。

六、摩　擦　症

仅见于男性异性恋者，是指在拥挤场合或乘对方不备之际，伺机以身体某一部位（常为阴茎，有的用手）摩擦或触摸异性身体某一部分（如大腿、臀部、乳房及外生殖器等），同时幻想与被害人有亲密的关系，以达到性兴奋的目的。

七、性施虐症与性受虐症

性施虐症与性受虐症可见于男女两性，性施虐症是指通过对性对象施加心理或躯体伤害行为以取得性兴奋和性满足；性受虐症则是以承受此类伤害或痛苦以获得性兴奋或性满足。两者可单独存在，也可并存于同一个体。

八、同　性　恋

同性恋目前不再纳入疾病诊断分类之中，是指在正常生活条件下对同性的人爱恋并持续表现性爱倾向，包括思想、感情和性爱行为；同时对异性毫无性爱倾向，或虽有但减弱。估计成年男性中占6%～10%，成年女性中占2%～4%。

同性恋者若不认为自己有病，则一般不必治疗。如任何原因引起明显焦虑，希望纠正自己的性倾向，主要用心理治疗，原则是“用加强正常的男女关系来减少异常的性心理行为”，精神分析及认知行为治疗可能有效，对于抑郁、焦虑等伴发的情绪反应可以对症处理。必要的法律及社会公德的约束是必要的，可以减轻异常的性行为对他人或社会的危害。对于易性症患者的性别转换手术在一定条件下可以审慎使用，但仍会遗留较多的心理问题。

第六节　艾滋病所致的精神障碍

王立伟

艾滋病又称获得性免疫缺陷综合征（acquired immune deficiency syndrome，AIDS），是由人类免疫缺陷病毒（HIV）感染引起的。HIV除了感染免疫系统的T_4淋巴细胞，损害细胞介导的免疫功能，还感染中枢神经系统（CNS）的星形胶质细胞，直接导致神经精神症状。免疫功能下降所致的CNS机会性感染、肿瘤、抗病毒治疗的不良反应以及感染HIV后的各种社会心理应激等对神经精神方面的影响，使得AIDS患者的临床表现更加复杂多样。尸体解剖结果显示，75%～90%的艾滋病患者存在大脑的病理改变。临床上，至少有50%的HIV感染者出现神经精神并发症（如HIV脑病），而且约有10%的患者是以此为首发症状。其次，HIV相关疾病往往表现为典型的精神病症状群（如焦虑障碍、抑郁障碍和精神病性障碍）。

【临床表现】

艾滋病所致的精神障碍（mental disorders caused by acquired immune deficiency syndrome）症状主要有两类，一类是脑组织受损所致的器质性症状，主要表现为认知障碍；另一类是因患此不治之症所致的心因性症状，主要表现为情感症状。

（一）认知改变　主要为痴呆和谵妄。主要原因是HIV脑病。其他原因包括CNS感染、CNS肿瘤、系统疾病和内分泌疾病所致的CNS病变以及药物对CNS的不良影响。发生痴呆通常是不良预后的一个征象，50%～75%的艾滋病患者在发生痴呆后6个月内死亡。谵妄状态可以表现为活动过度，也可以是活动减少。

（二）心境障碍　患者可表现为任何形式的焦虑障碍，但以广泛性焦虑、精神创伤后应激障碍和强迫症最为常见。5%～20%的HIV感染者出现伴有焦虑或抑郁的适应障碍，某些特殊人群的发生率尤其高，如军人和罪犯。HIV感染者发生抑郁症可高达40%。高危人群在感染HIV之前就可出现焦虑、抑郁症状。

（三）自杀　HIV感染者和艾滋病患者的自杀观念和自杀企图显著增多。其危险因素包括：有朋友死于艾滋病、获悉HIV血清检测阳性、症状复发、社会对同性恋的偏见、社会支持差、经济困难、发生痴呆或谵妄。

（四）忧虑（worried well）　是指高危人群虽然血清检测阴性，但仍固执地认为已感染上病毒。有些可被反复的血清检测阴性结果所说服，而有些则强迫认为其潜伏期较长，而不能被说服，表现为广泛性焦虑、惊恐发作、强迫症和疑病症。

【预防与治疗】

HIV感染应以预防为主。应告诫那些高危人群采取安全的性活动，避免共用被污染的注射针。使用安全套是十分安全和有效的预防措施。预防HIV感染的疫苗正在研制中。

（一）药物治疗　有研究表明，抗反转录酶病毒药物，如齐多夫定（zidovudine），可以防止或逆转HIV脑病的神经精神症状。控制激越症状可用氟哌啶醇等DA拮抗剂，但剂量宜小，因为这些患者容易发生锥体外系不良反应和恶性症状群。由于HIV感染者还容易发生谵妄，应避免使用抗胆碱能作用较强的药物。

对于焦虑障碍，可选用苯二氮䓬类或丁螺环酮，也可使用抗抑郁药。苯二氮䓬类中，以选用半衰期较短的为好。对于抑郁障碍，应使用抗抑郁药，常用的SSRIs、SNRIs和三环类抗抑郁药等；如果神经系统检查未发现颅内高压及

占位病变，也可选用电抽搐治疗(ECT)。

出现躁狂或精神病性症状时，可使用常规的抗精神病药物，但起始剂量和维持剂量均应较通常低。

(二) 心理治疗　感染HIV患者的主要心理问题是自责、自尊性受挫和关于死亡的问题。艾滋病患者往往对自己过去的行为感到自责，认为现在正受到惩罚，咎由自取。他们还面临着一些卫生保健方面的决策困难，如是否需要参加药物试验、临终关怀和生命保障系统等。现实问题主要包括就业、医疗福利、人寿保险、事业以及与家人和朋友的关系。心理治疗应因人而异，可以是个别的或集体的，支持性的或认知性、行为性、心理动力性的。

第七节　梅毒所致精神障碍

王立伟

梅毒(syphilis)导致的神经精神症状多样化，一期梅毒时患者可存在焦虑、紧张、沮丧等情绪反应，不伴有严重的精神症状。进入二期梅毒后，中枢神经系统可能受累，常见有疲乏、厌食和体重减轻，伴有多个器官系统感染的症状，可出现梅毒性脑膜炎。到三期梅毒时如未经治疗，还可发生麻痹性痴呆和脊髓痨。由于梅毒所致精神障碍(mental disorder caused by syphilis)症状常无特异性，因此很难单凭临床症状作出正确的诊断。

一、麻痹性痴呆

麻痹性痴呆是神经系统梅毒中最常见的一类慢性脑膜脑炎表现，它是由梅毒螺旋体侵犯大脑而引起的。主要因大脑实质，同时也可涉及神经系统的其他部分的病理变化引起躯体功能的衰退，最后导致麻痹以及日益加重的智能减退和个性变化。因为本病经常是逐渐发展进行，所以又称为全身性麻痹或进行性麻痹。

(一) 病理改变　本病的病理变化涉及的范围非常广，性质也比较复杂。肉眼观察，由梅毒感染的炎性反应在额叶最为严重；整个大脑皮质显著萎缩，额叶最明显；脑室多扩大，显微镜下一般病理变化以炎性及变性改变为主要特征。在大脑皮质中，可发现两种特殊的现象，即在皮质中有游离铁质的沉着和皮质中层及深层可发现梅毒螺旋体。

(二) 临床表现和诊断　麻痹性痴呆的病程长短不一，短者可仅为3～6个月，长者可达10年之久。一般发病缓慢，逐渐进展，如不经治疗，多在3～5年内因全身麻痹或感染导致死亡。在疾病过程中，部分患者可自发缓解，自1～2个月至数年不等。

1. 症状及分期　本病的临床表现复杂多样。根据病程的进展和症状的日益显著，其精神症状可划分为三个阶段。

(1) 潜伏期：本病的潜伏期一般在5～25年之间，也有报道达30年之久，但多数为10～20年。据研究，发病前接受不充分治疗者其潜伏期较接受治疗者为短；年龄较高者，其潜伏期可缩短为4.5年。患者为40～50岁常见。

(2) 早期阶段：本病常起病隐匿，缓慢发展。开始的精神症状较为轻微，不易被人察觉。此时患者常有类似神经衰弱的症状，如头痛、头晕、睡眠障碍、易兴奋、易激惹或发怒、注意力不集中、记忆减退、易疲劳等。此期又称为麻痹前类神经衰弱期。若仔细观察，患者可有一定程度的智能方面的减退，特别是工作能力的逐渐减弱，人格方面也会略有改变，但并不明显。

(3) 发展阶段：此时精神症状日益明显，其中最引人注意的是人格和智能方面的改变。表现为工作懒散、情绪暴躁、缺乏责任感、不守信用，并一反过去的常态，表现轻浮、举止粗鲁、甚至不顾个人羞耻。有的会变得极端自私、对人漠不关心、甚至会做出一些偷窃或违反社会伦理道德的行为，但有明显的愚蠢性。患者会变得判若两人。此时，智能障碍也越来越重，记忆力显著减退，连最简单的计算都不能。还可出现各种妄想，以夸大妄想较多见。患者的情绪多不稳定，会哭笑无常。有时会表现为情感脆弱和强制性哭笑。

(4) 晚期阶段：此时痴呆严重，即使很简单的问题也不能理解，言语零星片段、含糊不清，不知所云，对家人不能辨认、情感淡漠，而本能活动则相对亢进、甚至出现意向倒错。

2. 体征　体格检查可发现一些神经系统的体征。

(1) 瞳孔变化：是一个常见的早期体征，两侧瞳孔不等大，一般以缩小多见，形状边缘也不整齐。约有60%的患者可出现阿-罗瞳孔，即瞳孔对光反射完全消失或迟钝，而调节或聚合反射依然保存。

(2) 视神经：可出现萎缩，视力显著减退。

(3) 其他颅神经：可出现轻度不等的麻痹。言语与书写障碍是另一个重要的特征。患者构音困难、吐字不清、语调缓慢、内容简单，常伴有口吃。震颤也较常见，表现为一种细微的纤维性颤动，往往见于眼睑、口的周围、舌部和手指。

3. 梅毒血清检查　呈强阳性反应，阳性反应率在90%～95%。脑脊液检查可见压力常在正常范围、外观无色透明、细胞数往往有所增加。蛋白定性多阳性，胶样金试验常呈特殊的曲线。

4. 鉴别诊断　本病的临床表现多样，需与各种精神障碍相鉴别，如神经衰弱、抑郁症、躁狂症、精神分裂症、老年性痴呆等，结合神经体征和实验室检查，鉴别诊断并不困难。

(三) 临床类型　麻痹性痴呆除上述基本特点外，各个病例之间在临床上还可有不同的表现，其病程长短和预后也有所不同。临床上可归纳为以下几个类型：

1. 躁狂型　是本病最典型的一个类型。主要表现是情绪高涨、欣快，情感活动不稳定，常伴有相当强烈的运动性兴奋。思维联想增快，有明显的病理性赘述和夸大妄想。妄想内容荒谬且多变，与其行为表现很不协调。本型预后较好，对治疗反应也较好。

2. 痴呆型　该类型最常见。早期除人格改变外，临床以逐渐加重的智能减退为主要特点。思维迟钝、言语减少、一般无妄想。情感淡漠、动作迟滞、意志减退甚至缺乏，预

后较差，很少缓解。

3. 偏执型　常见被害妄想，偶可伴有幻觉，情感多淡漠。

4. 抑郁型　与抑郁症的表现相似，有时可产生疑病和虚无妄想，内容极为怪诞和荒谬。

5. 脊髓痨型　这一类型并发有脊髓痨的病变，临床上可见肌张力减退，下肢腱反射消失，共济运动失调，射箭样刺痛，触觉或深部感觉迟钝或缺失，视神经萎缩。

6. Lissauer 型(局限性病灶型)　本型的主要变化在大脑的顶叶和额叶，该处的大脑皮质局限性萎缩。患者可产生失语症、失用症、偏瘫、癫痫样发作等。这类痴呆一般发生较晚。

7. 少年型　患者为垂直传播感染，一般是在先天性梅毒的基础上发病，发病隐匿，逐渐进展。临床表现取决于脑部病变的严重程度，可出现躯体发育迟缓、智能发育迟滞，患者表现为烦躁不安、神志迷惘，常做些无意义的动作，有时可出现癫痫发作。视神经萎缩多见。本型预后很差。

以上后三种类型，又称为非典型麻痹性痴呆。

(四) 治疗　对于梅毒的治疗以对因治疗为主。对于精神症状，主要是对症治疗。对于兴奋或幻觉妄想，可予以苯二氮䓬类和小剂量抗精神病药物，对于情感症状，可予以抗抑郁药物或心境稳定剂。根据患者的躯体情况，注意营养并防止感染，另外护理也十分重要。

二、梅毒感染合并 HIV 感染

由于梅毒和艾滋病的易感人群是相同的，所以近年来越来越多的人存在梅毒和 HIV 同时感染。研究发现一种疾病的感染可增加另一种疾病的感染机会。HIV 阳性的梅毒患者症状更为严重，更容易出现神经梅毒和视神经萎缩，也有更多的并发症。但目前尚无关于麻痹性痴呆合并 HIV 所致痴呆的研究。

参考文献

1. 中华医学会精神科分会. 中国精神障碍分类与诊断标准. 第3版. 济南：山东科学技术出版社，2001：115-139.

2. 季建林，赵静波. 自杀预防与危机干预. 上海：华东师范大学出版社，2007.

3. 沈渔邨. 精神病学. 第4版. 北京：人民卫生出版社，2002：503-612.

4. 季建林. 精神医学. 第2版. 上海：复旦大学出版社，2009.

5. Ebert MH，Loosen PT，Nurcombe B. Current Diagnosis and Treatment in Psychiatry. New York：McGraw-Hill Companies，2000：394-484.

6. Goldman HH. Review of General Psychiatry. 5th ed. New York：McGraw-Hill，2000：540-543.

7. UNAIDS/WHO working group on global HIV/AIDS and STI. UNAIDS/WHO epidemiological fact sheets on HIV and AIDS，2008.

8. Rabkin JG. HIV and depression：2008 review and update. Curr HIV/AIDS Rep，2008，5(4)：163-171.

9. 朱海兵，冯容妹，朱英娥. 神经梅毒所致精神障碍 31 例临床分析. 中国医院感染学杂志，2008，18(3)：396.

10. Hutto B. Syphilis in clinical psychiatry. Psychosomatics，2001，42(6)：453-460.

第九章　精神障碍的治疗

第一节　精神障碍的药物治疗

李华芳　顾牛范

精神障碍的病因复杂，所以精神障碍的药物治疗(drugs for the treatment of mental disorders)要考虑多方面因素，一般采取“综合治疗”。其中，药物治疗是主要一环，精神药物对缓解精神症状、防止复发、改善精神病患者院内院外管理、缩短住院时间、减缓患者衰退过程以及使患者早日回归社会，都起了举足轻重的作用。根据世界卫生组织关于精神障碍基本治疗的意见，在予精神药物前应注意：

(一) 明确诊断　确定是功能性还是器质性精神障碍。因为内、外科疾病也可能引起精神障碍，而精神障碍有时貌似躯体疾病，容易导致治疗错误。

(二) 识别靶症状　选用一个已知对该靶症状/症状群有作用的药物。如针对抑郁心境、思维障碍、焦虑、不宁、失眠等。

(三) 考虑药物相互作用　医师应知道患者正在服用

的所有治疗和非治疗性药物和可能的药物相互作用，如酒精和镇静剂的相互作用等。

（四）药物选择　选用疗效好、耐受性高、安全性好、价格经济、用法简便的药物。治疗剂量要“个体化”，一般宜从低剂量开始逐渐增至适宜的治疗剂量。特殊人群如老年、体弱、孕妇、少儿等剂量应低。

（五）提高依从性　争取患者和家属的配合，预先告之可能产生的不良反应，这样患者的依从性会更好。

（六）控制处方量　对表现抑郁消极，流露绝望、无助感并有自杀企图者，医师处方的总量应予控制。请家属保管好药品，以防患者大量吞服而造成意外。

（七）疗程　医师应根据疾病的急、慢性程度，决定精神药物短期或长期服用。要注意避免产生药物依赖。

如果用药后病情未见变化，则医师应考虑一系列的可能性：①诊断是否正确？②患者是否遵医嘱服用医师处方的药物？③目前的精神症状是否系药物不良反应引起或原有症状恶化？例如，抗精神病药能产生淡漠、退缩、运动不能、静坐不能、激惹、焦虑或抑郁症状等，称为“药源性精神症状”。④所服药物是否足量、足疗程？同一药物在各患者体内吸收、代谢均不相同，必要时可作药物血浓度检测以供参考。⑤是否有与患者正在服用的另一种药物的药动学或药效学相互作用，以致影响该药物的临床作用。

要成功应用某种精神药物，必须掌握和了解药物的药学、药代动力学和药效动力学特性。药物制剂的不同可导致不同的作用时间，例如长效制剂中的油剂。了解药物在体内的吸收、分布、代谢和消除的特点，不同药物药代动力学的不同决定了用药的方案和药物相互作用的不同。药效动力学则研究在分子水平药物的药理作用，与疗效和不良反应有关。

【药物作用机制】

精神药物药理机制与神经递质密切相关。主要有以下几个方面：

（一）受体的激动作用　例如抗焦虑药丁螺环酮为5-羟色胺（5-HT_{1A}）受体的激动剂。

（二）受体的拮抗作用　例如经典的抗精神病药，主要药理机制为拮抗多巴胺D_2受体。

（三）受体的部分激动作用　例如新型非典型抗精神病药物阿立哌唑，除了拮抗多巴胺D_2受体外，还有部分D_2受体的激动作用。

（四）通过第二信使作用　例如心境稳定剂碳酸锂的作用机制与第二信使作用关系密切。

（五）改变神经递质的降解　例如单胺氧化酶抑制剂。

（六）抑制神经递质的再摄取　多种新型抗抑郁药，具有抑制神经递质的再摄取作用。

第二节　精神药物的分类

李华芳

精神药物的分类（classification of psychotropic drugs）如下：

【抗焦虑与催眠药】

抗焦虑（antianxiety）与催眠药（sedatives）最常用的为苯二氮䓬类（BZD），部分抗抑郁药、β-肾上腺素能阻断药以及抗精神病药也可用于焦虑症状的治疗。

（一）苯二氮䓬类　种类繁多，但药理作用相似，有抗焦虑、抗惊厥、肌肉松弛的作用，并能诱导入睡，安全性高，不良反应小。临床适应证包括：各种急慢性焦虑、失眠、癫痫、戒酒综合征、疼痛、社交恐怖、强迫障碍、创伤后应激障碍、躁狂发作、急性精神病性障碍等。

根据药物消除半衰期（$T_{1/2}$）的长短分为短效、中效及长效三种。短效苯二氮䓬类有三唑仑、奥沙西泮、咪达唑仑等；中效有艾司唑仑、阿普唑仑、劳拉西泮等；长效有地西泮、氯硝西泮、氟西泮及氟硝西泮等。临床研究表明阿普唑仑、氯硝西泮、劳拉西泮对焦虑、惊恐发作有良好疗效。氯硝西泮同时有抗抑郁和抗躁狂作用，可用于治疗某些心境障碍。$T_{1/2}$长达24小时以上者，如地西泮、氯氮䓬、氟西泮和硝基西泮等，有缓慢积蓄作用，可引起注意、记忆障碍，一天可服药一次。$T_{1/2}$短的一组药物，适用于诱导入睡和迅速减轻焦虑；反之，如欲维持中后期睡眠，则可用氟西泮、硝基西泮（表24-9-1）。苯二氮䓬类药物是能够产生依赖性的药物，依其半衰期排列，越短者起效越快，作用时间越短，越容易产生依赖性；越长者则起效越慢，作用时间越长，越不容易产生依赖性。

表24-9-1　常用的苯二氮䓬类药物

药名	英文名	适应证	达峰时间（小时）	活性代谢产物	消除半衰期（小时）	规格
地西泮	Diazepam	焦虑 癫痫持续状态	1～2	有	长（14～150）	2.5mg（片剂） 10mg（针剂）
氯氮䓬	Chlordiazepoxide	焦虑	1～4	有	长（4～100）	5m，10mg（片剂）
艾司唑仑	Estazolam	失眠、焦虑、癫痫	1～2	有	中（17）	1mg，2mg（片剂）
氯硝西泮	Clonazepam	癫痫、躁狂、抑郁	1～2	有	长（19～60）	2mg（片剂）

续表

药名	英文名	适应证	达峰时间（小时）	活性代谢产物	消除半衰期（小时）	规格
劳拉西泮	Lorazepam	焦虑、失眠	2	无	中(10～18)	0.5mg,2mg(片剂)
阿普唑仑	Alprazolam	焦虑、惊恐、抑郁	1～2	有	中(12～15)	0.4mg(片剂)
奥沙西泮	Oxazepam	焦虑	1～2	无	短(6～10)	15mg,30mg(片剂)
氟西泮	Flurazepam	失眠	2	有	长(47～100)	15mg(胶囊)
硝西泮	Nitrazepam	失眠	3	有	长(18～98)	5mg(片剂)
咪达唑仑	Midazolam	失眠	1	无	短(2)	15mg(片剂,针剂)
氯氟䓬乙酯	EthylLoflazepate	焦虑、失眠、心身疾病	1～2	有	长(60～279)	1mg,2mg(片剂)

氯氟䓬乙酯(ethyl loflazepate)系一新型苯二氮䓬类抗焦虑药,抗焦虑作用强,精神运动抑制功能弱,可用于治疗心身疾病和睡眠障碍。见效快,不易产生药物依赖。每日服用1次即可。

苯二氮䓬类最常见的不良反应为倦怠和运动失调。有蓄积倾向的长效苯二氮䓬类可引起学习、记忆、注意受损及动作协调不佳(驾驶或操纵机器者应少/不用)等。老年人用后更易发生精神运动性损害和过度镇静。偶有患者服氯氮䓬、地西泮后出现脱抑制现象,如兴奋、暴怒和冲动等。

长期使用苯二氮䓬类可引起药物依赖。药物依赖不应和撤药反应混为一谈。撤药反应有两类,一类轻者表现为焦虑症状,例如焦虑、失眠、易激惹、恶心、头昏、头痛、眩晕、颤抖等;另一类表现为比较特异的感觉症状,例如感觉增强、怕光、运动知觉异常、肌肉痉挛,甚或出现癫痫、谵妄、意识模糊等。这些症状通常在停药或减少剂量后1～10天出现,$T_{1/2}$短的药物更易出现撤药反应。为避免这类反应,将$T_{1/2}$短的药物替换成$T_{1/2}$长的药物,或每2～3天减少一次药量。药物替换过程要慢,一般需要数周,然后逐渐减少剂量。

(二)催眠药 20世纪80年代后期开发了唑吡坦、佐匹克隆和扎莱普隆这三种作用于苯二氮䓬受体的非苯二氮䓬类催眠药。这类药物半衰期短,特异性激动中枢ω_1、ω_2及ω_3受体,为短效催眠药,起效迅速,增加总睡眠时间,延长2、3、4期睡眠,用药6个月后未发现撤药和反跳现象。

(三)新型抗焦虑药 包括丁螺环酮(buspirone,5～30mg/d)和坦度螺酮(tandospirone,30～60mg/d),均为5-HT_{1A}受体激动剂,抗焦虑作用与此有关。它们不具有抗惊厥、肌肉松弛及镇静作用,亦无耐受性,无滥用危险。可用于治疗各类焦虑症状。丁螺环酮常见的不良反应有头晕、头痛、恶心、不安及烦躁等。坦度螺酮常见的不良反应有口干、头晕、头昏、便秘、胃部不适、食欲减退、恶心等。

【抗抑郁药】

抗抑郁药(antidepressants)有显著提高情绪的作用。主要用于治疗各类抑郁症,亦可用于治疗强迫症、恐惧症、焦虑障碍和慢性疼痛等。

(一)第一代抗抑郁药 主要为三环类抗抑郁药(TCAs)和单胺氧化酶抑制药(MAOIs)。

约70%抑郁症患者用TCAs治疗能得到较好缓解。TCAs的代表药物有阿米替林、多塞平、丙咪嗪和氯米帕明等。与其类似的还有四环类的马普替林。多塞平和马普替林除了有抗抑郁作用外,还有较强抗焦虑作用。传统抗抑郁药的不良反应较多,常见为口干、便秘、视物模糊、排尿困难及心动过速等抗胆碱能作用(忌用于闭角型青光眼),严重不良反应为心脏毒性作用,可引起心律失常、传导阻滞等。还可引起直立性低血压。

(二)新型抗抑郁药 包括选择性5-羟色胺(5-HT)再摄取抑制剂(SSRIs)、5-HT和去甲肾上腺素(NE)再摄取抑制剂(SNRIs)、NE和多巴胺(DA)再摄取抑制剂(NDRIs,如安非他酮)等数种作用机制不同的新一代抗抑郁药(表24-9-2)。

表24-9-2 常用的抗抑郁药

分类及药名	剂量(mg/d)	服用方法
TCAs		
丙咪嗪(imipramine)	50～150	bid,tid
阿米替林(amitriptyline)	50～150	bid,tid
氯米帕明(clomipramine)	50～150	bid,tid
多塞平(doxepin)	50～150	bid,tid
四环类		
马普替林(maprotiline)	50～150	bid,tid
MAOI		
吗氯贝胺(moclobemide)	300～450	bid,tid
SSRIs		
氟西汀(fluoxetine)	20～40	qd
帕罗西汀(paroxetine)	20～40	qd
舍曲林(sertraline)	50～100	qd
氟伏沙明(fluvoxamine)	50～100	qd
西酞普兰(citalopram)	20～40	qd
艾司西酞普兰(escitalopram)	10～20	qd

续表

分类及药名	剂量(mg/d)	服用方法
SNRIs		
文拉法辛(venlafaxine)普通制剂	50～225	bid、tid
文拉法辛(venlafaxine)缓释制剂	75～225	qd
度洛西汀(duloxetine)	30～60	qd、bid
NaSSA		
米氮平(mirtazapine)	20～60	qd
其他		
安非他酮(bupropion)	225～450	tid
曲唑酮(trazodone)	50～150	qd
黛力新(deanxit)	1～2片	1～2片
噻奈普汀(tianeptine)	37.5	tid
瑞波西汀(reboxetine)	4～12	bid
圣·约翰草(St. John's Wart)提取物	900	tid
阿戈美拉汀(agomelatine)	25～50	qn

其中SSRIs为主要的一类新药，包括氟西汀(fluoxetine)、帕罗西汀(paroxetine)、氟伏沙明(fluvoxamine)、舍曲林(sertraline)、西酞普兰(citalopram)和艾司西酞普兰(escitalopram)。这类药物选择性抑制突触前膜的5-HT再摄取泵，但对其他各种神经递质受体(包括乙酰胆碱、肾上腺素、去甲肾上腺素、组胺受体等)的影响很小。因此不良反应轻，安全性系数高，服用大剂量时不易引起严重中毒反应。SSRIs的剂量-效应曲线平坦，一般每天给药一次即可。SSRIs可用于各种抑郁症，包括轻度至重度抑郁症。

1. 氟西汀 $T_{1/2}$最长，为2～4天，而其代谢产物去甲氟西汀的$T_{1/2}$长达7～15天，且其活性大于原型药，所以即使每周给药一次，仍可达到稳态血药浓度。靶症状为抑郁情绪、动力和兴趣缺乏、焦虑、睡眠障碍。通常需要3～4周起效。常见不良反应有厌食、焦虑、腹泻、头痛、失眠、恶心、倦怠及性功能减退等。氟西汀是CYP450酶的2D6和3A4亚型的抑制剂。与三环类抗抑郁药合用时增加三环类抗抑郁药的血浆水平，因此应减少后者剂量。不能与MAOIs合用。

2. 帕罗西汀 $T_{1/2}$约为21小时，除了抗抑郁作用外，还用于治疗惊恐障碍、强迫症及社交恐惧症等。常见的不良反应为乏力、便秘、腹泻、头晕、口干、头痛、多汗、失眠、性功能减退、呕吐、震颤等。帕罗西汀抑制CYP450酶的2D6亚型，与三环类抗抑郁药合用时增加三环类抗抑郁药的血浆水平。

3. 舍曲林 $T_{1/2}$约26小时。该药起效相对较快，对抑郁及焦虑均有效。而对CYP影响少，故不易产生药物相互作用。常见不良反应有食欲下降、头痛、头晕、多汗、失眠、恶心及性功能减退等。

4. 氟伏沙明 $T_{1/2}$最短，约为15～22小时，可同时用于强迫症的治疗。常见不良反应为嗜睡、眩晕、头痛、失眠、紧张、焦虑、震颤、便秘、厌食、腹泻、口干等。氟伏沙明抑制CYP450酶的3A4、1A2、和2C9/2C19亚型，与三环类抗抑郁药、卡马西平、苯二氮䓬类药物合用时增加合用药物的血浆水平，应减少合用药物的剂量。不应与MAOIs合用。

5. 西酞普兰 $T_{1/2}$约为35小时，对P450酶影响极少。常见不良反应为恶心、多汗、口干、头痛及失眠等。SSRIs禁止与MAOIs合用。突然停用SSRIs可引起撤药综合征，往往发生于停药后1～3天，表现为眩晕、头痛、震颤、出汗、焦虑、睡眠障碍、感觉异常等。$T_{1/2}$短且无活性代谢药物的SSRIs停药时易引起此反应，一般症状较轻，持续2周左右可缓解。故投药时宜从低剂量起始，缓慢加量，逐渐减量，可预防撤药反应。

6. 文拉法辛(venlafaxine) 属5-HT及NE再摄取抑制药(SNRIs)，能抑制5-HT、NE和DA的再摄取。$T_{1/2}$ 3～7小时，活性代谢产物的$T_{1/2}$为9～13小时。它抗抑郁作用起效快，同时对焦虑也有较好的作用。常见不良反应为恶心、焦虑、失眠、嗜睡及血压升高等。不能用于高血压或临界高血压患者。

7. 度洛西汀(duloxetine) 属SNRIs，$T_{1/2}$为8～17小时。该药除了用于治疗抑郁症外，还用于治疗广泛性焦虑障碍，疗效类似于文拉法辛。在美国还被允许用于治疗疼痛。常见的不良反应为恶心、口干、头痛和头晕。

8. 安非他酮(bupropion) 为NE和DA再摄取抑制剂。在长期服药时缓释剂型的$T_{1/2}$为21小时。用药时从小剂量开始，起始剂量一般为150mg/d，可逐渐增大剂量到450mg/d，常用剂量为300mg/d。常见不良反应有激越、口干、失眠、恶心、便秘、头痛、皮疹等。

9. 吗氯贝胺(moclobemide) 属于可逆性MAOI，只抑制单胺氧化酶A(MAOI-A)，服用时不需饮食控制。不良反应轻，耐受性好，疗效与TCAs相当。对饮食障碍、慢性疲劳综合征、偏头痛等亦有一定疗效。剂量较大时可出现恶心、口干、头痛、眩晕、失眠、体位性低血压、便秘及焦虑等。与其他增加5-HT能作用的药物合用时会引起致死性5-HT综合征，应避免合用。

10. 曲唑酮(trazodone) 为三唑吡啶类抗抑郁药，它是$5\text{-}HT_{2A}$受体拮抗药及5-HT再摄取抑制药，同时能较弱地抑制NE再摄取。具有抗抑郁、抗焦虑和镇静作用。对睡眠障碍和男性性功能障碍也有一定效果，不良反应轻。在肝脏由CYP450酶的3A4亚型代谢，$T_{1/2}$是双相的，第一相为3～6小时，第二相为5～9小时。

11. 米氮平(mirtazapine) 为NE能和特异性5-HT能抗抑郁药(NaSSA)，$T_{1/2}$为20～40小时，能阻滞突触前膜α_2肾上腺素能自身受体，从而增加NE的释放，并刺激5-HT神经元胞体上兴奋性的α_1肾上腺素受体，使5-HT释放增加，同时阻滞$5\text{-}HT_2$和$5\text{-}HT_3$受体。具有抗抑郁、抗焦

24

虑及改善睡眠作用。常见不良反应有嗜睡、镇静、食欲增加及体重增加等。与 MAIOs 合用可引起 5-HT 综合征。

12. 噻奈普汀(tianeptine)　作用机制不同于其他抗抑郁药，它可调整 5-HT 系统的功能，还能预防和逆转应激所致的海马神经元的回缩，并增强神经元的生存能力和功能。起始剂量即为治疗剂量，不建议加大剂量服用。常见不良反应为厌食、口干、恶心、便秘、呕吐、失眠、乏力、眩晕、头痛、心动过速等，很少引起性功能障碍。药物通过 β 氧化途径而不通过肝酶代谢，与其他药物不宜产生相互作用。

13. 瑞波西汀(reboxetine)　为选择性去甲肾上腺素再摄取抑制剂。$T_{1/2}$ 为 13 小时。该药可增加突触间隙 NE 并改善神经传导。它对肾上腺能或毒蕈碱受体亲和力很低。临床研究提示本品对抑郁发作有效。常见不良反应有口干、便秘、多汗、失眠、勃起困难、排尿困难、尿潴留、心率加快、静坐不能、眩晕或体位性低血压。

14. 黛力新(deanxit)　为小剂量氟哌噻吨和四甲蒽丙胺的复方片剂。该药可提高神经突触间隙单胺类神经递质的浓度，两药合用产生治疗协同作用和不良反应拮抗效应。对轻型抑郁及焦虑疗效好。常见不良反应有失眠和不安等。

15. 圣·约翰草(St. John's Wart)　即中药中的贯叶金丝桃，在欧洲国家首先得到应用。据研究该提取物的活性成分为贯叶金丝桃素(hyperforin)、金丝桃素(hypericin)和黄酮类(flavonoids)。该药能促进中枢神经系统神经元突触间隙单胺类神经递质的浓度。临床研究显示其抗抑郁作用与 TCAs 相当，尤适用于治疗轻、中度抑郁及焦虑。它与其他药物的相互作用少，不良反应轻，安全性高。国内目前有类似的中成药制剂疏肝解郁胶囊，其成分为贯叶金丝桃和刺五加。

16. 阿戈美拉汀(agomelatine)　阿戈美拉汀是全球首个褪黑素能抗抑郁药，其作用机制与传统抗抑郁药完全不同，主要通过激动褪黑素受体(MT_1 和 MT_2)和拮抗 $5\text{-}HT_{2c}$ 受体，恢复抑郁症患者紊乱的生物节律，从而发挥抗抑郁效应；此外，该药还可改善焦虑、睡眠和认知功能。阿戈美拉汀胃肠反应轻微，不引起体重增加，对性功能无明显影响。常见不良反应为头疼、头晕、嗜睡等。该药不宜与强效 CYP1A2 抑制剂(如氟伏沙明、环丙沙星)合用。推荐剂量为 25～50mg，每日 1 次，睡前口服。停药时无需逐步递减剂量。

【心境稳定剂】

心境稳定剂(mood stabilizers)对躁狂或抑郁发作具有治疗和预防作用，且不会促发转相或导致频繁发作。目前，相对公认的心境稳定剂包括碳酸锂、丙戊酸盐及卡马西平。另外，一些新型的抗精神病药(例如氯氮平、奥氮平、利培酮及喹硫平等)可能也有一定稳定心境的作用。

1. 碳酸锂(lithium carbonate)　最常用，该药控制躁狂发作的有效率约达 80%，在控制躁狂的急性阶段，往往需要合并抗精神病药，而对控制抑郁的疗效稍逊。它能预防心境障碍复发，控制发作性情感不稳和某些攻击行为。开始剂量 0.5～1.0g/d，分 2～3 次服，渐增至 1.5～2.0g/d，应同时监测血锂浓度(0.6～1.2mmol/L 为宜)。本药治疗浓度与中毒浓度较接近，因此，用量要严格掌握，根据血锂浓度调整治疗量。

每日 3g 以上者或血锂浓度超过 1.5mmol/L 时可出现锂中毒。锂中毒初期是常见不良反应的加重，如呕吐、腹泻、迟钝、嗜睡；进一步则出现意识模糊、共济失调、构音障碍、眩晕、震颤、肌肉抽动、肌张力增高、癫痫发作、昏迷，发热、白细胞增多，甚至呈类白血病样反应。老年人、肾功能减退者、脑器质性疾病者对锂中毒更为敏感。故患严重躯体疾病时忌用。锂中毒时应及时停用碳酸锂，并用各种支持疗法和对症治疗，以加速药物排出体外。

2. 卡马西平(carbamazepine)　抗躁狂作用起效较快，可能兼有抗抑郁作用。对快速循环型双相障碍疗效更好。开始时 200mg，每日 2 次，酌情可增至 600～1200mg/d。其不良反应与苯妥英钠相似，常见不良反应有眩晕、头痛、嗜睡和共济失调等。偶见肝损、血象变化和皮疹(剥脱性皮炎)等较为严重的不良反应。

3. 丙戊酸盐(valproate)　主要为丙戊酸钠(sodium valproate)。用于治疗躁狂发作，特别对快速循环型发作及混合性发作效果较好，对双相障碍有预防复发的作用。用药应从小剂量开始，每次 200mg，每日 2～3 次。每次剂量可增加至 300～400mg。酌情调整剂量。常见不良反应有恶心、呕吐、厌食及腹泻等。严重的不良反应有罕见的中毒性肝炎和胰腺炎，有时可致死。

4. 拉莫三嗪(lamotrigine)　对抑郁、轻躁狂和混合状态有中度至明显的疗效；在更重的和(或)住院躁狂患者的疗效仍不清楚。治疗剂量 50～500mg/d。常见不良反应有眩晕、头痛、复视、恶心、共济失调和皮疹。

【抗精神病药】

抗精神病药(antipsychotic drugs)包括经典抗精神病药(classic antipsychotics)及非典型抗精神病药(atypical antipsychotics)。

(一) 经典抗精神病药

1. 概况及作用机制　20 世纪 50 年代初，在临床实践过程中发现氯丙嗪可控制精神分裂症患者的精神症状，经典抗精神病药随之而产生，此后氟哌啶醇、氯普噻吨、奋乃静、氟奋乃静、三氟拉嗪、五氟利多、舒必利等相继用于临床。这些药物能控制幻觉、妄想、思维障碍、兴奋躁动等症状。有些药物(氯丙嗪、氟哌啶醇)有较强的镇静作用，另一些药物镇静作用较弱(如奋乃静、舒必利)。这类药物的主要作用机制与阻断中枢多巴胺 D_2 受体有关。这类药物尽

管仍被广泛应用于临床，但还存在明显不足。主要有：

（1）控制精神分裂症阴性症状、认知障碍、心境障碍及社会康复的疗效不够理想。

（2）除了阻断脑内 DA 受体功能外，对其他诸多受体（如胆碱能、α 肾上腺素、组胺等受体）均有拮抗作用，故易出现各种各样的不良反应，主要包括：①锥体外系反应（extrapyramidal syndromes，EPS）：包括帕金森综合征、静坐不能、运动不能、肌张力异常及迟发性运动障碍。②自主神经及内分泌功能紊乱：包括口干、便秘、视力模糊、尿潴留、肠麻痹、泌乳、月经失调、肥胖等。③心血管系统较常见的不良反应：有体位性低血压、心动过速、心电图改变等。④中枢神经系统常见不良反应：包括嗜睡、头痛、头晕、激越、反应迟钝、抑郁等，严重者可出现恶性综合征、癫痫发作等。⑤其他：包括肝损、血象改变（白细胞下降、白细胞升高等）、皮疹、过敏等。这些不良反应更多见于老年人和儿童，通常情况下，不良反应和剂量有关。

（3）患者对此类药物的耐受性及依从性差，所以不愿长期服药，易导致病情复发。

2. 适应证

（1）精神分裂症和分裂情感性精神障碍：用于治疗精神分裂症的精神病性症状（尤其是阳性症状）的急性期治疗和维持治疗，但对阴性症状的作用较差。

（2）物质滥用所致精神障碍：对急性或慢性安非他明中毒或可卡因滥用所致的精神症状有效。

（3）心境障碍：经典抗精神病药物可用于心境障碍的治疗。一些药物被认为具有抗焦虑作用（如硫利达嗪），一些药物被认为具有心境稳定剂的作用（如氯丙嗪、氟哌啶醇）。然而非典型抗精神病药逐渐取代经典药物在这方面的作用。

（4）Tourette's 综合征：一些药物（例如泰必利、氟哌啶醇）是目前治疗该综合征的主要药物。

（5）其他伴精神病性障碍的疾病。

（6）恶心、呕吐和呃逆：低效价经典抗精神病药（如舒必利）对 H_1 受体的拮抗作用，可有效地减少恶心、呕吐。

3. 主要药物

（1）吩噻嗪类：氯丙嗪、奋乃静、氟奋乃静、三氟拉嗪、硫利达嗪。氯丙嗪为代表药物，其除了较强的阻滞多巴胺 D_2 受体的作用外，对胆碱能受体、α-肾上腺素能受体和组胺受体具有较强的亲和作用。因此该药除了能较好地控制幻觉、妄想等症状外，还具有较强的镇静作用，可以较好地控制兴奋躁动、情绪激动、易激惹及敌对情绪，而对情感淡漠、退缩等阴性症状不显著。在治疗剂量范围内，易出现药物不良反应，常见的包括 EPS、心血管系统反应（如心动过速、直立性低血压等）、自主神经反应（如口干、便秘、腹胀等）。

（2）硫杂蒽类：代表药物为氯普噻吨（泰尔登），具有中等程度镇静作用和控制幻觉、妄想作用，同时有一定的催眠和抗焦虑作用。替沃噻吨、珠氯噻醇和氟哌噻吨为此类药物的衍生物。

（3）丁酰苯类：代表药物为氟哌啶醇，具有较强的镇静作用，控制幻觉、妄想作用，但容易引起 EPS，对心血管系统的影响相对较小。

（4）二苯丁基哌啶类：代表药物有匹莫齐特（哌迷清）、五氟利多。匹莫齐特可用于治疗 Tourette's 综合征。五氟利多作为口服长效药物仍用于临床。

（5）苯甲酰胺类：代表药物为舒必利，作用特点是选择性阻断中脑边缘系统的多巴胺 D_2 受体，对其他递质受体影响较小，抗胆碱作用较轻，无明显镇静和抗兴奋躁动作用，本品还具有强止吐和抑制胃液分泌作用。

为了维持治疗和增加依从性的需要，经典抗精神病有多种长效制剂。例如，氟奋乃静癸酸酯每 2 周注射 1 次，每次 25～50mg。癸氟哌啶醇每 4 周注射 1 次，每次 50～200mg。这些长效制剂的不良反应主要是 EPS，自主神经系统反应较轻。此外，尚可见头昏、乏力、皮疹等不良反应。五氟利多每周服 1 次，首次剂量 20mg，可渐增至每周 40～60mg。常见用法用量见表 24-9-3。

表 24-9-3 经典抗精神病药物的用法与剂量

分类及药品	剂量(mg)	用法
吩噻嗪类		
氯丙嗪(chlorpromazine)	200～800/d	口服
奋乃静(perphenazine)	10～80/d	口服
奋乃静庚酸酯	10～50/2wk	肌注
三氟拉嗪(trifluoperazine)	10～60/d	口服
氟奋乃静(fluphenazine)	10～20/d	口服
癸氟奋乃静(fluphenazine decanoate，FD)	12.5～25/2～4wk	肌注
硫利达嗪(thioridazine)	200～600/d	口服
丁酰苯类		
氟哌啶醇(haloperidol)	10～40/d	口服
氟哌啶醇注射剂	10～20/d	肌注
癸氟哌啶醇	50～200/4wk	肌注
硫杂蒽类		
氯哌噻吨(clopenthixol)	20～75/d	口服
氯普噻吨(chlorprothixene)	100～600/d	口服
三氟噻吨癸酸酯(flupenthixol decanoate)	20～40/2～3wk	肌注
氯哌噻吨癸酸酯	200～400/2～4wk	肌注
苯甲酰胺类		
舒必利(sulpiride)	200～1200/d	口服
二苯丁基哌啶类		
五氟利多(penfluridol)	20～60/wk	口服

4. 不良反应 经典抗精神病药不但拮抗 DA 受体，还对毒蕈碱样 M 受体、α 肾上腺素受体和组胺受体有拮

抗作用。对这些受体的作用往往与药物的不良反应有关。

(1) 锥体外系反应:是由药物对黑质-纹状体通路 D_2 的过度拮抗所致。症状包括类帕金森征、急性肌张力障碍、静坐不能和迟发性运动障碍。类帕金森征表现为运动迟缓、静止性震颤、肌张力增高、面具脸、共济失调等。急性肌张力障碍主要表现为双眼上翻、斜颈、吐舌、面肌痉挛、角弓反张等。肌肉注射东莨菪碱 0.3~0.5mg 后,症状可缓解。静坐不能表现为无法控制的激越不安、不能静坐或静卧、反复走动或原地踏步走,可伴有不自主运动、自伤或攻击行为。迟发性运动障碍为长期大剂量服用经典抗精神病药引起的特殊而持久的锥体外系反应。临床上表现为不自主的、有节律的刻板运动,其严重程度波动,睡眠时常消失。早期症状常表现为口-舌-颊的不自主、节律运动,也可表现为肢体的不自主摇摆、舞蹈样动作、手足徐动或四肢和躯干的扭转等。

(2) 恶性综合征:是一种少见而严重的不良反应,发生率为 0.5%~1.5%。主要临床表现包括严重的锥体外系反应、自主神经功能调节异常,体温升高,意识改变,并可伴有肌肉溶解症和肾衰竭。实验室检查往往发现肌酸磷酸激酶(CPK)明显升高。处理原则:首先停用抗精神病药,同时给予积极的支持性治疗。

(3) 心血管系统症状:主要表现为心律不齐和低血压,也可引起 QT 和 PR 间期延长。临床应用时需检测心电图。

(4) 药源性抑郁:经典抗精神病药可引起药源性抑郁,但需充分评估和鉴别。

(5) 认知损害:表现为过度镇静、注意力和记忆力受损和谵妄等。

(6) 造血系统:经典抗精神病药引起造血系统的不良反应较少见,粒细胞减少症的发生率为 0.1%~0.7%。早期诊断,及时处理,预后多数良好。

(7) 皮肤症状:皮肤症状多为过敏所致,一般表现为红色丘疹,最初出现于手与面等暴露部位,也可扩及至躯干,常呈对称性分布。一旦出现,应立即停药。长期应用时,可出现色素沉着。

(8) 肝脏损害:可引起药源性肝炎,引起胆汁淤积性黄疸的发生率约为 0.1%。其发生系过敏所致,停药后常可恢复正常。

(9) 内分泌系统:常见的表现为高催乳素血症,症状表现为体重增加、月经失调、泌乳、男性乳腺发育、性功能改变等。

(二) 非典型抗精神病药 包括氯氮平(clozapine)、利培酮(risperidone)、奥氮平(olanzapine)、喹硫平(quetiapine)、齐拉西酮(ziprasidone)、阿立哌唑(aripiprazole)、氨磺必利(amisulpride)及帕潘立酮(paliperidone)等多种非典型抗精神病药(表 24-9-4)。

表 24-9-4 非典型抗精神病药的剂量和用法

分类及药品	剂量(mg)/天	用法
氯氮平(clozapine)	200~600	口服
利培酮(risperidone)	2~6	口服
利培酮微球注射剂	25~50/2wk	肌注
奥氮平(olanzapine)	10~20	口服
喹硫平(quetiapine)	150~750	肌注
齐拉西酮(ziprasidone)	80~160	口服
阿立哌唑(aripiprazole)	10~30	口服
氨磺必利(amisulpride)	50~800	口服
帕潘立酮(paliperidone)	3~12	口服

1. 适应证

(1) 精神分裂症和分裂情感性精神障碍:用于治疗精神分裂症的多维度的症状群,包括阳性症状、阴性症状、认知/神经心理学症状、情感症状、敌对/攻击性等。

(2) 心境障碍:非典型抗精神病药中已有多种药物用于心境障碍的治疗。例如奥氮平、喹硫平、利培酮等。

(3) 其他伴精神病性障碍的疾病。

2. 主要药物

(1) 氯氮平:该药对脑内 $5\text{-}HT_{2A}$ 受体和多巴胺 D_1 受体的阻滞作用较强,对多巴胺 D_4 受体也有阻滞作用,对多巴胺 D_2 受体的阻滞作用较弱,此外还有抗胆碱能 M_1、抗组胺能 H_1 及抗 α-肾上腺素受体作用,极少见锥体外系反应,一般不引起血中泌乳素增高。能直接抑制脑干网状结构上行激活系统,具有强大的镇静催眠作用。氯氮平不仅对精神病阳性症状有效,对阴性症状也有一定效果。适用于急性与慢性精神分裂症的各个亚型,对幻觉妄想型、青春型效果好。也可以减轻与精神分裂症有关的情感症状(如:抑郁、负罪感、焦虑)。对一些用传统抗精神病药治疗无效或疗效不好的患者,改用氯氮平可能有效。氯氮平也用于治疗躁狂症或其他精神病性障碍的兴奋躁动和幻觉妄想。因导致粒细胞减少症,一般不宜作为首选药。

氯氮平的不良反应较多,主要有以下几个方面:①镇静作用强和抗胆碱能不良反应较多,常见有头晕、无力、嗜睡、多汗、流涎、恶心、呕吐、口干、便秘、体位性低血压、心动过速;②食欲增加和体重增加;③心电图异常改变;④可引起脑电图改变或癫痫发作;⑤可引起血糖增高;⑥严重不良反应为粒细胞缺乏症及继发性感染。

(2) 利培酮:是一种选择性的单胺能拮抗剂,对 $5\text{-}HT_2$ 受体、D_2 受体、α_1 受体及 α_2 受体和 H_1 受体亲和力高。对其他受体亦有拮抗作用,但较弱。对 $5\text{-}HT_{1C}$、$5\text{-}HT_{1D}$ 和 $5\text{-}HT_{1A}$ 有低到中度的亲和力,对 D_1、σ 受体亲和力弱,对 M 受体或 β_1 及 β_2 受体没有亲和作用。用于治疗急性和慢性精神分裂症以及其他各种精神病性状态的明显的阳性症状(如幻觉、妄想、思维紊乱、敌视、怀疑)和明显的阴性症状

(如反应迟钝、情绪淡漠及社交淡漠、少语)。也可减轻与精神分裂症有关的情感症状(如抑郁、负罪感、焦虑)。对于急性期治疗有效的患者，用于其维持期治疗中。利培酮可用于治疗双相障碍的躁狂发作。

广泛的临床使用经验(包括长疗程应用)显示，利培酮耐受性良好。不良反应包括：常见的有失眠、焦虑、激越、头痛、EPS、血清催乳素升高等；较少见或罕见的有思睡、疲劳、头晕、注意力下降、便秘、消化不良、恶心/呕吐、腹痛、视物模糊、阴茎异常勃起、勃起困难、射精无力、性淡漠、尿失禁、鼻炎、皮疹以及其他过敏反应；偶尔出现体位性低血压、反射性心动过速或高血压的症状；可有体重增加、水肿和肝酶水平升高；偶见恶性综合征、体温失调以及抽搐发作；罕见高血糖及糖尿病患者病情加重的报告。

(3) 喹硫平：为脑内多种神经递质受体拮抗剂。其抗精神病作用机制可能主要是阻断中枢多巴胺 D_2 受体和 5-HT_2 受体。对组胺 H_1 和肾上腺素 α_1 受体也有阻断作用，对毒蕈碱和苯二氮䓬类受体无亲和力。适用于各型精神分裂症和双相障碍。该药不仅对精神分裂症阳性症状有效，对阴性症状也有一定效果。也可以减轻与精神分裂症有关的情感症状，如抑郁、焦虑及认知缺陷症状。

常见不良反应为头晕、嗜睡、直立性低血压、心悸、口干、食欲缺乏和便秘。亦可引起体重增加、腹痛，无症状性 ALT 增高与血总胆固醇和甘油三酯增高。锥体外系反应少见。偶可引起兴奋与失眠。

(4) 奥氮平：该药对多种受体系统具有药理作用，对 5-HT_2、多巴胺 D_2、α-肾上腺素、组胺 H 等多种受体有亲和力。另外，奥氮平选择性地减少间脑边缘系统(A10)多巴胺能神经元的放电，而对纹状体(A9)的运动功能通路影响很小。奥氮平适用于精神分裂症及其他有严重阳性症状和(或)阴性症状的精神病的急性期和维持期的治疗，也可缓解精神分裂症及相关疾病的继发性情感症状。

奥氮平不良反应少，很少出现运动障碍。奥氮平的主要不良反应是嗜睡和体重增加；偶见在用药初期出现肝脏氨基转移酶 ALT 和 AST 的一过性轻度升高，但不伴临床症状；罕见催乳素水平升高，并且绝大多数患者无须停药激素水平即可恢复至正常范围；其他很少见的不良反应有：头晕、便秘、口干、食欲增强、嗜酸性粒细胞增多、外周水肿和体位性低血压。

(5) 阿立哌唑：阿立哌唑与多巴胺 D_2、D_3、5-HT_{1A} 和 5-HT_{2A} 受体有很高的亲和力，与 D_4、5-HT_{2C}、5-HT_7、α_1、H_1 受体及 5-HT 再摄取位点具有中度亲和力。阿立哌唑是通过对 D_2 和 5-HT_{1A} 受体的部分激动作用及对 5-HT_{2A} 受体的拮抗作用来产生抗精神分裂症作用的。适用于各型精神分裂症。常见的不良反应有头痛、焦虑、失眠等，较少见的不良反应有恶心、呕吐、嗜睡、头昏、便秘、静坐不能、皮疹、震颤等。

(6) 齐拉西酮：该药对 5-HT_{2A}、D_2 受体有亲和力，而且其比率较大为其特点之一。另外，对 5-HT_{1A} 有激动作用，对 5-HT_{2C}、5-$HT_{1B/1D}$ 也有较高的亲和力，对 5-HT、NE 的再摄取有抑制作用。齐拉西酮适用于各型精神分裂症。常见的不良反应有：过敏反应、失眠、体位性低血压、心动过速，偶见恶性综合征(特点为高热、强直及昏迷)。

(7) 氨磺必利：对中枢 D_2/D_3 受体具有较高的亲和力，对 D_3 受体的亲和力是对 D_2 受体的两倍，对其他 DA 受体亚型几乎无任何亲和力，同时对 5-HT、α-肾上腺素、组胺 H 和胆碱能受体都不具有亲和性。其"非典型性"主要表现为对边缘系统 D_2/D_3 受体的高度选择性和对突触前 D_2/D_3 受体的特异性阻断作用，适用于各型精神分裂症。常见的不良反应有：EPS、失眠、运动性亢进、焦虑、体重增加和激越等。

(8) 帕潘立酮：帕潘立酮是利醅酮的主要代谢产物。作用机制为拮抗中枢多巴胺 2(D_2)受体和 5-羟色胺 2(5HT_{2A})受体。帕潘立酮也是 α_1 和 α_2 肾上腺素能受体以及 H_1 组胺受体的拮抗剂，这可能是该药物某些其他作用的原因。帕潘立酮与胆碱能毒蕈碱受体或 β_1 和 β_2 肾上腺受体无亲和力。帕潘立酮的终末半衰期大约是 23 小时。不良反应随剂量增加也会相应增多。推荐采用每次 3mg/d 的增量增加，推荐的最大剂量是 12mg/d。常见不良反应为 EPS、高催乳素血症、睡眠障碍、体重增加等。

【促智药】

顾名思义，促智药(nootropics)能促进患者智力改善，但实际上主要延缓大脑衰退。常用药物有脑血管扩张剂、脑代谢增强剂、维生素、胆碱能受体增强剂等；也有人用铝螯合剂、自由基清除剂、神经肽类激素治疗，但疗效均难于肯定。近期研制出的新一代可逆性中枢乙酰胆碱酯酶抑制药如多奈哌齐(donepezil，5～10mg/d 口服)及重酒石酸利斯的明(rivastigmine hydrogen tartrate，6～12mg/d 口服)等，这类药物能改善患者认知障碍，延缓衰退。

1. 多奈哌齐(donepezil)　是世界范围内批准使用的一线用药，用于改善阿尔茨海默病的注意力或至少延缓其记忆力丧失的速度。它是一种可逆的、长效的、选择性的哌啶类乙酰胆碱酯酶抑制剂，无丁酰胆碱酯酶抑制剂作用。被 FDA 批准的适应证为阿尔茨海默病，此外还可以治疗其他原因导致的记忆障碍和轻度认知损害。剂量范围 5～10mg/d，睡前服。需要缓慢加量，常见不良反应为恶心、呕吐、腹泻、食欲下降、体重减轻、头痛、头晕和疲劳感。半衰期长，抑制肝脏 P450 酶 2D6、3A4 亚型的药物可能影响本药代谢。

2. 石杉碱甲(huperzine A)　是我国首创从传统中药苔藓植物蛇足石杉中提取出来的一种活性成分，临床前药理试验证明它能强烈抑制乙酰胆碱酯酶的活性，改善小鼠的记忆；国内学者近十年来进行了多项多中心、双盲临床研究均证实它对轻、中度阿尔茨海默病有改善记忆、认知以及行

为的作用，同时也能增强中老年单纯性记忆减退的记忆功能。临床上常用 0.15～0.2mg，2 次/日，口服。不影响外周乙酰胆碱功能，故不良反应较少。

3. 美金刚(memantine)　作用于大脑中的谷氨酸-谷氨酰胺系统，为具有中等亲和力的非竞争性的 N-甲基-D-天门冬氨酸(NMDA)的拮抗剂。是 FDA 批准许可的第一个治疗中、重度阿尔茨海默病的药物。口服时，第 1 周每日 10mg，以后每周可增加 10mg。维持量为每次 10mg，2 次/日，需要时还可增加剂量。最常见的不良反应为激越、失眠、幻觉、头痛、眩晕、精神错乱、疲劳。

另外，国内外还试用银杏叶提取物(黄酮、萜类、有机酸)、MAOIB 抑制药司来吉兰(selegiline)治疗痴呆症，认为有一定疗效。有研究认为停经后妇女用雌激素替代治疗后，能降低阿尔茨海默病的发生，且与雌激素剂量有依存关系。这可能是因为雌激素与一些痴呆有关的神经肽、神经递质之间存在相互作用，并能增加脑血流有关。

第三节　电抽搐治疗

李华芳

电抽搐治疗(electric convulsive therapy，ECT)也称电痉挛治疗，是用短暂的电流刺激大脑，引起患者意识丧失，皮质广泛性脑电发放和全身性抽搐，以达到控制精神症状的一种治疗方法。国内外目前已对传统的电抽搐治疗进行改良，称为"改良电抽搐治疗"(MECT)，即在电抽搐治疗前加用静脉麻醉药和肌肉松弛剂，使患者抽搐明显减轻并减少恐惧感。电抽搐治疗及改良电抽搐治疗的疗效已得到充分的肯定。

24

【适应证】

电抽搐治疗主要适用于抑郁症，但也可用于躁狂症和精神分裂症，具体适应证包括：

1. 严重抑郁，有强烈自伤、自杀行为或明显自责自罪者。
2. 极度兴奋躁动及攻击行为者。
3. 拒食、违拗和紧张木僵者。
4. 精神药物治疗无效或对药物治疗不能耐受者。

【禁忌证】

电抽搐治疗无绝对的禁忌证，但仍有些疾病可增加治疗危险性(即相对禁忌证)，包括：

1. 大脑占位性病变及其他增加颅内压的病变。
2. 近期有颅内出血。
3. 心脏功能不稳定的心脏病。
4. 出血或不稳定的动脉瘤畸形。
5. 视网膜脱离。
6. 嗜铬细胞瘤。
7. 导致麻醉危险的疾病(严重呼吸系统和肝肾疾病)。
8. 尚有发作的癫痫。

电抽搐治疗的死亡率非常低。它的严重不良反应有心肌梗死、癫痫持续状态、吸入性肺炎、肺栓塞等，这些不良反应发生率相当低。轻度的不良反应常见，表现为意识模糊、恶心、呕吐、头痛、肌肉疼痛和记忆损害等。

参考文献

1. 沈渔邨. 精神病学. 第 5 版. 北京：人民卫生出版社，2009.

2. Montgomery SA, den Boer JA. SSRIs in depression and anxiety. 2nd ed. Chichester: John Wily & Sons, Ltd. , 2001.

3. DeVane CL. Principles of Pharmacokinetics and Pharmacodynamics// APA. Schatzberg and Nemeroff's Textbook of Psychopharmacology. 3rd ed. Washington, DC: APA Publisher, 2004: 129-141.

4. 李家泰. 临床药理学. 第 3 版. 北京：人民卫生出版社，2008.

5. Spina E, Scordo MG, D'Arrigo C. Metabolic drug interactions with new psychotropic agents. Clinical Pharmacology, 2003, 17(5): 517-538.

6. Spina E, Scordo MG. Newer antipsychotics: comparative review of drug interactions. Expert Rev. Neurotherapeutics, 2001, 1(2): 171-182.

7. 江开达. 精神药理学. 北京：人民卫生出版社，2007.

8. 国家药典委员会. 临床用药须知. 2010 年版. 北京：中国医药科技出版社，2011.

第四节　心 理 治 疗

李建林　吴彦

心理治疗(psychotherapy)是指临床医师通过言语或非言语交谈建立起与患者的良好医患关系，应用有关心理学和医学的知识指导和帮助患者克服和纠正不良的生活方式、行为习惯、情绪障碍、认知偏见，以及适应问题。心理治疗重视患者症状的内容及其对患者生活的影响，即幻听声音在讲什么，患者为何沮丧，他焦虑时害怕什么等。

心理咨询在国内常被看成是心理治疗的同义词，其实不然，心理咨询是指一般的心理支持、教育和指导，方法和技术相对比较简单。心理咨询的工作对象主要是正常人，心理治疗则主要针对患有心理障碍的人进行工作；心理咨询所着重处理的是正常人所遇到的各种问题，如人际关系、职业、学业问题等，心理治疗的适应范围则主要为某些心理障碍、行为障碍、心身疾病等；心理咨询一般用时较短，而心理治疗费时较长，治疗由几次至几十次，甚至更长时间；心理咨询工作的目标是针对某些具体问题，而心理治疗工作不仅针对具体工作，而且注重人格的成长。

根据治疗目的可将心理治疗分为：减轻痛苦和维持功能、重新适应、恢复功能三大类。

(一) 治疗目的为减轻痛苦和维持功能　这类治疗常称为支持性心理治疗，用于帮助近期遭遇疾病或人际困扰

的人,支持患有不能治愈的内科或精神科疾病的患者,或者是帮助有应激性问题但不能完全自己解决的人(如照顾残疾儿童)。基本治疗技术包括:倾听、解释和指导、减轻痛苦、提高自信心,以及鼓励自我帮助。

(二) 治疗目的为重新适应 这类治疗的目的是帮助患者解决心理社会应激性问题,使得他们能更好地适应生活。一般的日常生活问题大多患者能够处理和适应,但如果生活事件过于突然或严重(如天灾人祸、意外死亡等),患者一时难以应对与处理,则产生所谓的危机(crisis)。如果是一般用于改善适应的方法则称为"咨询",而用于有严重情绪挫折或有自杀企图患者的处理方法则称为"危机干预"。

1. 咨询 咨询可有多种形式,基本的技术已在上述支持性治疗中提到,可用于各种心理问题的处理。咨询主要是支持和帮助患者适应新环境,如悲悼、迁居到陌生环境,或者被诊断患了不治之症。也可以帮助一个人改变、戒掉不良生活习惯,学会健康的习性,如戒除酒依赖或药物依赖。

2. 解决问题 主要包括5个步骤:①了解和澄清问题的性质,并列出所有问题;②让患者挑选出其中的一个问题;③帮助患者考虑各种可能的方法来解决这一问题,列出各种可能的方案,最好是写下来,然后患者挑选最可能实施和成功的方案;④患者付诸行动来执行;⑤评价行为的结果:如果患者把问题解决了,请其选择下一个要解决的问题;如果问题没有解决,则帮助其回顾复习各个环节和提高在下次解决问题过程中的成功概率。

3. 危机干预(crisis intervention)

(1) 危机的标准:每个人在其一生中经常会遇到应激或挫折,一旦这种应激或挫折不能自己解决或处理时,则会发生心理失衡,而这种失衡状态便称为危机(crisis)。所谓危机就是指个体面临突然或重大生活逆遇(如亲人死亡、婚姻破裂或天灾人祸等)时,既不能回避,又无法用通常解决问题的方法来解决时所出现的心理失衡状态;换句话说,"它是指个体运用通常应对应激的方式或机制仍不能处理目前所遇外界或内部应激时所出现的一种反应"。一般来说,确定危机需符合下列三项标准:①存在具有重大心理影响的事件(如近年来日渐增多的重点灾难性事件报道);②引起急性情绪扰乱或认知、躯体和行为等方面的改变,但又均不符合任何精神病的诊断;③当事人或患者用平常解决问题的手段暂时不能应对或应对无效。

(2) 危机干预的定义:是指短程帮助的过程,是对处于困境或遭受挫折的人予以关怀和帮助的一种方式。国外有时亦称为情绪急救(emotional first-aid)。一般来说,危机包含危险和机遇两层含义,如果它严重威胁一个人的生活或其家庭,往往会产生自杀或精神崩溃的可能,这种危机就是危险的;如果一个人在危机阶段及时得到适当有效的治疗性干预或帮助,则往往不仅会防止危机的进一步发展,而且还可以帮助其学会新的应对技巧,使心理平衡恢复到甚至超过危机前的功能水平。

(3) 危机干预的目标:最低治疗目标是在心理上帮助患者解决危机,使其功能水平至少恢复到危机前水平,最高目标是提高患者的心理平衡能力,使其高于危机前的平衡状态。

(4) 危机干预的技术:危机干预过程中所使用的有关心理治疗技术,可根据患者的不同情况和治疗医师的擅长,采取相应的治疗技术。一般来说,危机干预主要应用下述三大类技术:

1) 沟通和建立良好关系的技术:建立和保持医患双方的良好沟通和相互信任,有利于当事者恢复自信和减少对生活的绝望,保持心理稳定和有条不紊的生活,以及改善人际关系。

2) 支持技术:主要是给予精神支持,而不是支持当事者的错误观点或行为。这类技术的应用旨在尽可能地解决目前的危机,使当事者的情绪得以稳定,可以应用暗示、保证、疏泄、环境改变、镇静药物等方法,如果有必要,可考虑短期的住院治疗。

3) 干预技术:亦称解决问题的技术,因为危机干预的主要目标之一是让当事者学会应对困难和挫折的一般性方法,这不但有助于度过当前的危机,而且也有利于以后的适应。

(5) 危机干预的步骤

1) 第一阶段(问题或危机的评估):工作人员或治疗医师在干预的初期,必须全面了解和评价当事者有关逆遇的诱因或事件,以及寻求心理帮助的动机,同时建立起良好的医患关系,取得对方的信任。在这一阶段,一般需要明确目前存在的主要问题是什么?有何诱因?什么问题必须首先解决?然后再处理的问题是什么?是否需要家属和同事参与?有无严重的躯体疾病或损伤?什么方式可以起到干预的效果?另外,必须评价自杀或自伤的危险性,如有严重的自杀或他杀倾向时,可考虑精神科门诊,必要时住院治疗。

2) 第二阶段(制订治疗性干预计划):危机的解除必须有良好的计划,这样可以避免走弯路或减少不必要意外的发生。要针对即刻的具体问题、适合当事者的功能水平和心理需要来制订干预计划,同时还要考虑到有关文化背景、社会生活习俗,以及家庭环境等因素。简单地讲,危机干预的计划是限时、具体、实用和灵活可变的,并且有利于追踪随访。

在这一阶段中,需要理解危机对当事者生活造成的伤害,以及对所处环境产生的影响;肯定当事者的个性品质和优点(长处);确定其所采纳的有效防御应对策略;同时调动可能的家庭成员和社会支持系统来共同帮助当事者,明确干预的目标。

3) 第三阶段(治疗性干预):这是处理危机的最主要阶段,首先需要让有自杀危险的当事者避免自杀的实施,即认

识到自杀不过是一种解决问题的方式而已，并非将结束生命作为目的。因为绝大多数的危机者是面临重大的生活挫折，同时缺乏应对、处理和解决问题的能力，迫不得已才选择自杀作为回避和“解决”问题的唯一方法。一旦能解决问题，或者还有其他方法可供选择，相当一部分的当事者会放弃自杀企图的。

4）第四阶段（危机的解决和随访）：一般经过4～6周的危机干预，绝大多数的危机当事者会度过危机，情绪症状得以缓和，此时应及时中断干预性治疗，以减少依赖性。在结束阶段，应该注意强化新习得的应对技巧，鼓励当事者在今后面临或遭遇类似应激或挫折时，学会举一反三地应用解决问题的方式和原理来自己处理危机，自己调整心理失衡状态，提高自我的心理适应和承受能力。

归纳起来说，危机干预工作人员实际上是起一根拐杖的作用，即帮助和支持那些心理失衡的遭遇者，一旦他们能学会自我解决和处理问题的技能，就应该让他们“扔掉拐杖”，自己独立生活和面对生活。

（三）治疗目的为恢复功能 该类心理治疗是帮助患精神障碍或有心理问题的患者恢复到病前功能水平，主要用于治疗焦虑障碍、强迫障碍、疑病症、进食障碍、性心理障碍以及轻度抑郁障碍等。它们还可以作为治疗其他障碍和心身疾病的辅助方法。主要有三类技术：行为治疗、认知治疗和精神动力学治疗。

1. 行为治疗（behavior therapy）

24

（1）行为治疗的定义和目标：是最早应用实验和操作条件反射原理来认识和治疗临床问题的一类心理治疗方法，它强调问题、针对目标和面向将来。首先对患者的病理心理及有关功能障碍进行行为方面的确认、检查和监察，以及对有关环境影响因素进行分析，然后确定操作化目标和制订干预的措施，目的是改善患者适应功能的数量、质量和整体水平。行为治疗中的目标确立有各种形式，也就是说，在有关个人体验的各个方面均可作为治疗的目标，如情感、工具性技巧、社交关系、认知、想象，以及其他有关的心理生理指标等。

患者须学会矫正其自己的行为，而治疗医师的工作是帮助患者确定哪些需要做、哪些自助技术需要学习，以便在每次治疗会谈间歇期布置一些家庭作业，让患者坚持每天练习以巩固新习得的行为。

（2）行为治疗应遵循下列几项原则：①循序渐进：逐步给予一系列的练习作业使得患者在处理比较简单的问题中获得信心，最后处理较严重问题；②行为分析：了解、监察症状和行为表现是行为治疗的一个重要部分，可以使用记日记或用评定量表的方式来记录何时出现症状和行为类型（A），有何诱因和可能的促发因素（B），会出现何种后果及可能的强化因素（C）；③实践或练习：将行为作业看成实验来实践完成。

（3）常用行为治疗技术包括：

1）放松训练：通过降低肌肉紧张和自主神经兴奋来减轻焦虑。这些技术在某些情况下使用会取得相当好的疗效，如放松训练对应激反应体验作用较好，与其他技术结合起来应用不失为一个好的辅助方法（放松＋暴露治疗焦虑，放松＋暴露＋反应预防治疗强迫）。

2）暴露技术：主要用于治疗恐惧症。如采用进入害怕的场合作为实体暴露（即身临其境），但如果实践应用不可能的话，亦可采取让患者想象的方法（想象暴露或系统脱敏）。如果采用的暴露是缓慢、逐步递增的方法，则称为脱敏，如果是快速暴露的话，则称为满灌。

3）自控技术：主要用来增强患者对过度进食或过量吸烟等过分行为的控制能力。治疗分两个部分：自我监察和自我强化。

4）社交技巧和自信心的训练：此类方法是用于过度害羞或社交回避的人，目的是鼓励患者直接地用社会所认可的方式来表达思想和感情。

5）厌恶疗法：这种方法是将不正常行为与负性强化（如轻度电击）结合起来。此法很少用，因为在治疗中反复给予痛苦的刺激，存在医德问题。厌恶疗法的效果维持较短暂，在疗效的巩固上并不比其他治疗技术好。不过，国外近年来提倡采取嗅觉或味觉厌恶来治疗性变态（如窥阴癖、露阴癖等）疗效较好。

2. 认知治疗（cognitive therapy） 是20世纪70年代所发展起来的一种心理治疗技术。它是根据认知过程影响情感和行为的理论假设，通过认知和行为技术来改变患者不良认知的一类心理治疗方法的总称。认知疗法的理论认为，心理问题的产生常与个体的认知偏见有关，纠正不良认知或学会换个角度看问题可改变患者的一些异常行为。目前国际上常用的认知疗法有4种，即Beck认知治疗、Ellis合理情绪治疗、Ryle认知分析治疗，以及认知行为治疗，其中尤以认知行为治疗应用最为广泛。

技术应用主要分4个方面，以治疗焦虑症为例，首先通过与患者交谈和让其每天记录下症状出现前和发生时的想法来确定其不恰当的思维方式。第二步是通过提问来使得患者检查其不恰当思维的逻辑基础，如患者讲在焦虑发作时他担心即将有心脏病发作，可以问他为什么既往的焦虑发作没有一次导致心脏病发作。第三步，让患者考虑换一种思考问题的方式，如新的解释是：因为担心心脏病发作从而使得焦虑加重，心悸是高度焦虑的后果，并不是心脏病的体征。第四步，鼓励患者真实性检验，验证这些替代的新解释结果如何，他会发现当他不再想到心脏病时心悸症状反而变得轻多了。

3. 短程精神动力学心理治疗 一般用于比较自卑和存在与他人关系长期相处困难的患者，这些问题往往与其潜意识的内心冲突有关，并同时伴有情绪障碍、进食障碍或性问题。

会谈行为在这类心理治疗中特别重要。如果患者对治

疗医师的感情和行为在某些方面与他过去对某些有紧密关系的人(常常是父母)的感情和行为相似,以这种感情转移方式来与治疗医师保持深入关系的称之为移情(transference)。如果患者认为治疗医师是好的和有帮助的,则称正移情(positive transference);但如果认为治疗医师是坏的和没有帮助的,则称负移情(negative transference)。另外,如果治疗医师对患者的感情也产生类似的变化的话,则称反移情(count transference)。如果治疗医师应用移情关系来解释患者的结果行为并能够发掘出患者的其他行为,则一般认为治疗医师在作移情分析或修通(transference interpretation)。当然,尽管移情有一些治疗作用,但它使用不当有时会使得深入的医患关系难以解除,使得在结束治疗时患者仍处于依赖状态。因此,为了达到满意的中断治疗,在短程动力学治疗的早期阶段就和患者讨论结束治疗时的一些问题是非常必要的。

(四)治疗目的为重新塑造　基本的技术与用于功能恢复的短程动力学心理治疗相仿,但治疗长期存在的障碍需要比前述的短程治疗要更深入地了解患者行为的痼疾,若要达到这样的目的,则需要应用比短程动力学治疗更专业化的一些特殊技术来了解和检查患者潜意识的资料。

(五)治疗一个以上患者的疗法　即一名治疗医师对数名患者,有两种形式:①一组患者之间没有亲属关系,但患相同疾病或障碍,需要相同的治疗,称为小组或集体治疗;②患者之间是亲属关系,如配偶双方(夫妇治疗)或家属(家庭治疗)。

1. 集体治疗

(1) 小组治疗:由6～10名诊断或问题相同的患者组成小组,集中由医师治疗。基本技术是前述个别心理治疗中所提到的,但须考虑到还有另外4种治疗性影响因素:①集体支持:即相互给予支持,帮助同伴克服治疗中相互交谈的困难;②向他人学习:如小组中他人是如何克服与自己相同的问题的(模仿学习);③验证与他人观念相悖的想法;④练习和学习社交行为的技巧。

(2) 大群体治疗:在某些精神科病房,定期组织20人或更多的患者面谈。其目的是让患者讲一些住在病房中的问题,从而预防问题的发展,这种方式可以使部分患者的精神症状改善。大群体治疗的对象也可以是长期住在社区环境中的慢性患者,他们生活、工作在一起,参加小组或大组活动,讨论各自的问题并相互帮助,来共同认识和解决问题,以及交流各自疾病康复的经验。

(3) 自助集体:是由患相同问题的患者组成一自发或自愿组织,如肥胖症、酒精依赖、产后抑郁或先天残疾儿童教育等。这类自助集体或组织可以有专业医务人员的参与,也可以由一名已经克服此类问题的患者来组织,如国外的酒依赖同盟(AIA)、国内的精神康复协会便是很好的例子,对于患者、家属和社会的稳定都有益处。

2. 婚姻和家庭心理治疗

(1) 婚姻治疗(亦称夫妇治疗):是用来帮助有婚姻关系问题的夫妇,在医学实际中,这类治疗是用于因夫妇之中一人患有精神障碍(如抑郁障碍)所致的问题。治疗侧重于夫妇相互作用的方式上。目的是帮助夫妇双方认识到对方的长处,容忍分歧,在决策和对主要问题看法上达成一致。

(2) 家庭治疗:一般是用于家庭成员(如小孩或青少年)有情绪或品行障碍时,除了年轻患者之外,父母和其他家庭成员(如祖父母、兄妹等)一起参与,相互讨论。因为有些患者问题的产生与家庭环境有关,如儿童肥胖症可能与家长过分给儿童进食有关(担心儿童吃不饱),因此治疗目的是减轻患者的问题,纠正不良的家长教养方式,而非缔造理想的家庭生活氛围。另外,某些特殊的家庭治疗方式(如家庭教育干预)近年来国内外已证实能预防精神分裂症患者的复发。

参考文献

1. 季建林. 医学心理学. 第4版. 上海:复旦大学出版社,2005.

2. Gelder MG, Loper-Ibor JJ, Andreasen N. New Oxford Textbook of Psychiatry. Oxford: Oxford University Press, 2000.

3. Gilliland BE, James RK. 危机干预策略. 肖水源、季建林、杨洪,等译. 北京:中国轻工业出版社,2000.

4. 季建林,赵静波. 自杀预防与危机干预. 上海:华东师范大学出版社,2007.

附录　临床常用检验正常参考值

血　液

总血量　60～80ml/kg 体重

比重　全血　男性　1.054～1.062

　　　　　　女性　1.048～1.059

　　　血浆　1.024～1.029

渗透压

　血胶体渗透压(2.8±0.4)kPa;(21±3)mmHg

　血晶体渗透压(280～310)mOsm/kg

红细胞数

　男性　$(4\times10^{12}\sim5.5\times10^{12})/L$

　女性　$(3.5\times10^{12}\sim5.0\times10^{12})/L$

血红蛋白　男性　120～160g/L(12～16g/dl)

　　　　　女性　110～150g/L(11～15g/dl)

血细胞比容　男性 0.42～0.49

　　　　　　女性 0.37～0.48

红细胞平均直径(MCD)　(7.33±0.29)μm

红细胞平均体积(MCV)　80～100fl

红细胞平均血红蛋白(MCH)　26～32pg

红细胞平均血红蛋白浓度(MCHC)　310～350g/L

红细胞体积分布宽度(RDW)　<0.15

红细胞生存时间　110～130 天

网织红细胞数　0.5%～1.5%

　绝对计数　$(24\times10^{9}\sim84\times10^{9})/L$

白细胞总数　$(4\times10^{9}\sim10\times10^{9})/L$

白细胞分类计数

　中性粒细胞　50%～70%

　嗜酸性粒细胞　0.5%～5%

　嗜碱性粒细胞　0～1%

　淋巴细胞　20%～40%

　单核细胞　3%～8%

中性粒细胞计数绝对值　$(2\times10^{9}\sim7\times10^{9})/L$

淋巴细胞计数绝对值　$(0.8\times10^{9}\sim4\times10^{9})/L$

单核细胞计数绝对值　$(0.12\times10^{9}\sim0.8\times10^{9})/L$

嗜酸性粒细胞计数绝对值　$(0.05\times10^{9}\sim0.5\times10^{9})/L$

嗜碱性粒细胞计数绝对值　$(0\times10^{9}\sim0.1\times10^{9})/L$

血小板计数　$(100\times10^{9}\sim300\times10^{9})/L$

血小板比容(PCT)　0.1%～0.3%

平均血小板体积(MPV)　(10.46±2.80)fl

血小板体积分布宽度(PDW)　0.15～0.17

中性粒细胞碱性磷酸酶

　阳性率　10%～40%

　积分值　40～80

红细胞沉降率(ESR)　男性<15mm/h

(魏氏长管法)　女性<20mm/h

血小板聚集试验

ADP	1.0μmol/L	MAR	62.7%±16.1%
肾上腺素	0.4mg/L	MAR	67.8%±17.8%
胶原	3mg/L	MAR	71.7%±19.3%
瑞斯托霉素	1.5g/L	MAR	87.5%±11.4%

注:MAR 为最大聚集率

血浆 β-血栓蛋白 15～70μg/L

血浆血栓素 B_2(TXB_2)　(136±81.60)ng/L

血小板表面 α 颗粒膜蛋白-140(GMP-140)　9.4～20.8ng/ml

红细胞渗透性脆性试验

　0.42%～0.46%氯化钠液内开始溶解

　0.32%～0.34%氯化钠液内全部溶解

变性珠蛋白小体(Heinz bodies)生成试验　<30%

血浆游离血红蛋白　<40mg/L

血清结合珠蛋白(HP)　0.5～1.5g/L

血红蛋白电泳

　血红蛋白 A(HbA)　>95%

　血红蛋白 A2(HbA_2)　1.5%～3.5%

　胎儿血红蛋白(HbF)　<2%

高铁血红蛋白　0.3～1.3g/L

高铁血红蛋白还原试验　>75%

抗人球蛋白试验(Coombs 试验)　直接和间接试验均阴性

酸溶血试验(Ham 试验)　阴性

外周血 CD55 阴性、CD59 阴性红细胞　<5%

外周血 CD55 阴性、CD59 阴性中性粒细胞　<5%

冷热溶血试验(Donath-Landsteiner 试验)　阴性

冷凝集素试验　效价<1：32

出血时间(BT)　(Duke 法)　1～3 分钟

(Ivy 法)　2～6 分钟

阿司匹林耐量试验　服药后 2 小时和 4 小时出血时间比服药前延长 2 分钟之内

凝血时间(CT)

玻管法　5～10 分钟

塑料管法　10～19 分钟

硅管法　15～30 分钟

凝血酶原时间(PT)　11～13 秒(90%～110%)

蝰蛇蛇毒时间(RVVT)　13～14 秒，比正常对照延长 3 秒以上有意义

凝血酶原消耗时间(PCT)　>25 秒

血块退缩时间　30～60 分钟开始，24 小时完全退缩，血块收缩率 48%～64%

活化部分凝血活酶时间(APTT)　35～45 秒，比正常对照延长 10 秒以上有意义

复钙时间(RT)　1.5～3 分钟

凝血活酶生成试验(TGT)　在 4～6 分钟内基质血浆凝固时间为 9～11 秒。受检标本与基质血浆混合后的最短时间比正常值>5 秒为异常。各凝血因子活性>60%为正常

简易凝血活酶生成试验(STGT)　10～14 秒

凝血酶时间(TT)　16～18 秒，比正常对照延长 3 秒以上有意义

凝血酶时间延长纠正试验(甲苯胺蓝纠正试验)　加甲苯胺蓝后 TT 恢复正常或缩短 5 秒以上表示受检血浆中存在肝素或类肝素抗凝物质

凝血因子功能活性检查

因子Ⅱ促凝活性　82%～114%

因子Ⅴ促凝活性　60%～175%

因子Ⅶ促凝活性　70%～120%

因子Ⅷ促凝活性　76%～130%

因子Ⅸ促凝活性　70%～130%

因子Ⅹ促凝活性　84%～122%

因子Ⅺ促凝活性　80%～120%

因子Ⅻ促凝活性　72%～112%

血管性血友病因子抗原测定(vWF：Ag)ELISA 法　70%～150%

血浆纤维蛋白原　2～4g/L

全血凝块溶解试验　24 小时内不发生溶解

血浆纤维蛋白(原)降解产物(FDP)

免疫比浊法　<5.0μg/L

血浆纤维蛋白肽 A　0.4～2μg/L

血浆纤维蛋白肽 $B\beta_{1\sim42}$　0.74～2.24nmol/L

血浆纤维蛋白肽 $B\beta_{15\sim42}$　1.56～1.20nmol/L

3P 试验　阴性

血浆 D-二聚体(D-Dimer)　免疫比浊法<0.8mg/L

血浆纤溶酶原

发色底物法　94.48%±8.95%

组织纤溶酶原激活物(t-PA)

发色底物法　1.2～2.6IU/ml

ELISA　1～12ng/ml

纤溶酶原激活剂抑制物(PAI)

ELISA　5～45ng/ml

蛋白 C　活性　87%～113%

放射免疫(3.1±0.5)μg/ml

蛋白 S　活性　88%～107%

血浆抗凝血酶(AT)

火箭电泳法定量　(290±60)mg/L

凝血酶凝胶空斑法　活性 64%～116%

血清 α_2-巨球蛋白(α_2-MG)　2.5～4g/L

抗心磷脂抗体　阴性

血液流变学

全血高切黏度　男　5.63～6.87

女　4.74～5.86

全血低切黏度　男　7.51～10.1

女　5.84～8.14

血浆比黏度　1.64～1.77

聚集指数(低切/高切)　男　1.28～1.58

女　1.15～1.47

红细胞电泳　15.02～17.32 秒

血小板电泳　19.38～22.23 秒

血 液 化 学

血清葡萄糖(葡萄糖氧化酶法)

3.9～6.1mmol/L(70～110mg/dl)

血清糖化血红蛋白(HbA1c)　4%～6%(高效液相色谱法)

血清果糖胺　0～285μmol/L

血浆乳酸　<2.4mmol/L(5～20mg/dl)

全血丙酮酸　0.03～0.10mmol/L(0.3～1.0mg/dl)

二氧化碳结合率(CO_2CP)　23～29mmol/L

阴离子间隙(AG)　8～16mmol/L

血清钠　136～145mmol/L(310～330mg/dl)

血清钾　3.5～5.3mmol/L(16～22mg/dl)

血清钙(总钙)　2.25～2.75mmol/L(9～11mg/dl)

血清磷　1.0～1.6mmol/L(3.2～5.0mg/dl)

血清氯化物　96～108mmol/L(570～620mg/dl)

血清铁

男性　11～30μmol/L(60～170μg/dl)

女性　9～27μmol/L(50～150μg/dl)

血清总铁结合力

男性　50～77μmol/L(280～430μg/dl)

女性　54～77μmol/L(300～430μg/dl)

血清铁饱和度　20%～55%

血清铁蛋白　30～400ng/ml

血清转铁蛋白　2.12～3.60g/L

血清铜　11.0～22.0μmol/L(70～140μg/dl)

血清锌　11.5～18.4μmol/L(75～120μg/dl)

血清镁　0.8～1.2mmol/L(2～3mg/dl)

尿素　2.5～7.1mmol/L(尿素氮7～18mg/dl)

尿酸　男性210～420μmol/L(3.5～7.2mg/dl);

女性150～350μmol/L(2.6～6.0mg/dl)

肌酐　男性62～115μmol/L(0.7～1.3mg/dl);

女性53～97μmol/L(0.6～1.1mg/dl)

血脂

总胆固醇(Tcho)　3.1～5.9mmol/L(117～220mg/dl)

甘油三酯(TG)　0.56～1.7mmol/L(50～150mg/dl)

高密度脂蛋白-胆固醇(HDL-ch)　0.4～2.0mmol/L(>40mg/dl)

低密度脂蛋白-胆固醇(LDL-ch)　2.0～3.1mmol/L(<120mg/dl)

脂蛋白(a)[LP(a)]　0～300mg/L

载脂蛋白A1(apo A1)　1.0～1.3g/L

载脂蛋白 B_{100}(apo B_{100})　0.6～0.9g/L

载脂蛋白E(apo E)　29～53mg/L

血清蛋白总量　60～80g/L

白蛋白　35～55g/L

球蛋白　20～30g/L

血清蛋白电泳(醋纤膜法)

白蛋白　62%～71%

球蛋白　α_1　3%～4%

α_2　6%～10%

B　7%～11%

γ　9%～18%

血清前白蛋白　0.18～0.45g/L

β_2-微球蛋白(β_2-MG)　0.7～1.8mg/L

血清铜蓝蛋白　150～600mg/L

血清总胆红素(TB)　1.7～17.1μmol/L(0.1～1.0mg/dl)

血清结合胆红素(CB)　0～6μmol/L(0～0.2mg/dl)

血清总胆汁酸　<10mmol/L

血氨　11～35μmol/L(40～490μg/L)

血清维生素 B_{12}　200～900pg/ml(148～664pmol/L)

维生素 B_{12} 吸收(Schiling)试验　>7%

血清叶酸　6～21ng/ml(13.6～47.6nmol/L)

血清Ⅲ型前胶原(PⅢP)　<18ng/ml

血清Ⅳ型胶原(PⅣP)　30～140ng/ml

层黏连蛋白(LN)　<150pg/ml

肌钙蛋白(cTnT)　<0.1ng/ml

肌红蛋白(Myo)　<70ng/ml

纤维结合蛋白(FN)　250～486μg/ml

血清酶学

血清丙氨酸氨基转移酶(ALT)

赖氏法　<40U/L(5～25U/L)

酶-速率法　<75U/L

血清天冬氨酸氨基转移酶(AST)

赖氏法　<40U/L(8～20U/L)

酶-速率法　<75U/L

血清碱性磷酸酶(ALP)　15～115U/L

血清酸性磷酸酶(ACP)　<11U/L

血清乳酸脱氢酶(LDH)　109～245U/L

血清乳酸脱氢酶同工酶

LDH_1　24%～34%

LDH_2　35%～44%

LDH_3　19%～27%

LDH_4　0～5%

LDH_5　0～2%

血清γ-谷氨酰转肽酶(γ-GT)　5～54U/L

血清胆碱酯酶(ChE)　30～80U/ml

血清溶菌酶　5～30μg/ml

(尿液溶菌酶0μg/ml)

血清淀粉酶(AMS)　148～333U/dl

(尿液淀粉酶100～1200U/dl)

血清脂肪酶(LPS)　0～160U/L

血清胰蛋白酶　<400ng/ml

血清肌酸激酶(CK)　10～110U(30℃)

血清肌酸激酶同工酶

CK-MB　<4%～6%　男性<4.94ng/ml

女性<2.88ng/ml

CK-MM　>94%～96%

CK-BB　0或微量

血清腺苷脱氨酶(ADA)　0～25U/ml

胸水腺苷脱氨酶　<45U/dl

骨　髓

正常人骨髓血细胞分类计数(髂骨)　见附表1

附表 1　正常人骨髓血细胞分类计数(髂骨)

细胞名称	最低值～最高值(%)
粒细胞系统	
原始粒细胞	0～2.5
早幼粒细胞	0.4～3.9
中性粒细胞	
中幼	2.2～12.2
晚幼	3.5～13.2
杆状核	16.4～32.1
分叶核	4.2～21.2
嗜酸性粒细胞	
中幼	0～1.4
晚幼	0～1.8
杆状核	0.2～3.9
分叶核	0～4.2
嗜碱性粒细胞	
中幼	0～0.2
晚幼	0～0.3
杆状核	0～0.4
分叶核	0～0.2
红细胞系统	
原红细胞	0～1.9
早幼红细胞	0.2～2.6
中幼红细胞	2.6～10.7
晚幼红细胞	5.2～17.5
淋巴细胞系统	
原淋巴细胞	0～0.4
幼淋巴细胞	0～2.1
淋巴细胞	10.7～43.1
单核细胞系统	
原单核细胞	0～0.3
幼单核细胞	0～0.6
单核细胞	1.0～6.2
浆细胞系统	
原浆细胞	0～0.1
幼浆细胞	0～0.7
浆细胞	0～2.1
其他细胞	
组织细胞	0～1.0
内皮细胞	0～1.4
巨核细胞	0～0.3
吞噬细胞	0～0.4
组织嗜碱细胞	0～0.5
组织嗜酸细胞	0～0.2
脂肪细胞	0～0.1
分类不明细胞	0～0.1
细胞分裂	
红细胞系统	0～17
粒细胞系统	0～7
粒细胞:有核红细胞	2∶1～5∶1

骨髓各成形物比积

脂肪层　约 0.5%～3.0%

血浆层　约 39%～48.5%

有核细胞层　约 4.0%～6.0%

红细胞层　约 45%～54%

骨髓液有核细胞计数　(10～100)×10^9/L

巨核细胞数　单位面积(1.5cm×3.0cm)巨核细胞计数 7～35 个

分类计数:原始型 0%,早幼型 0～5%,中幼型 10%～27%,晚幼型 44%～60%,裸核 8%～30%,变性 2%

免疫学检查

血清免疫球蛋白定量

IgG　7.60～16.60g/L

IgA　0.71～3.35g/L

IgM　0.60～2.12g/L

IgD　1～4mg/L

IgE　0.1～0.9mg/L

血清冷球蛋白　<80μg/ml

血清总补体溶血活性(CH_{50})　50～100CH_{50}U/ml

C3　(1.14±0.27)g/L

C4　(0.55±0.11)g/L

C_{1q}　(0.20±0.04)g/L

B 因子 0.10～0.40g/L

循环免疫复合物(CIC)

PEG 沉淀比浊法　2.3%～6.3%

ELISA 法　<28.4μg/ml

外周血单个核细胞

T 细胞表面标志

CD3　免疫荧光法　63.1%±10.8%

　　流式细胞术　61%～85%

CD4　免疫荧光法　42.8%±9.5%

　　流式细胞术　28%～58%

CD8　免疫荧光法　19.6%±5.9%

　　流式细胞术　19%～48%

CD4∶CD8　0.9∶1～2.1∶1

B 细胞表面标志　SmIg　12%～34%

　　CD19　12%～25%

　　CD20　12%～25%

淋巴细胞毒试验　死亡着色细胞<10%

淋巴细胞混合培养　转化率<10%

抗体依赖的杀伤细胞(K 细胞)杀伤活性

细胞毒指数 55.35%±14.92%(LDH 释放法)

自然杀伤细胞(NK 细胞)活性

^{51}Cr 释放法　47.6%～76.8%

硝基四唑氮蓝试验(NBT)　<10%

血清白介素-2 受体(SIL-2R)　100～500U/L

血清 C 反应蛋白(CRP)　0～9.7mg/L

血清纤维结合蛋白(Fn)　(231±46)μg/ml

抗中性粒细胞胞浆抗体(ANCA)　阴性(免疫荧光法)

抗髓过氧化物酶抗体(anti-MPO)　<20RU/ml (ELISA)

抗蛋白酶 3 抗体(anti-PR3)　<20RU/ml(ELISA)

抗肾小球基底膜抗体(anti-GBM)　<20RU/ml (ELISA)

抗核抗体(ANA)　阴性(间接免疫荧光法)

抗双链 DNA(ds-DNA)抗体　<100IU/ml

抗可提取性核抗原(ENA)抗体谱

抗核糖核蛋白抗体(抗 RNP)　阴性

抗酸性核蛋白抗体(抗 Smith,Sm)　阴性

抗干燥综合征-A-抗体(抗 SS-A)　阴性

抗干燥综合征-B-抗体(抗 SS-B)　阴性

抗系统性硬化症抗体(抗 Scl-70)　阴性

抗线粒体抗体(AMA)　阴性

抗平滑肌抗体(ASMA)　阴性

类风湿因子　0～15IU/ml

抗链球菌溶血素"O"抗体　0～200IU/ml

抗链球菌激酶抗体　<1∶40

抗透明质酸酶抗体　<1∶2048

抗甲状腺球蛋白(TG)抗体电化学发光法 <115IU/ml

抗甲状腺过氧化物酶抗体(TPO)　<34IU/ml

肿瘤标志物

甲胎蛋白(AFP)　<20ng/ml

癌胚抗原(CEA)　<5.0ng/ml

糖链抗原 19-9(CA 19-9)　<37.0U/ml

癌抗原 125(CA 125)　<35.0U/ml

癌抗原 15-3(CA 15-3)　<25.0U/ml

糖链抗原 72-4(CA72-4)　<6.9U/ml

癌抗原 242(CA242)　<29.0U/ml

癌抗原 50(CA50)　<25U/ml

神经元特异烯醇化酶(NSE)　<15.2ng/ml

细胞角蛋白 19 片段(CYFRA 211)　<3.3ng/ml

鳞癌抗原(SCC)　<1.5ng/ml

前列腺特异抗原(PSA)　<4.0ng/ml

前列腺酸性磷酸酶(PAP)　<2.0μg/L

组织多肽抗原(TPA)　<130U/L

AL 岩藻糖苷酶测定(AFU)　234～414μmol/L

内分泌功能检测

下丘脑-垂体

血清生长激素(GH)　3ng/ml

血清催乳激素(PRL)　男　<15μg/L[(6.2±0.6)μg/L]

女　<20μg/L[(9.0±0.6)μg/L]

分娩时　150～200μg/L

血清促甲状腺激素(TSH)　0.27～4.2μIU/ml

血清促肾上腺皮质激素(ACTH)

化学发光法　<46pg/ml

血清促性腺激素

促卵泡激素(FSH)

卵泡期　4～17mIU/ml

排卵前期　4～15mIU/ml

黄体期　4～15mIU/ml

绝经期　30～200mIU/ml

成年男性　4～13mIU/ml

促黄体生成激素(LH)

卵泡期　5～30mIu/ml

排卵前期　75～90mIu/ml

黄体期　3～41mIu/ml

绝经期　30～200mIu/ml

成年男性　6～23mIu/ml

精氨酸血管加压素 AVP(抗利尿激素 ADH)

2.3～7.4pmol/L(2.5～8ng/L)

甲状腺和甲状旁腺

总甲状腺素(TT_4)　5～10.2μg/dl

总三碘甲状腺原氨酸(TT_3)　100～150ng/dl

血清游离甲状腺素(FT_4)　0.92～1.32μg/L (12～22pmol/L)

血清游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)　3.0～7.5pmol/L

^{125}I-T_3 血浆结合比值(与正常比)　0.99±0.1

甲状腺 ^{131}I 吸收率(高峰多在 24 小时时出现)

3 小时平均值　5%～25%

24 小时平均值　20%～45%

血清甲状旁腺素(PTH)　16～65pg/ml

血清降钙素(CT)　<100pg/ml

肾上腺

血浆总皮质醇

上午 8 时　140～690nmol/L(5～25μg/dl)

下午 4 时　80～300nmol/L(3～12μg/dl)

血浆 11-羟皮质类固醇　16～25μg/dl

尿 17 羟类固醇(17-OHCS)

男性　5～15mg/24h(8.3～27.6μmol/24h)

女性　4～10mg/24h(5.5～22.1μmol/24h)

尿 17 酮类固醇(17-KS)

男性　8～20mg/24h(30～70μmol/24h)

女性　6～15mg/24h(20～50μmol/24h)

尿 17-生酮类固醇(17-KGS)

男性　5～23mg/24h

女性　3～15mg/24h

尿游离皮质醇　20～100μg/24h (55.2～276mmol/24h)

血浆醛固酮

卧位　0.03～0.14nmol/L(1～5μg/dl)

立位　0.14～0.42nmol/L(5～15μg/dl)

尿醛固酮　5.5～27.7nmol/d(2～10μg/24h)

尿儿茶酚胺总量

肾上腺素为标准　0～20μg/24h

去甲肾上腺素为标准　10～80μg/24h

血浆儿茶酚胺(CA)　<1ng/ml(<5.91nmol/L)

尿 3-甲基 4-羟基苦杏仁酸(VMA)　2～6.8mg/24h

其他

血浆胰岛素(空腹)　2.6～24.9μU/ml

血清 C 肽(C-P)　1.1～5.0ng/ml

尿 C 肽　(36±4)μg/24h

血浆胰高血糖素(空腹)　50～120pg/ml

血浆肾素活性(PRA)　(0.7±0.3)ng/ml

血浆血管紧张素Ⅱ(AⅡ)　(19±10)pg/ml

血浆心钠素(ANP)　(575±112)pg/ml

血浆促胃液素(空腹)　15～105pg/ml

血甘胆酸(CG)　0～250μg/dl

血浆促胰液素　<100pg/ml

血管活性肠肽(VIP)　90～101pg/ml

血清缩胆囊素(CCK)　(88.5±3.9)pg/ml

肾功能试验

浓缩稀释试验(Mosenthal 法)

夜尿量<750ml

日尿量与夜尿量之比 3∶1～4∶1

最高比重>1.018

自由水清除率(C_{H_2O})　25～100ml/h

菊粉肾清除率　男性　(124±25.8)ml/min

女性　(119±12.8)ml/min

内生肌酐清除率　109～148L/24h(平均 128L/24h)，或(90±10)ml/min

肾小管葡萄糖最大重吸收量(TmG)

男性　300～450mg/min

女性　250～350mg/min

肾小球滤过分数(FF)　0.18～0.22(平均 0.20)

肾血流量　1200～1400ml/min

肾血浆流量　600～800ml/min

肾小管酸中毒试验

氯化铵(氯化钙)负荷试验　尿 pH<5.3

碳酸氢离子重吸收排泄试验　排泄分数为 0

肺功能测定

肺容量

肺活量(VC)　男性　(4.3593±0.6643)L

女性　(3.2305±0.4884)L

残气量(RV)　男性　(1.5186±0.3886)L

女性　(1.1830±0.2853)L

肺总量(TLC)　男性　(5.8936±0.8113)L

女性　(4.4151±0.6050)L

残气/肺总量(RV/TLC)

男性　25.7219%±5.3429%

女性　26.7161%±5.1981%

无效腔　男性　0.128L

女性　0.119L

通气量

静息通气量(MV)　男性　(6663±200)ml/min

女性　(4217±160)ml/min

最大通气量(MVV)

男性　(135.4810±26.2083)L/min

女性　(100.054±18.3115)L/min

用力肺活量(FVC)　男性(4.3256±0.6838)L

女性(3.2143±0.4942)L

第 1 秒用力呼气量($FEV_{1.0}$)

男性　(3.6865±0.6332)L

女性　(2.8214±0.4619)L

1 秒率($FEV_{1.0}\%$)

男性　85.2698%±6.3718%

女性　87.7627%±5.3574%

最大呼气流量(PEF)

男性　(8.9546±1.5783)L/S

女性　(6.4276±1.1082)L/S

气体分布与弥散功能

7 分钟氧冲洗法　肺泡氮浓度<2.5%

一次呼气测验法　氮浓度差<1.5%

一氧化碳弥散量(DLco)

男性　(25.04±5.887)ml/(min·mmHg)

女性　(17.815±3.691)ml/(min·mmHg)

动脉血气分析

pH　7.35～7.45
二氧化碳分压($PaCO_2$)
35mmHg～45mmHg
氧分压(PaO_2)
坐位　104.2－0.27×年龄(mmHg)
卧位　103.5－0.42×年龄(mmHg)
氧饱和度(SaO_2)　90%～100%
肺泡气-动脉血氧分压差(A-aDO_2或 PA-aO_2)
7～15mmHg
标准碳酸氢盐(SB)(动脉血浆)
(5±3)mmol/L[(25±3)mEq/L]
缓冲碱(BB)(动脉压)
45～55mmol/L(45～55mEq/L)
碱剩余(BE)(全血)
－3～＋3mmol/L(－3～＋3mEq/L)
一氧化碳(CO)(全血)
非吸烟者　<2%Hb
吸烟者　<10%Hb

尿液检验

尿常规

比重　1.005～1.025
pH 值　5.0～8.0
亚硝酸盐(NIT)　阴性
蛋白(PRO)　阴性
葡萄糖(GLU)　阴性
酮体(KET)　阴性
胆红素(BIL)　阴性
尿胆原(UBG)　3～17μmol/L
红细胞(RBC)　0～3/HP
白细胞(WBC)　0～5/HP
透明管型　阴性
颗粒管型　阴性
比重　1.005～1.025,晨尿在 1.020 左右
尿渗量　一般在 600～1000mOsm/kg
24 小时内最大范围为 540～12 400mOsm/kg
晨尿>800mOsm/kg
禁水 12h>850mOsm/kg
尿渗量：血浆渗量　3：1～4.7：1
蛋白定量　0～0.15g/d
尿白蛋白定量　<29mg/d(20μg/min)
糖定量(氧化酶法)　0.56～5.0mmol/d(100～900mg/d)
12 小时尿沉渣计数(Addis 计数)
白细胞及上皮细胞　<100 个
红细胞　<50 万个
管型　<5000 个
3 小时细胞排出率
白细胞　男性<70 000/h　女性<140 000/h
红细胞　男性<30 000/h　女性<40 000/h
管型 0

尿生化

肌酐　6.2～13.2mmol/24h(男性略高于女性)
肌酸　0～1.52mmol/24h
尿素氮　357～535.5mmol/24h
尿酸　男　149～416μmol/L
女　89～357μmol/L
氯　170～250mmol/24h(10～15g/24h)
钠　40～220mmol/24h(3～5g/24h)
钾　25～100mmol/24h(2～4g/24h)
钙　2.5～7.5mmol/24h(0.1～0.3g/24h)
磷　22.4～48mmol/24h(0.7～1.5g/24h)
铅　<0.39μmol/24h(<80μg/24h)
粪卟啉　75～375nmol/24h(50～250μg/24h)
尿卟啉　12～36nmol/24h(10～30μg/24h)
δ-氨基 γ-酮戊酸　45.8μmol/L(6mg/L)(正丁酮抽提法)
尿胆原　<6.76μmol/24h(<4mg/24h)
尿胆原稀释试验　1：20 为阴性反应
肌红蛋白　<4mg/L
尿纤维蛋白降解产物(FDP)
ELISA 法　(54.64±32.06)ng/ml
$β_2$-微球蛋白　<0.2mg/L(<370μg/24h)
$α_1$-微球蛋白　0～15mg/L
Bence-Jones 蛋白　阴性
尿含铁血黄素试验(Rous 试验)　阴性
尿隐血试验　阴性
尿骨钙素　21～83nmol　BCE/L
尿免疫球蛋白轻链(比浊法)
κ 轻链　598～1329mg/L
λ 轻链　280～665mg/L
κ/λ　1.47～2.95

胃液检查

空腹胃液总量　20～100ml
pH　1.3～1.8
基础胃酸分泌量(BAO)　2～5mmol/h

注射五肽促胃液素6μg/kg后最大胃酸分泌量(MAO)　15～20mmol/h

脑脊液检查

压力(侧卧位)
　0.69～1.76kPa(70～180mmH_2O)
pH　7.31～7.34
蛋白质定性(Pandy试验)　阴性
蛋白质定量　0.20～0.40g/L
葡萄糖　2.5～4.5mmol/L(65～80mg/dl)
氯化物　120～130mmol/L(700～760mg/dl)
乳酸脱氢酶　LDH为血清量的5%～10%
免疫球蛋白　IgG 10～40mg/L,IgM 0～0.7mg/L
细胞数　(0～8)×10^6/L,多为单个核细胞

心导管检查

压力　见附表2
动脉血氧饱和度　94%～100%(平均97.3%)
血氧差
　右心房与上腔静脉间的血氧差　<1.9V%
　右心室与右心房间的血氧差　<0.9V%
　肺动脉与右心室间的血氧差　<0.5V%
心脏排血指数　2.6～4.0L/(min·m^2)
周围总阻力　1300～1800dyn·s·cm^{-5}
周围血管阻力　800～1200dyn·s·cm^{-5}
肺小动脉阻力　47～160dyn·s·cm^{-5}
肺总阻力　200～300dyn·s·cm^{-5}
每搏做功指数　45～75g/m^2

附表2　心导管检查不同部位压力(右心)

部位	压力kPa(mmHg)(以卧位背侧以上10cm作为测压零点)		
肺微血管	平均压	0.50～1.0	(3.7～7.5)
肺动脉分支	收缩压	2.39～3.0	(17.9～22.3)
	舒张压	0.60～1.48	(4.5～11.1)
肺总动脉	收缩压	2.44～3.56	(18.3～26.7)
	舒张压	0.63～1.40	(4.7～10.5)
右心室	收缩压	2.75～3.90	(20.6～29.2)
	舒张压	0～0.56	(0～4.2)
右心房	平均压	0.11～0.59	(0.8～4.4)

心脏超声检查

主动脉根部内径　20～37mm
左室舒张末期内径　35～56mm
左室收缩末期内径
　左房内径　19～40mm
　室间隔厚度　6～11mm
　左室后壁厚度　6～11mm
　左室内径缩短分数　34%±6%
其他静脉压(肘静脉)
　0.29～1.42kPa(平均0.97kPa)[30～145mmH_2O(平均99mmH_2O)]
中心静脉压
　0.58～0.98kPa(60～100mmH_2O)

超声测量

甲状腺

长径　45～50mm
横径　20～30mm
前后径　15～20mm

肝脏

左右叶最大横径
　男　(18.72±1.89)cm,女　(17.21±1.67)cm
最大前后径
　男　(14.10±1.50)cm,女　(12.01±1.27)cm
右叶长(右锁骨中线)
　男　(11.28±2.02)cm,女　(10.67±2.46)cm
左叶长(腹主动脉前)
　男　(7.28±1.50)cm,女　(7.31±1.13)cm
门脉主干　(1.17±0.13)cm

脾脏

长轴　<10cm
脾门处最大厚度　<4.5cm
脾静脉　男　(0.57±0.12)cm,女　(0.55±0.13)cm

胆囊(空腹)

长径　7～9cm
宽径　3～5cm
容量　40～60ml
壁厚　0.1～0.2cm
胆总管外径　0.6～0.8cm
内径　<0.5cm

胰腺

胰头　<3.0cm

胰体　<2.0cm

胰尾　1～3cm

主胰管直径　0.2～0.3cm

肾脏

长径　10～12cm

宽径　5～6cm

厚度　3～4cm

集合系统液性分离　<1cm

肾上腺

长径　4～6cm

宽径　2～3cm

厚度　0.2～0.8cm

资料来源:王鸿利．实验诊断学．第2版．2012;复旦大学附属中山医院检验科。

中英文名词对照索引

C

D

G

H

I

J

K

L

M

N

P

Q

R

S

T

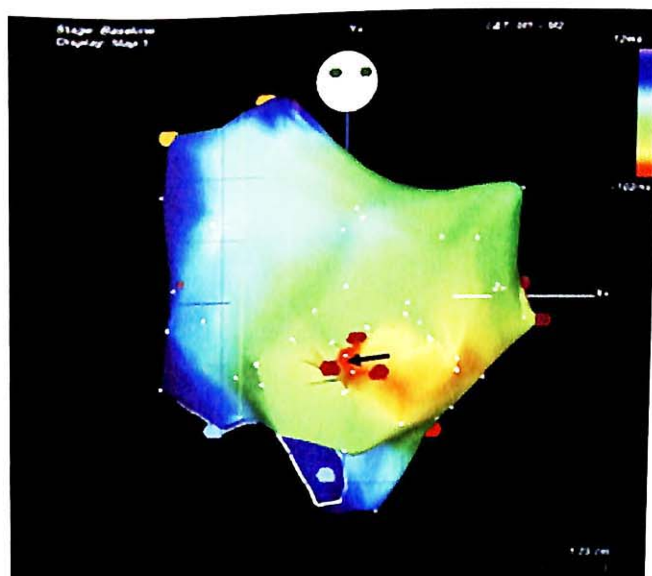


图 16-3-19 利用三维标测技术射频消融治疗房性心动过速

该图为一无休止性房性心动过速患者，曾在外手术3次均未能成功，应用三维技术3次放电后心动过速终止，巩固放电后再也不能诱发

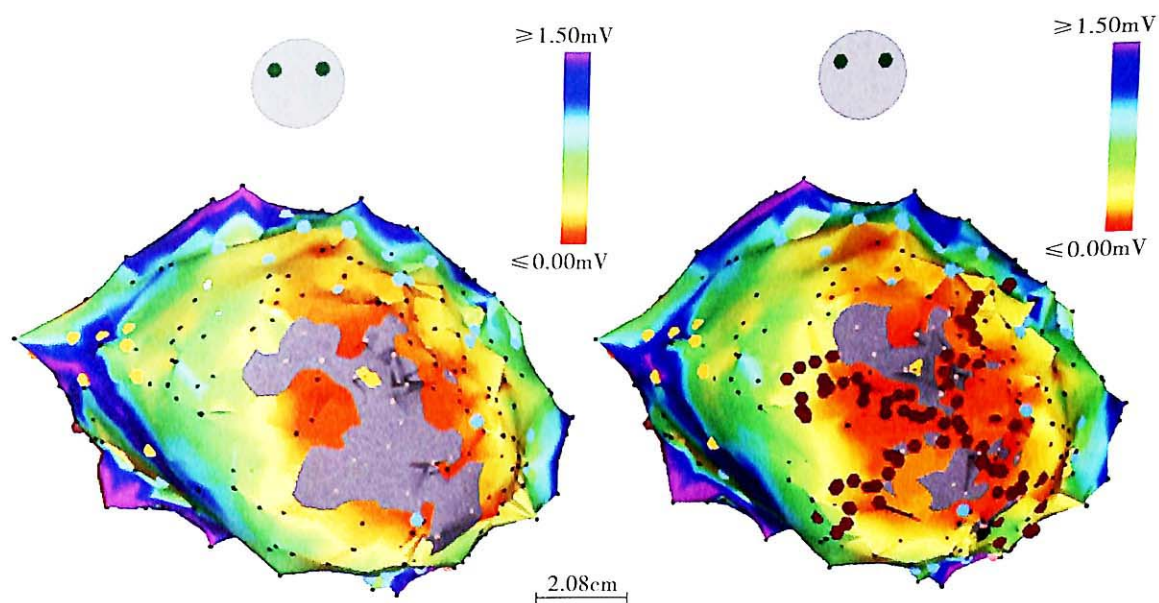


图 16-3-34 在 CARTO 系统下标测到为靶痕性室速，并成功消融

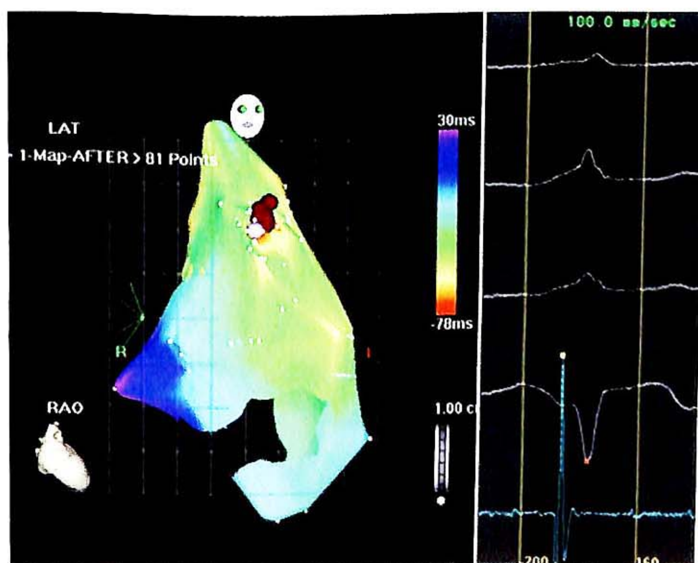
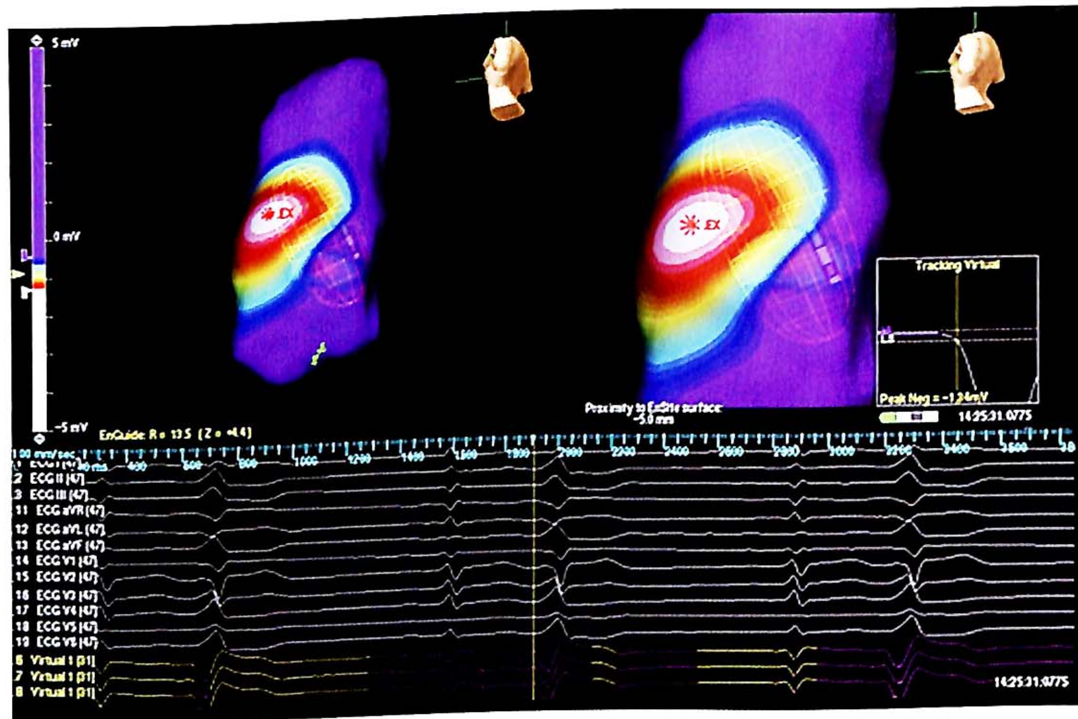
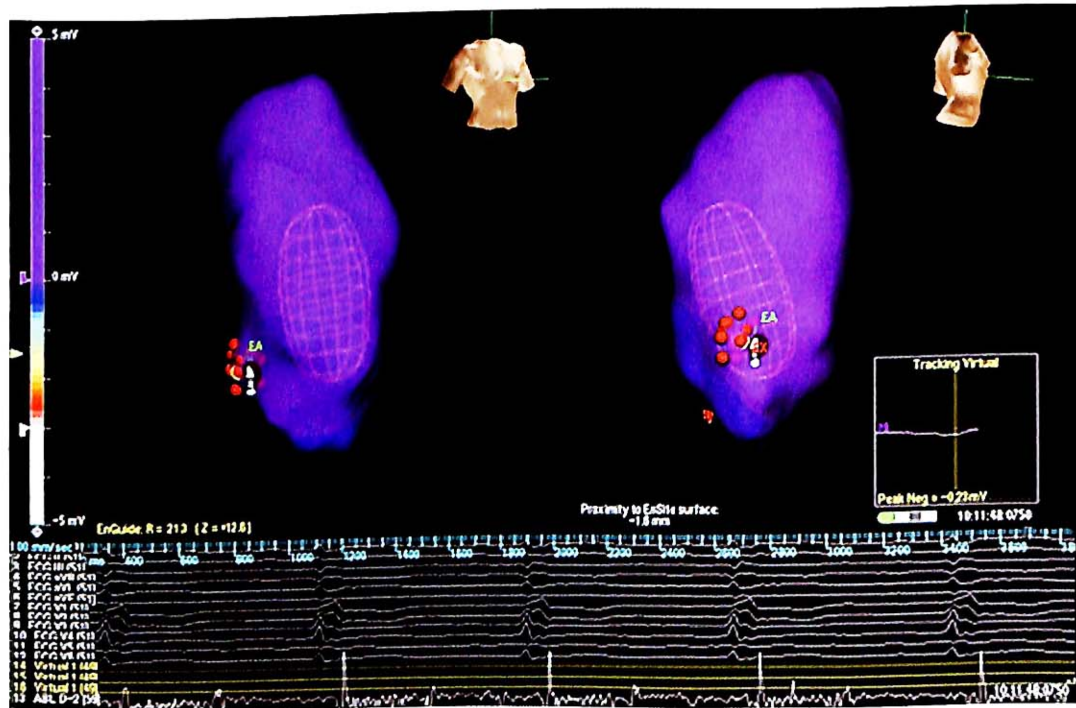


图 16-3-35 在 CARTO 系统激动标测到理想靶点位放电消融成功



A



B

图 16-3-36　在 ensite 3000 系统下应用 ARRY 技术重建右心室流出道并寻找理想靶点位

A. ARRY 标测到最早激动点　B. 在通过 ARRY 标测最早靶点位放电后期前收缩消失

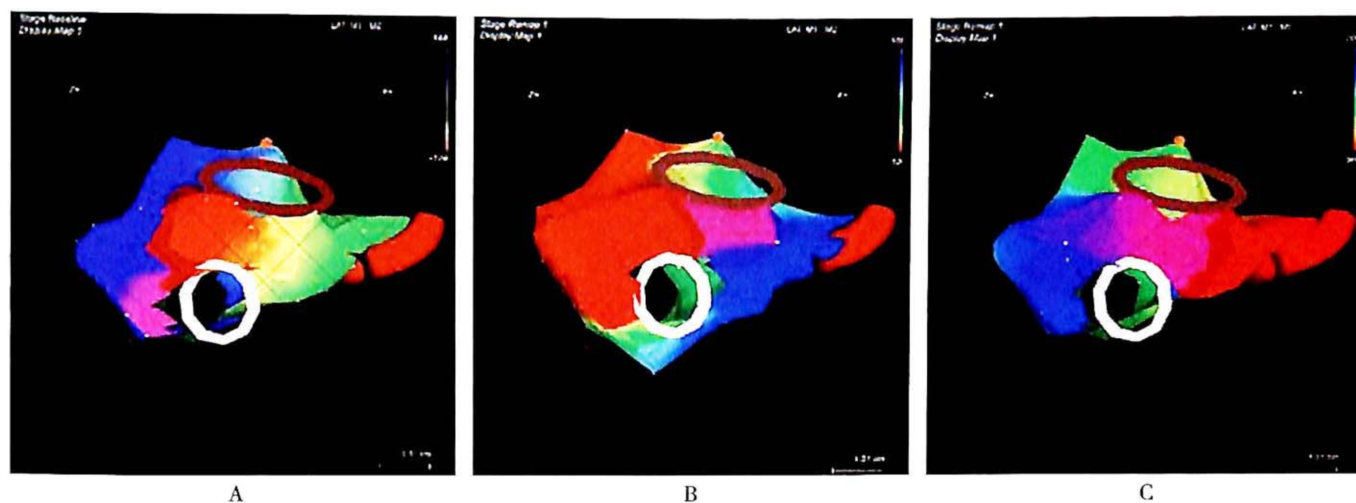


图 16-3-40　峡部双向性传导阻滞

A. 为心房扑动时激动沿三尖瓣峡部呈逆时针方向传导　B. 为消融峡部后右房下起搏见传导不能从峡部传导呈顺钟向传导　C. 为消融峡部后冠状静脉窦起搏传导仍然不能通过峡部，激动沿逆钟向方向传导

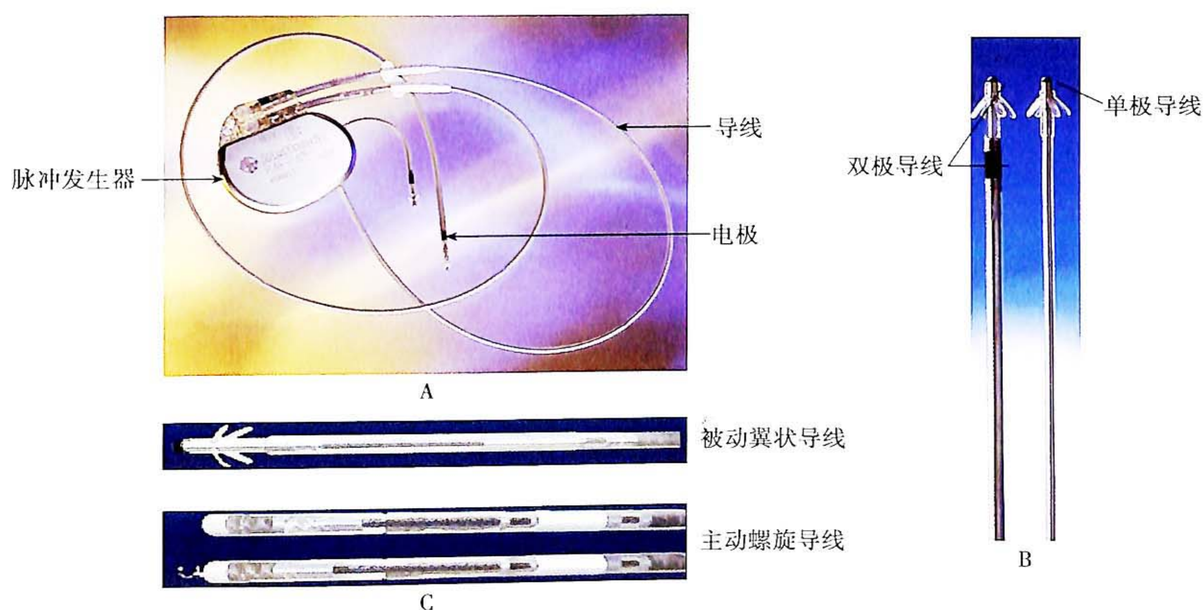


图 16-5-1　人工心脏起搏系统的组成和电极导线

A. 起搏系统组成　B. 单、双极导线电极　C. 被动、主动导线

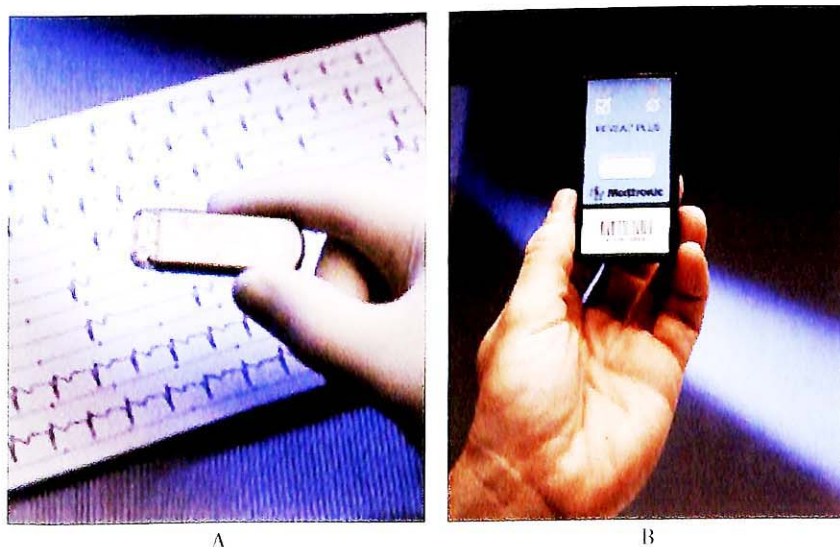


图 16-5-9　可植入式心电事件记录仪(Reveal DX)

A. 记录仪的实际大小　B. 供患者使用的激活器

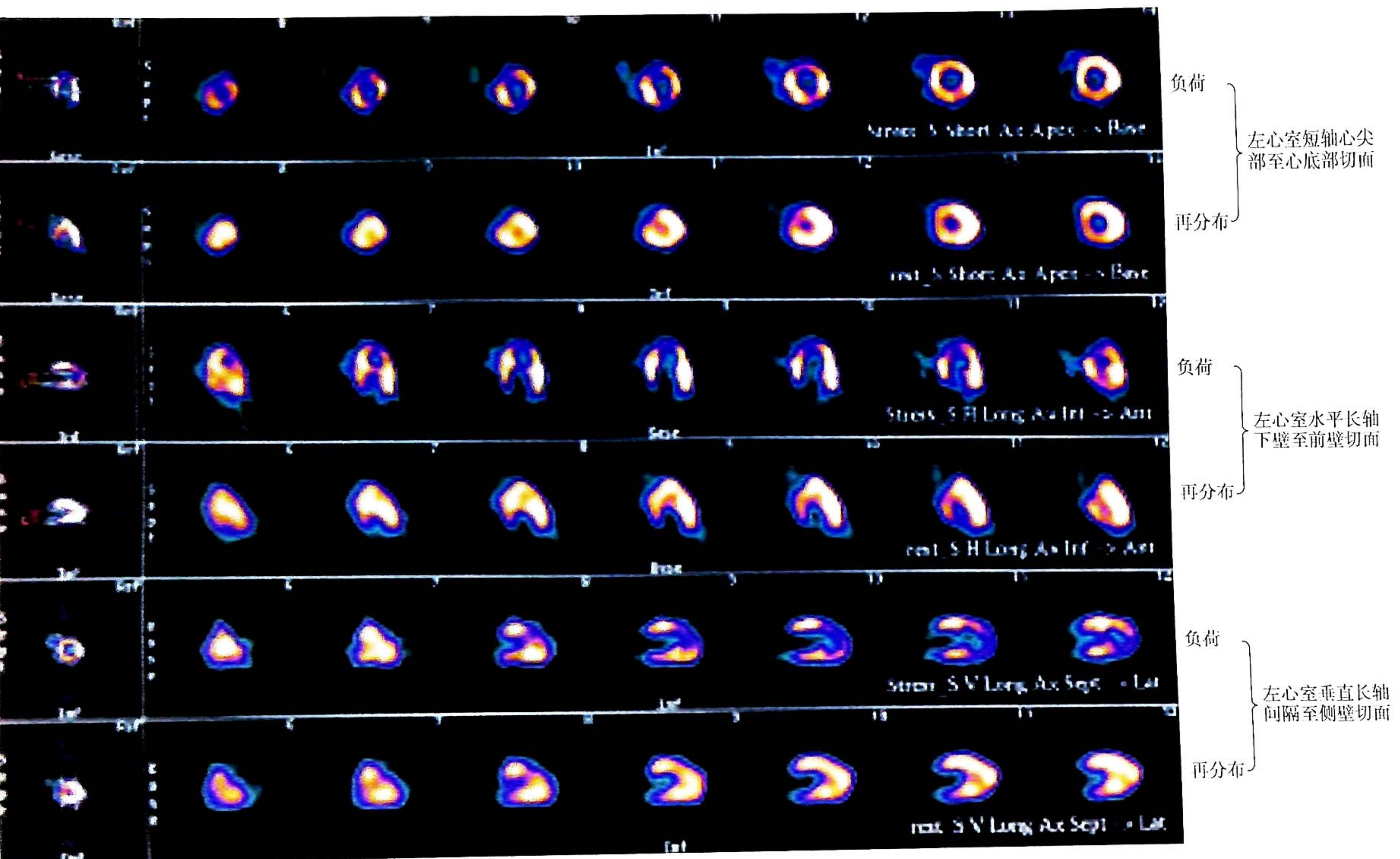


图 16-8-3 ^{99m}Tc-MIBI 心肌单光子发射断层显像(负荷/静息一日法)

负荷态和再分布态各层面显影示左室前壁、心尖以及下壁近心尖处在负荷状态下表现为放射性稀疏和缺损，再分布状态下可见明显的放射性填充，为心肌缺血表现。其他各壁未见明显的放射性异常分布。负荷态可见左室心腔扩大

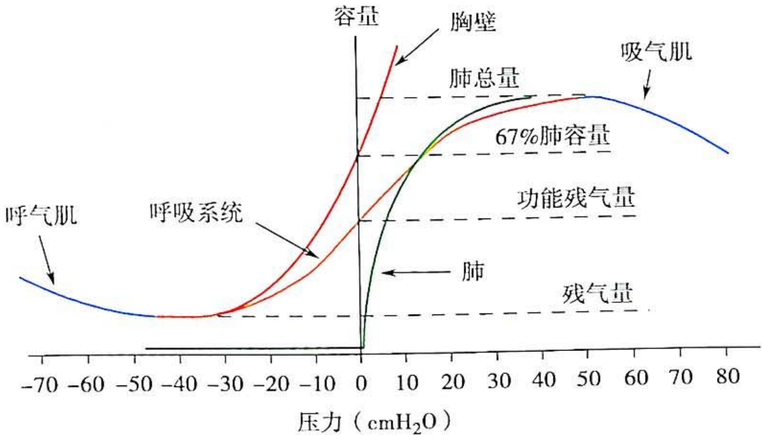


图 17-2-3　分离的肺、胸壁，以及合并的胸壁和肺的压力-容量曲线

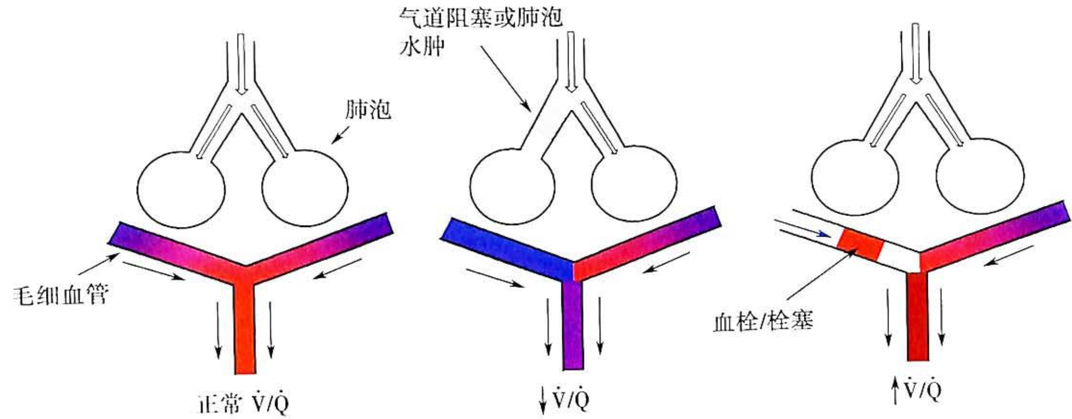


图 17-2-8　正常和异常情况下的通气与血流比例

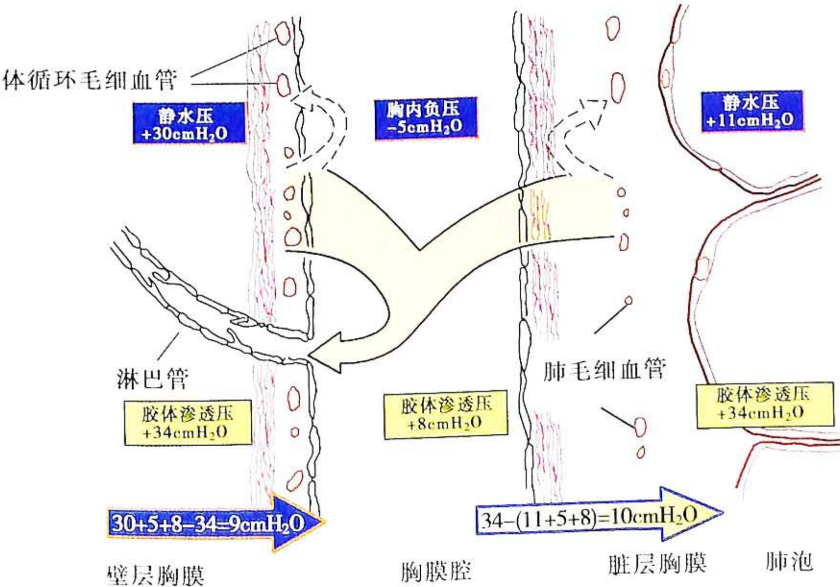


图 17-12-1　胸腔液体转运机制

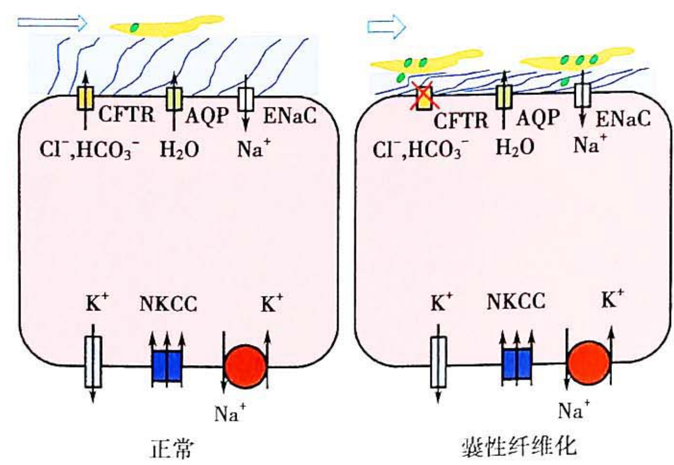
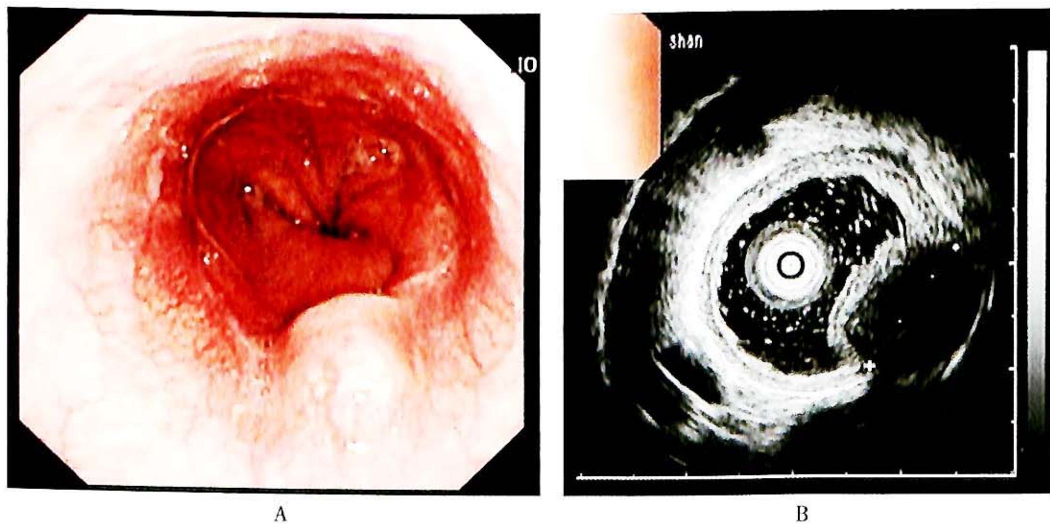


图 17-16-1　正常和囊性纤维化患者呼吸道上皮结构和功能

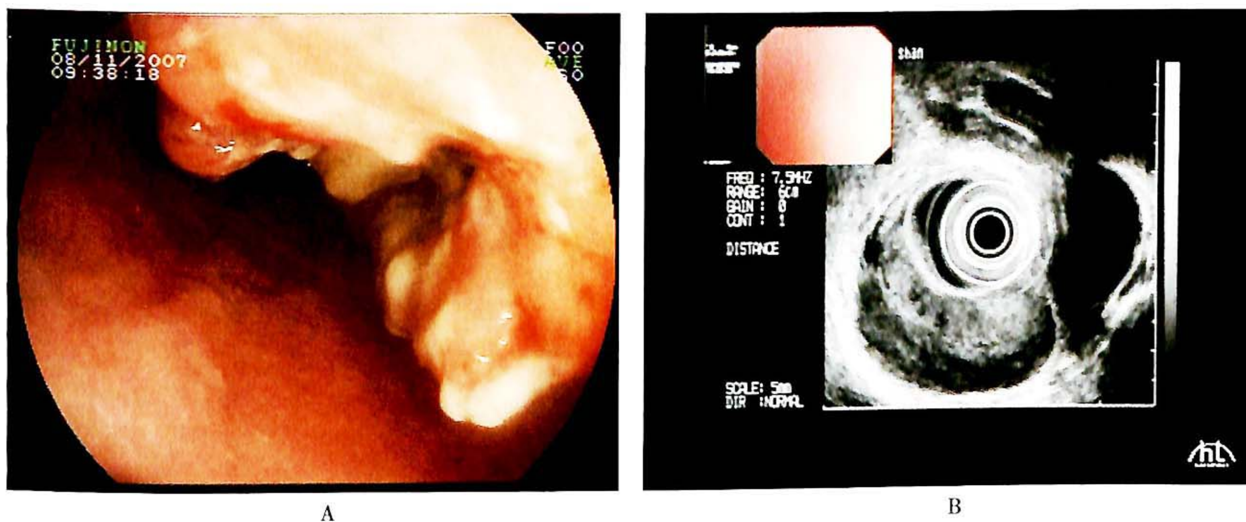
AQP，水通道；ENaC，上皮钠通道；NKCC，钠钾二氯协同转运体。基底膜上还有 Na^+-K^+-ATP 酶，钾离子通道



A　　B

图 18-4-2

A. 食道下端黏膜下占位　B. 超声胃镜：黏膜下占位、低回声、固有肌层来源



A　　　　B

图 18-4-3　食管癌的内镜表现

食管下端 MT，占位病灶，低回声，不均匀，累及全层

A. 食管癌的内镜表现　B. 食管癌的超声表现

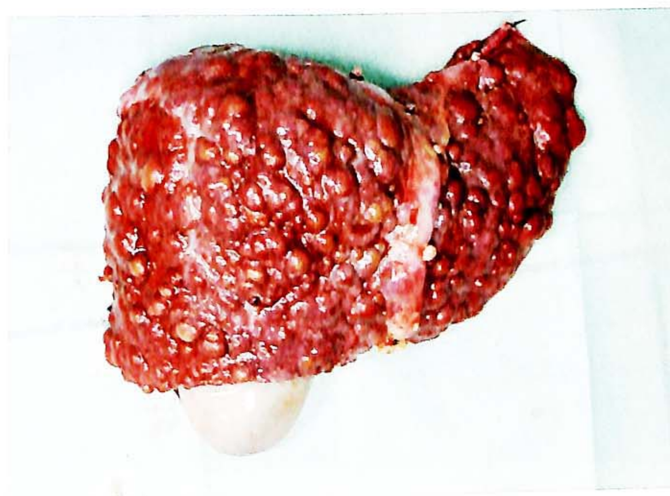


图 18-8-2　大结节性肝硬化（Wilson 病）



图 22-17-2　白色为痛风石



图 22-17-3　绿色为双能 CT 显示的尿酸盐结晶沉积

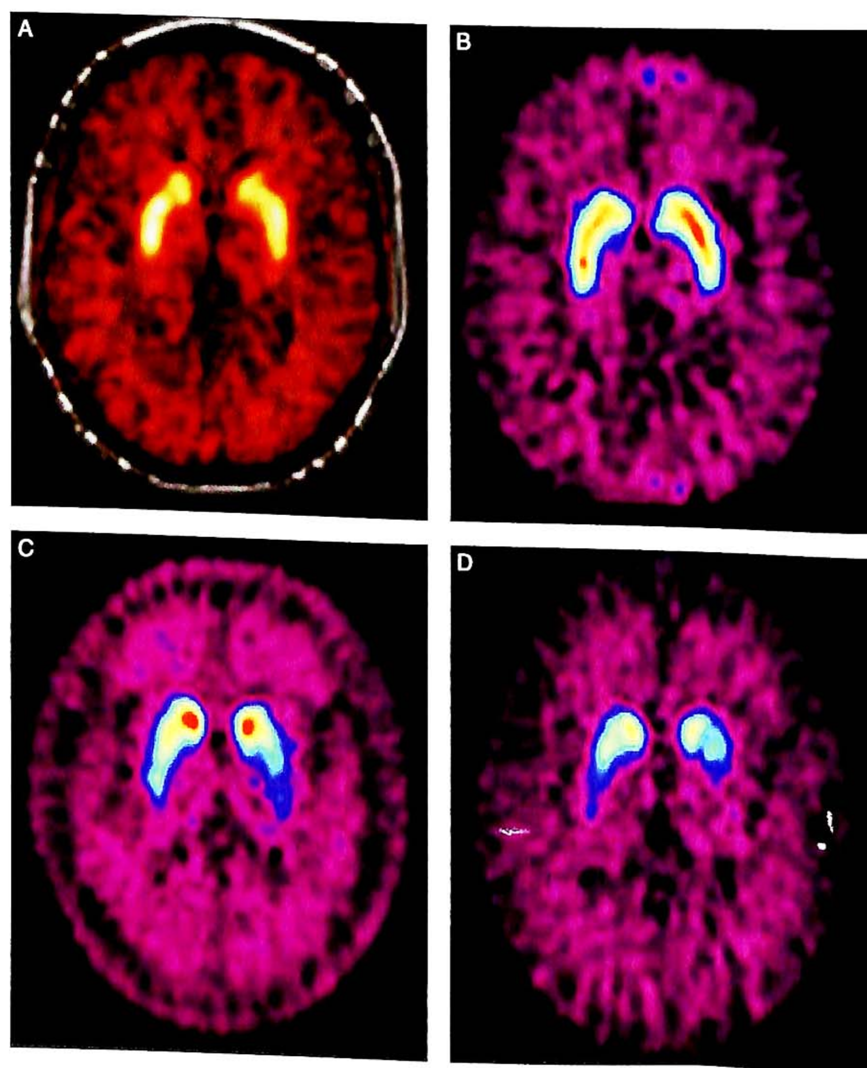


图 23-7-1　^{18}F-FP-CIT PET 显像脑多巴胺转运体

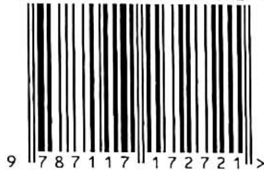
A. 健康对照（与 MR 融合图）　B. 健康对照　C. 早期帕金森病患者（HY Ⅰ级）
D. 晚期帕金森病患者（HY Ⅳ级）

图书在版编目（CIP）数据

实用内科学：全2册/陈灏珠，林果为，王吉耀主编.
—14版.—北京：人民卫生出版社，2013
ISBN 978-7-117-17272-1

Ⅰ.①实… Ⅱ.①陈… ②林… ③王… Ⅲ.①内
科学 Ⅳ.①R5

中国版本图书馆CIP数据核字(2013)第085250号



实 用 内 科 学
（第14版）
上、下册



主　　编：陈灏珠　林果为　王吉耀
出版发行：人民卫生出版社（中继线 010-59780011）
地　　址：北京市朝阳区潘家园南里19号
邮　　编：100021
E - mail：pmph @ pmph.com
购书热线：010-59787592　010-59787584　010-65264830
印　　刷：北京人卫印刷厂
经　　销：新华书店
开　　本：889×1194　1/16　　总印张：183　　总插页：15
总 字 数：6881千字
版　　次：1952年9月第1版　　2013年8月第14版
　　　　　2013年8月第14版第1次印刷（总第59次印刷）
标准书号：ISBN 978-7-117-17272-1/R·17273
定价（上、下册）：398.00元
打击盗版举报电话：010-59787491　E-mail：WQ @ pmph.com
（凡属印装质量问题请与本社市场营销中心联系退换）

"十二五"国家重点图书出版规划项目

Practice of Internal Medicine

14th Edition

第14版

实用内科学





策划编辑 杜贤 兰南 张令宇
责任编辑 卢冬娅 张令宇
封面设计 赵京津
版式设计 魏红波

本书附赠网络增值服务，激活方法：

1. 注册并登录人卫医学网"网络增值服务"平台（zengzhi.ipmph.com）；
2. 搜索并找到本书； 3. 点击"激活"，输入"激活码"

销售分类/内科学 ISBN 978-7-117-17272-1/R·17273 定价(上、下册)：398.00元